



나노 독성의 개념 및 나노입자에 대한 위해성 평가의 필요성

맹승희 · 유일재

산업안전보건연구원 화학물질안전보건센터 독성연구팀

The Concepts of Nanotoxicology and Risk Assessment of the Nanoparticles

Seung Hee Maeng and Il Je Yu

Laboratory of Occupational Toxicology, Chemical Safety and Health Research Center,
Occupational Safety & Health Research Institute, KOSHA, Daejeon 305-380, Korea

Received April 19, 2005; Accepted May 29, 2005

ABSTRACT. Human exposure to nano-sized particles (NSP) has increased over the last century with anthropogenic sources, and the rapid development of nanotechnology becomes an another source of such exposure. Information regarding the safety of nanotechnology and its product, nanoparticles, is urgently needed when assuming exposure through inhalation, oral intake, and penetration across skin is ever increasing as growing nanotechnology rapidly. The recent advancement of biokinetic studies with NSP and newer epidemiologic and toxicologic studies with ultrafine particles can be the basis for the nanotoxicology. Some concepts of nanotoxicology can be known from the results of these results. Specific small size of NSP, when inhaled, facilitates deposition by diffusional mechanism in all regions of the respiratory tract and uptake into cells, transcytosis across epithelial and endothelial cells into the blood and lymph circulation to reach target sites. Translocation along axons and dendrites of neuron makes an access to CNS and ganglia. These biokinetics are dependent on NSP surface chemistry. Risk assessments of NSP include appropriate and relevant doses/concentration selections, the increase effects in the organism and the benefits of possible desirable effects. An interdisciplinary team approach is desirable for nanotoxicology research and an appropriate risk assessment.

Keywords: Nano-sized particle (NSP), Nanotechnology, Risk assessment.

서 론

나노(nano)란 10억분의 1을 나타내는 단위로 1 nm(나노미터)는 10억분의 1미터로 물질의 근본을 이루는 원자 규모의 세계를 일컫는다. 원자들의 배열 간격이 약 0.2 nm이고, 원자 중 가장 작은 수소 원자의 직경이 0.1 nm 이므로 나노세계는 원자세계라 말할 수 있다.

원래 나노시대의 개막은 기원전 5세기 원자론에서부터

시작되었다고 볼 수 있겠지만 본격적으로 나노 과학이 등장한 것은 80년대 초 STM(Scanning Tunneling Microscope), AFM(Atomic Force Microscope) 등 주사원자 현미경 등이 개발되면서 부터이다(Rosei, 2004). 우리나라에서도 오래전부터 나노 기술이 도입되고 개발되어 왔는데 근년 국가 과학기술 기본대책이 발표되면서 미래유망기술 소위 6T, 즉 정보, 생물, 나노, 환경, 항공, 문화 분야 기술에 집중개발이 이루어지면서 나노 산업이 적극 활성화되어 왔다(KISTI, 2004).

우리나라의 나노기술 정책수립과 주요 정책 추진경위를 살펴보면, 우리나라의 경우는 정부 주도의 신속한 나노기술개발 지원으로 시작되었다는 것이 특징이다. 즉 우리나라

Correspondence to: Il Je Yu, Laboratory of Occupational Toxicology, Chemical Safety and Health Research Center, Occupational Safety & Health Research Institute, KOSHA, Daejeon 305-380, Korea
E-mail: u1670916@chollian.net

표 1. 한국의 나노기술정책 수립 및 주요 정책 추진 경위(KISTI, 2004)

연도	내용
2000	대통령, 국가과학기술위원회에 나노기술개발계획 수립지시 (2002. 12)
2001	나노기술 종합발전계획 공청회 및 심의확정(2001. 5) 국민경제자문위원회, NT 산업발전전략 확정(2001. 8) 나노기술전문위원회 신설(2001. 12)
2002	국회, 나노기술개발촉진법 제정 및 대통령 승인(2002. 12)
2003	나노기술개발촉진법 및 동법 시행령 발효(2003. 6)
2004	산업자원부, 나노 기술 집적 센터 선정(2004.1)

라의 국가 나노 기술개발전략은 나노 기술 연구계나 산업계의 요구에 의해서 출발한 것이 아니라 시작부터 정부의 강한 의지로 반영되었다. 정부차원의 중장기정책 수립 추진 시기도 우리나라의 경우 2001.7에 나노기술종합발전계획이 수립되었는데(표 1) 이는 미국(2000.1), 일본(2001.9)에 비해 결코 뒤지지 않는 시기이다(KISTI, 2004).

우리나라 나노기술 개발은 주로 과학기술부, 산업자원부, 국무조정실 산하 출연연구기관을 통해 이루어지고 있는데 주요 나노기술 프론티어 사업은 첫째, 반도체 소자의 기술 및 제조의 한계를 극복할 수 있는 초고속, 초고집적, 초 저소비전력의 테라급 나노 소자 개발사업이며 둘째, 환경친화적이며 높은 효율을 갖는 나노소재 개발사업이고 셋째는 나노 메가트로닉스 기술개발사업으로 각각 투자될 금액이 1,700억원, 1,200억원 및 1,135억원으로 상당하다 (KISTI, 2004).

나노핵심기반 기술사업은 2002년에서 2010년까지 추진될 예정인데, 산업자원부에서 추진 중인 차세대 신기술 개발사업은 세계적으로 실용화되고 있진 않으나 향후 미래 산업을 주도하고 산업전반의 파급효과가 큰 신기술개발을 지원하는 산업으로 고기능 나노복합체 개발, 차세대 대용량 정보저장장치기술, Electronsponning 및 유기기 혼성 산업용 섬유제조기술, 나노급 반도체용 EUVL(extreme

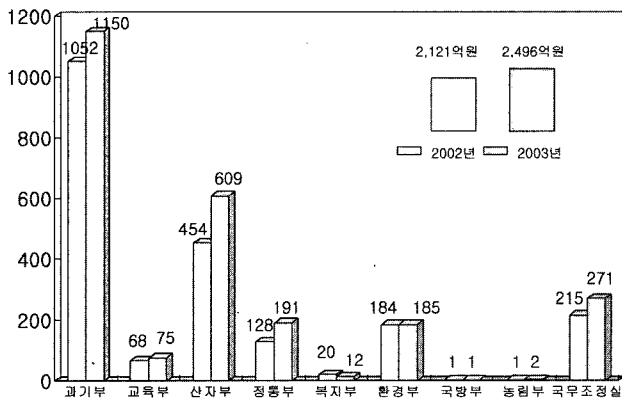


그림 1. 우리나라 부처별 나노기술 예산 규모비교(KISTI, 2004).

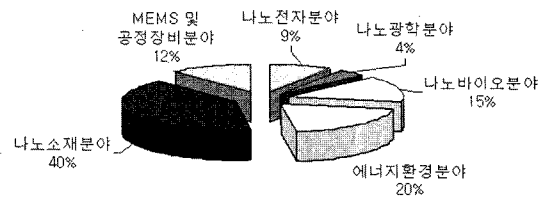


그림 2. 2005년도 우리나라 국내 나노기술산업분포현황(출처: Nano Net-나노산업기업정보).

ultraviolet lithography) 리소그래피 핵심기술 등이 추진되고 있다 (KISTI, 2004).

2002년도와 2003년도 우리나라에서 나노 기술에 투자한 예산규모는 각각 2,121억원 및 2,496억원이었으며 부처별 예산규모를 비교해 보면 우리나라의 경우 개발비에 많이 투자되어 있어서 과기부와 국무조정실 산하 출연기관, 산자부 등에 많이 배정되어 있고, 노동부는 거의 배정되어 있지 않는 것으로 나타났다(그림 1). 2004년도 투자규모는 전년도보다 약 15% 증가한 액수인 약 2,733억원에 이른다고 보고되어 있다 (KISTI, 2004).

최근(2005. 5) 국내 나노기술산업 분포는 그림 2와 같았는데(Nano Net, 나노산업기업정보) 총 255개 나노관련 산업체 중 나노소재분야의 기업 수가 가장 많았고 에너지 환경 분야, 바이오 분야, MEMS(Micro Electro Mechanical Device(MEM)) 및 공정장비분야, 나노 전자분야, 나노광학분야 순이었다.

최근 접할 수 있는 나노기술 활용 상품들로는 나노소재의 섬유, 테니스라켓, 공, 유리코팅과 금속부식방지용제, 자외선 차단제 향세균 분진, 의약품구, 화장품, 공기정화 시스템 등이 있으며 앞으로 생산될 미래 생산품으로써 나노 기술의 초용량 컴퓨터, 항암물질, 무공해 엔진, 약물 전달체 등이 개발될 예정이다.

나노기술은 지금까지 우리가 상상할 수 없을 만큼 많이 개발되어 왔고 앞으로도 계속 개발되어 우리 생활과 밀접하게 혜택을 주게 될 것이다. 그러나 나노기술에 주로 쓰이는 나노입자는 유익성과 함께 그 유해성이 언급되어지고 있다. 나노입자는 입자크기가 작아질수록 그 생물학적 활성으로 침투성이 높아지게 되는데 예를 들어 뇌에서의 blood brain barrier를 잘 통과할 수 있으므로 치료제의 대뇌 침투 가능성을 열어 치료제 개발을 가능케 할 수 있으나 독성물질 투과도 높이어 새로운 건강문제를 야기할 수 있다(Kreuter *et al.*, 2002).

Keryling *et al.*(2002) 보고에 따르면 polymer fume 형태의 나노입자 뿐 아니라 많은 다양한 나노입자들이 폐독성을 일으키기 쉽다고 보고되고 있다. Buckyball이라는 탄소입자 C₆₀ 나노입자는 환경에서 노출되면 생물체의 효

소기능의 변화를 일으키고, 환경오염원이 될 수 있다고 최근 보고되고 있다(Oberdörster, 2004). 작업장에서 이러한 물질들은 사용하는 근로자의 건강에도 그 유해성을 미칠 수 있을 것임을 당연히 예측할 수 있겠다.

이와 같이 나노 기술은 그 유익성을 누리기에 앞서 그 위해성을 분석할 필요가 있는데 그래야 하는 근거로는 첫째, 앞서서도 언급되었듯이 현재 나노기술의 연구 개발과 혁신을 위해 엄청난 재원이 지원되고 있다는 점이며 둘째, STM(Scanning Tunnelling Microscope), 원자 현미경 등 첨단기자재의 사용으로 나노 기술에 대한 상업화가 활성화되고 그래서 이제 나노기술은 실험실을 넘어 시장에 진입, 상품가치를 높이고 있어 산업장 근로자는 물론 일반 대중에 까지 노출이 용이하여졌다는 점이다. 한편, 많은 과학자, 환경운동가, 군사 문제 분석가 등이 나노기술의 잠재 위험성, 공중보건, 환경, 군사적 사용시 위험성이 있을 수 있다는 문제를 제기하기에 이르렀고, 나노산업에 관련된 근로자들에게도 잠재 위험성이 있다는 점이 지적되었다(Hoet *et al.*, 2004).

이와 같이 나노 물질에 대한 위해성의 문제와 함께 국제 전문가들은 사람과 환경을 보호하기 위한 나노정책이 마련되어야 한다고 권고하고 있다. 이들이 권고하는 사항들은 명명법 및 CAS 번호를 부여하는 것과 나노 물질에 대한 노출평가자료 축적 및 위해성평가방법에 관한 사항 등이다(European Communities, 2004). 이러한 권고사항을 실천할 때에는 기존 법체계를 최대한 이용해야 하는데 사전에 나노기술의 독특한 특성에 따라 필요시 기존 법체계를 제검토해야 할 필요성이 있으며, 특히 나노기술에 있어서 인간과 환경보건안전에 대한 규제의 투명성이 보장되어야 할 것이다.

본 글에서는 공기 중 초미세입자를 비롯하여 가공의 나노물질 등 나노크기의 입자에 대해 특히 고려해야할 독성의 개념과 노출에 따른 사람과 환경의 보호를 위한 위해성 평가의 필요성에 대해 언급하고자 한다.

본 론

NSP의 명명, 분류 및 사람에의 노출

나노 크기 입자(nano-sized particle, NSP, <100 nm)는 학자들에 따라 다양하게 불리워지고 있는데 독성학자들은 초미세입자(ultrafine particle, UFPs)라 하고, 기상학자들은 Aitken mode particle과 nucleation mode particle이라 하며, 재료과학자들은 가공의 나노구조물질(engineered nanostructured materials)이라 하고 있다(EPA, 2004; Kulmala, 2004; NNI, 2004). 일반적으로 NSP는 100 nm 이하의 모든 가공의 나노입자 뿐 아니라 공기 중의 나노 크기의 구형 입자를 포함하여 일컫는다(Oberdörster *et al.*, 2005).

가공의 나노입자(NP)는 실험실에서 가공된 구형의 NSP만을 포함하며, 기타 가공의 나노크기 구조물질은 그들 모양에 따라 나노튜브, 나노섬유 등으로 불리어진다.

사람은 원시시대부터 공기 중 나노 크기 입자(NSP, <100 nm)에 이미 노출되어 살아왔다 할 수 있으나 이러한 노출이 극적으로 증가하게 된 것은 산업혁명 이후 내연소 엔진이나, 발전소, 기타 열분해에 기인한 인간이 만든 요인들(anthropogenic sources) 때문일 것이다. 또한 극히 최근에 나노기술분야가 급격하게 발전됨에 따라 사람들은 또 하나의 인간이 만든 NSP, 즉 가공의 나노입자(NP)에 노출되게 이르렀다. 따라서 나노 크기 입자는 크게 자연요인의 것과 인공요인의 것으로 나눌 수 있으며 후자는 의도적 요인의 것과 비의도적 요인의 것으로 분류할 수 있는데 그 예는 표 2와 같다. 그러나 이러한 NSP의 분류도 명쾌한 것은 아닌데 예를 들어 디젤배기가스에서 나노튜브가 발견됨으로써 내연엔진에서 발생된 비의도적 요인의 NSP와 의도적 요인의 NSP인 가공의 나노입자와의 구분이 애매하게 되었다(Evelyn *et al.*, 2003).

생물개체에서 발견할 수 있는 생물에 기인하고 자연발생의 나노 크기의 분자인 biogenic magnetite는 박테리

표 2. NSP의 분류(Oberdörster *et al.*, 2005)

자연요인의 것 Natural	인공요인의 것 Anthropogenic	
	의도적 요인	비의도적 요인
입자변환가스 산림화재 화산재(hot lava) 바이러스 Biogenic magnetite Ferritin microparticles (활성세포)	내연 엔진 발전소 소각장 비행기 jets 금속흡(용융, 용접 등) 폴리머흡 기타 흡 열표면 튀김, 끓임, 구이 전기모터 등	가공의 나노입자 : (제어된 크기와 모양, 기능성) 금속, 반도체, 금속산화물, 탄소, 폴리머, nano-spheres, -wires, -needles, -tubes, -shells, -rings -platelets; 비척리한 것과 코팅한 것 (나노기술의 화장품, 의료기, 섬유, 전자제품, 광학 등)

아, 원생동물, 동물에 이르는 여러 생물 종에서 발견되는데 심지어 사람의 뇌에서도 발견할 수 있는 것으로 이것이 신경퇴행성 질병과 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다(Kirschvink *et al.*, 2001; Schultheiss-Grassi *et al.*, 1999; Hautot *et al.*, 2003). 코팅된 나노물질인 ferritin은 약 12 nm 크기의 철 저장 단백질로서 방어 단백질 벽 내부에 5~7 nm 크기의 hydrous ferric oxide-phosphate를 함유하고 있다(Donlin *et al.*, 1998). Fullerenes를 포함한 나노크기 물질은 산림화재나 화산폭발과 같은 연소 과정에서 자연적으로 발생하기도 한다.

인공요인의 나노입자 중 의도적인 것과 비의도적인 것의 차이점은 화학적 조성의 차이인데 의도적으로 제조된 나노입자의 경우는 그 조성이 단일하고(monodisperse), 정밀한 화학적으로 제조된 특성을 가지며 고체형태를 띠고 있는 반면 비의도적인 것은 조성이 다양하고(polydisperse) 화학적으로도 복잡한 성질을 가지고 있다는 점이다(NNI, 2004). 그러나 이러한 차이가 있더라도 크기 뿐 아니라 기타 입자의 몇 가지 특성에 따라 입자들의 생물활성이 달라지기 때문에 같은 독성학적 원칙은 두 가지 모두에 비슷하게 적용될 수 있을 것으로 생각된다.

사람의 나노크기 물질에의 노출에 관해서 언급하자면 사람은 공기 중 자연적 요인 및 인공적 요인에 의한 NSP 뿐 아니라 특정의 작업장 조건에서는 공기 보다 더욱더 높은 수백 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 까지의 농도로 NSP에 노출될 수 있을 것이다. 모델작업장을 대상으로 처음 측정된 airborne single engineered carbon nanotube 혹은 C_{60} fullerenes의 농도는 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 이하로 매우 낮은 것으로 나타났지만 작업장 내에서는 이들 물질이 응집된 형태의 것이었다(Maynard *et al.*, 2004). 그러나 중량단위의 매우 낮은 농도의 나노크기물질이라도 입자수 농도로 할 경우는 매우 높게 되므로 이를 간과할 수는 없다(Hughes *et al.*, 1998). 노출 경로는 흡입이 주 경로이겠으나 가공의 나노물질의 제조, 사용 및 폐기 동안의 섭취, 피부노출도 고려해야 할 것이다. 진단이나 치료의 목적으로 사용되는 특정 생의약품은 혈관 내, 근육 내 투여를 요구하므로 이러한 노출경로도 고려해야 한다.

공기 중 초미세입자(UFP)의 독성

NSP의 독성은 기존에 산출된 미세 혹은 초미세입자(UFP)의 연구들을 고찰함으로써 기본적인 연구 설계를 효율적으로 할 수 있을 것으로 제시되므로 먼저 UFP의 연구 결과들을 살펴보기로 하였다.

최근 공기 중 UFP에의 노출에 따른 잠재 영향에 대한 관심이 높아지고 여러 연구결과에 따르면 폐 이외의 장기는 물론 호흡기계에 건강악영향을 미칠 수 있음이 보고되

었다. 공기 중 UFP 및 모델 UFP의 직접적 영향에 대한 결과는 사람에서의 역학조사, 임상연구에서 뿐 아니라 설치류에서의 흡입, 기관내투여 연구와 *in vitro*의 세포배양 연구에서도 보고되어 왔다. 특히 역학연구조사에 의하면 공기 중 UFP는 호흡기와 심혈관계에 영향을 미쳐 감수성 집단에서는 유병률과 사망률에 영향을 주는 것으로 보고되었다(Penttinen *et al.*, 2001; Peters *et al.*, 1997a, b; von Klot *et al.*, 2002; Wichmann *et al.*, 2000). 동물에서의 흡입연구결과에 따르면 혈액응고과정에 영향을 주며, 폐 이외의 조직까지의 전위가 됨이 보고되고 있다(Kreyling *et al.*, 2002; Li *et al.*, 1999; Oberdörster *et al.*, 2004; Semmler *et al.*, 2004).

In vitro 연구에서는 실험실 제조의 UFP 및 공기 중 UFP를 투여했을 경우 감염반응을 전진시키고 산화적 스트레스에 관련한 세포반응을 나타내었다(Brown *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2003). 실험실적 초미세 모델 입자의 영향은 중량을 투여단위로 했을 때 미세입자보다 더 큰 반면 공기 중 UFP에 의한 세포반응은 미세 혹은 굵은 입자보다 그 영향이 때로는 더 크게 때로는 더 작은 결과를 나타내었다. *In vitro*의 연구는 사용한 입자들의 화학적 조성이 서로 다르고 표적세포도 다르며 투여기간 등이 상이하여 그 결과 해석이 매우 어렵다. 특히 *in vitro* 연구에서 높은 농도로 처리한 연구는 실제 공기 중 노출농도로 예측되는 정도보다 훨씬 높은 경우는 주의 깊게 고찰할 필요가 있다.

나노 독성의 개념

투여 농도단위 : 입자 표면적. 나노입자 독성을 고려할 때에 투여농도 단위의 개념을 고찰할 필요가 있는데 지금까지의 입자독성 연구는 중량단위로 하여 주로 이루어져 왔다. 그러나 나노 입자의 경우 보다 큰 입자보다 단위 중량 당 표면적이 커지게 되는 특성과 나노입자의 작은 크기가 화학반응의 촉매로서 더 유리하게 하는 등 나노입자의 특성을 좌우하는 요인들이 된다. 입자 표면적의 중요성은 표면 원자나 분자가 bulk 물질의 성질을 결정하는 주요 역할을 하는 것(Amato, 1989), 그리고 NSP가 더 큰 입자 보다 중량당 생물활성을 더 크게 나타내는 것은 표면 반응성과 관련이 있다는 점(Oberdörster *et al.*, 1990)을 통해 알 수 있다. 한편, 나노에서 미세입자에 이르기 까지 서로 다른 고체입자를 흡입 노출시켜 독성효과를 기술할 때 농도를 중량보다 표면적으로 하여 표현할 때 더 나은 양반응 관계를 내는 것으로 보고되고 있어 같은 동일한 화학특성을 갖고 크기가 다른 입자에 대해 평가할 때에는 입자 중량 혹은 입자 수보다 입자 표면적이 더 좋은 농도단위가 됨을 알 수 있었다(Brown *et al.*,

2001; Tran *et al.*, 2000; Oberdörster, 2000).

입자(표면)의 화학. 나노독성에 있어서 입자크기와 더불어 중요한 역할을 하는 것이 입자의 화학 특히 표면의 화학이 중요하다. 예를 들어 PTFE fume의 경우 480°C 까지 가열하면 약 18 nm 나노크기 성질의 입자를 나타내어 흰쥐에 매우 유독하고 심한 급성 폐손상을 일으키게 된다(Oberdörster *et al.*, 1995). 그러나 가스 성상으로는 급성독성을 일으키지 않고 PTFE fume 입자를 3분간 성숙시키면 응결되어 입자 크기가 100 nm 이상으로 커지게 되고 성숙기간 동안 입자 표면 화학에 변화가 일어나(즉 단위중량당 표면적의 반응 그룹이 변화됨) 독성을 잃게 된다(Johnston *et al.*, 2000; Oberdörster *et al.*, 2005). 이와 같이 나노독성을 고려할 때 입자의 크기와 함께 표면의 반응성을 함께 다루어야 할 것이다.

입자의 모양. 구형 및 섬유상 입자에 대한 독성학적 연구로 석면과 같은 자연섬유와 biopersistent vitreous 섬유와 같은 인공섬유에의 지속적인 노출이 폐섬유화 및 암의 위험성 증가와 관련되어 있음이 알려져 왔다(Greim *et al.*, 2001; IARC, 2002). 이때 주요 파라미터는 3D로, 섬유의 Dose(용량), Dimension(규모) 그리고 Durability(내구성)이다. 섬유(fiber)란 직경과 길이의 비(aspect ratio)가 1 : 3 이상이되 길이는 5 μm 보다 길어야 하고, 직경은 3 μm 이하인 것으로 정의되고 있다(WHO, 1985). 탄소나노튜브의 경우 aspect ratio가 100, 그 이상에 이르고 길이가 5 μm 이상, 직경이 단층벽(single-walled nanotube)인 경우 0.7~1.5 nm, 다층벽(multi-walled nanotube)인 경우 2~50 nm에 이른다. 탄소나노튜브를 흰쥐의 기관지 내 주입했을 때 급성 감염의 폐독성을 나타내었음이 보고되었다(Warheit *et al.*, 2004). 이 보고에 따르면, 폐내 이물질 반응으로 granuloma formation을 나타내었다. *in vitro*의 keratinocyte와 기관지 상피세포에 single walled carbon nanotube를 투여한 결과 free radical 형성, 과산화물의 축적, 그리고 세포 항산화제의 고갈 등으로 산화적 스트레스가 있음을 나타내었다(Shvedova *et al.*, 2004). 대식세포에서의 최근 연구에 따르면 투여 농도를 중량당으로 하였을 때 SWNT>MWNT>C60의 순으로 세포독성을 나타낸다고 하였으며, 미토콘드리아의 기능, 세포형태, 탐식기능 등에서 나타난 세포독성은 0.38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 낮은 농도에서조차 SWNT에서 나타났음을 보고하였다(Shvedova *et al.*, 2004). 그러나 나노튜브의 금속 불순물 성분에 의한 것인지의 여부도 평가되어야 하므로 일반적으로 인정되는 섬유독성원칙이 이러한 나노섬유 구조물에도 똑같이 적용될 수 있는지의 여부는 더 연구되어야 할 것이다. 향후 적절한 농도를 사용한 연구를 계획할 때에는 사람의 노출 수준을 감안해야 할 것이며 이때 가

공의 나노물질의 물리화학적 성질, 응집상태 및 농도단위(수, 중량, 표면적 등)를 고려해야 할 것이다.

노출-양-반응에 대한 고찰. NSP의 독성 평가를 위해서 노출-양-반응관계를 잘 평가해야 하는 것이 필요하다. 이것은 앞서 언급했던 양 즉 입자의 중량, 수 혹은 표면적과 같은 입자 농도의 단위에 대한 것 뿐 아니라 더 중요시해야 할 것은 농도 수준의 타당성(relevance of dose levels)이다. 즉 *in vitro* 실험에서 흔히 사용하는 극히 높은 농도가 *in vivo* 실험에서 투여 가능한 농도인지를 고려해서 연구계획을 해야 할 것이다. 독성영향기전은 실질적으로 투여되는 농도에 따라 작동되는 것이므로 신뢰성 있는 연구 결과를 위해서는 세포 혹은 개체의 방어기전을 압도해 버릴 아주 높은 농도를 이용하는 것의 타당성 등을 고찰해야 한다. 이때 또한 적절한 양 반응 곡선을 산출할 수 있는 것이다. 너무 높은 농도에서만 실험할 경우 산출된 양 반응 곡선이 극치의 개념이 없는 linear model 혹은 supralinear 혹은 hormetic model로 가장 잘 나타날 수 있는지 결정하기가 매우 어렵게 되기 때문이다.

또한 NSP에 대한 사람 혹은 환경 노출수준에 대한 자료가 거의 없기 때문에 예측되는 노출 수준을 반영할 농도범위를 취하는 것이 어렵겠으나 NSP에 대한 biokinetics에 관한 소수의 자료를 활용해야 할 것으로 생각된다.

나노입자의 유입 및 표적장기

호흡기계로의 유입 및 침착. NSP는 호흡기 노출 뿐 아니라 피부나 경구노출도 가능하겠지만 지금까지 대부분의 NSP에 관한 생체 내 독성연구는 호흡기계노출에 초점을 둔 포유류 시험계에서 이루어져 왔다. 좀더 큰 입자들이 충돌, 중력, 간섭 등에 의해 침착된다면 NSP의 호흡기계로 유입되어 침착되는 주요 기전은 공기분자와 충돌할 때 일어나는 확산에 의한 것이다. 단지 NSP가 심한 전하를 띠는 경우에는 전위침착이 일어나기도 한다. 호흡기계를 비인후부위, 기관지/기관세지 부위, 폐포부위의 셋으로 나눌 경우, 1~100 nm의 NSP는 상당량 이 세 부위에 침착된다. 흡입된 1 nm 입자의 90%는 비인후부위에, 10% 이하가 기관/기관세지 부위에 침착되고 폐포부위에는 거의 침착되지 않는다. 한편 5 nm의 NSP의 경우는 세부위에 비슷하게 30%정도씩 침착되며, 20 nm의 것은 50% 이상이 폐포에 침착되고 15%이하가 나머지 부위에 침착되는 것으로 보고되어 있다(Oberdörster *et al.*, 1995). 이렇게 흡입된 NSP의 크기에 따라 침착 효율이 다르다는 것은 부위별 잠재영향에 대한 결과도 다를 것으로 예측된다.

호흡기계로 침착되면 생체 내 제거 기전으로 제거되는 좀더 큰 입자들과는 다르게 일단 침착된 NSP는 쉽게 폐

밖의 부위로 전위(translocate)되어 서로 다른 전위경로와 기전으로 다른 표적장기에 도달하는 것으로 알려져 있다. 알려진 한 가지 경로는 호흡기계의 상피세포를 통한 전위가 이루어져 간질로 들어가게 되고 직접 혈액순환계에 들어가거나 임파계를 거쳐 전신으로 분포하게 된다는 것이며, 다른 하나는 기도 상피에 포매되어 있는 감각신경종말에 의해 흡수되어 신경절과 중추신경계에 축삭 전위(axonal translocation)를 동반한다는 것이다(Oberdörster *et al.*, 1995).

폐포 부위에서 일어나는 고체입자제거 기전은 주로 폐포 대식세포의 대식작용에 의한다는 것이 알려져 있으나, 0.5, 3 그리고 10 μm 입자의 80% 정도가 대식세포에 의해 탐식되는 반면, 나노 크기인 15~20 nm 그리고 80 nm 크기입자는 오직 20%만이 대식세포에 탐식되는 것으로 관찰되었다(Warheit *et al.*, 1988). 결과적으로 이들의 80%이상은 폐 내에 남아있게 되는 것으로 이것은 NSP가 상피세포에 남아 있거나 더 멀리 간질조직으로 전위되어 갔음을 시사한다고 볼 수 있다.

전위(translocation) 및 표적장기내 분포. 호흡기계에 침착된 초미세 PTFE 흡과 불소합유입자와 같은 NSP가 쉽게 상피, 점막하부위 및 흉막 가까이의 간질부위로 접근해 간다는 보고가 있었다(Oberdörster, 2000). 이러한 상피 및 간질 전위로 보아 이러한 입자들은 간질로 열려 있는 폐포 공간에서 표적부위까지 이동이 일어날 수 있고 직접적으로 입자가 유도하는 영향을 끼칠 수 있는 잠재성이 있음을 알 수 있다.

입자가 일단 폐 간질조직부위에 도달하여 혈류로의 유입과 림프계의 유입이 일어나면 그 통로는 또다시 입자 크기로 해서 NSP가 유리하도록 되어 있으며, 폐내 모세

혈관의 혈소판 내에 NSP는 혈소판 응집이 일어나기 쉽게 하여 microthrombi atheromatous plaque를 형성하게 한다(Berry *et al.*, 1977).

이 전위경로를 결정짓는 입자의 특성은 입자의 크기, 표면화학(코팅), 및 입자가 떠는 전하이다. 알부민 코팅된 금 나노입자를 설치류 정맥내 주사한 결과 caveolae(그림 3)을 통한 수용체 매개 세포전위작용(receptor-mediated transcytosis)이 일어남이 보고되었다(Heckel, 2004). 이 caveolae는 50~100 nm의 낭(vesicle)으로 plasmalemma가 안으로 밀고 들어와 생긴 것으로 caveolin-1 protein으로 코팅되어 있다. 폐포 상피로 덮여진 간질 내 유동액의 albumin과 인지질 성분은 폐포 공간에 침착된 NSP의 상피세포유입을 촉진시키는 주요한 성분이다(Kato *et al.*, 2003). 이외에도 세포내 유입 경로는 대식작용, macropinocytosis, clathrin-mediated endocytosis 등이 연구되어 왔다(Rejman *et al.*, 2004). Rejman *et al.*(2004)은 200 nm 이하의 latex microsphere와 같은 NP가 clathrin coat 된 구멍을 통해 내부로 유입되는 것은 식작용세포가 아닌 세포에서 관찰한 반면, 더 큰 입자들은 caveolae가 주요 통로였음을 보고하였다. 그러나 아주 작은 입자라 하더라도 NSP가 albumin으로 코팅된 것은 caveolae를 통해 내부로 유입되기도 한다. 이러한 caveolae는 폐 모세혈관과 alveolae type 1 세포에는 풍부하지만 뇌의 모세혈관에는 없는 것으로 보고되어 있다(Gumbleton, 2001).

사람에 있어서 흡입된 NSP가 혈액순환내로 전위되는 증거는 아직 미미하지만 동물실험자료등과 종합하여 보면 NSP의 폐포 전위 및 폐 이외 장소로의 전위 정도는 입자의 크기 뿐 아니라 입자의 표면 특성에 좌우된다고 보고되어 있다. 혈류내로의 전위는 내혈관계에도 영향을 미치

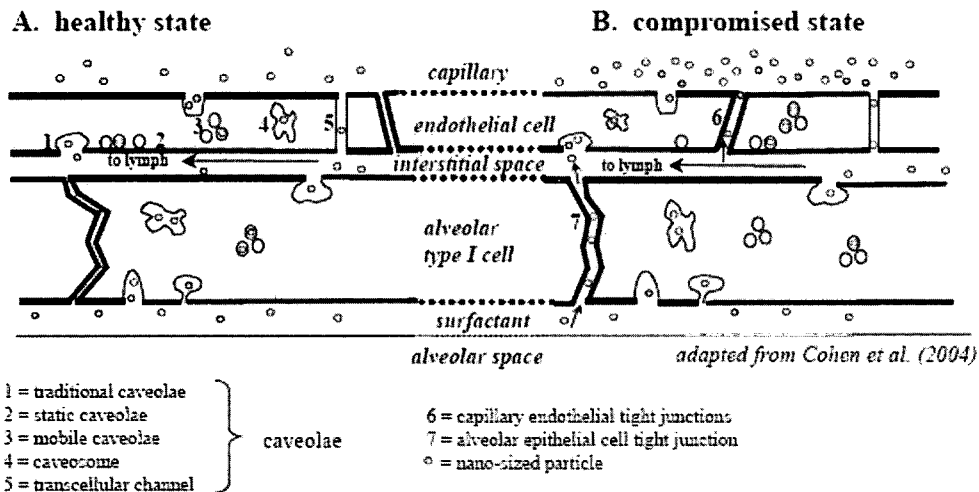


그림 3. 다양한 모양의 Caveolae 및 세포층을 통한 전위기전을 위한 cell tight junction(Pberdörster *et al.*, 2005).

며 간과 비장, 심장, 신장과 골수와 같은 기관에도 NSP가 분포할 수 있도록 하는 원인을 제공한다. 이러한 표적장기 특이성을 이용하여 약물전달에 활용할 수 있는데 예를 들면, apolipoprotein coating을 시킨 NP를 활용하면 이 코팅제가 뇌 모세혈관내에 LDL receptor mediated endocytosis를 촉진시켜 축적된 blood-brain을 통과할 수 있도록 할 수 있다(Kreuter, 2004; Kreuter *et al.*, 2002).

호흡기계내의 고체입자 중 NSP는 신경축삭으로의 전위도 있는데 후각신경과 삼차신경의 감각신경말단을 포함하고 기관지부위의 감각신경말단을 포함하는데 주로 30 nm polio virus를 대상으로 한 연구는 이미 예전에 이루어져 있는데 코로 주입한 나노크기의 polio virus 입자를 주입하였을 때 이 입자들이 후각신경(olfactory nerve와 olfactory bulb)을 통해 중추신경계로 유입되는 것이 보고되어 왔다(Bodian and Howe, 1941). 또한 de Lorenzo(1970)는 50 nm 크기의 silver-coated colloidal gold particle을 코로 주입한 squirrel monkey에서 이들 입자가 후각신경의 축삭 내에서 전위되어 olfactory bulb로 이동되며 이는 olfactory glomerulus내의 시냅스를 거쳐 mitral cell dendrite에 이르게 됨을 보고 한 바 있다. 이때 그는 olfactory bulb 내에서 NSP는 세포질 내에 분포되어 있기보다 미토콘드리아 내에 분포되어 있음을 보고하였다. 다수의 새로운 연구를 통해 흡입된 manganese oxide 입자, ^{13}C 등 NSP가 olfactory bulb로 전위됨이 확인되었다(Oberdörster *et al.*, 2004). 이러한 연구들의 결과로 후각신경 통로가 공기 중 NSP의 환경적, 직업적 노출 조건하에서 사람에게 중추신경계로 이동하는 입자가 되는 것을 고찰되어야 할 것이다.

한편, 추가적 고체 NSP의 신경계로의 전위과정으로 삼차신경과 기관/기관세지 감각신경을 통한 통로를 생각할 수 있는데 Hunter와 Dey(1998)는 흰쥐에서 rhodamine-labelled microsphere가 비점막에 있는 감각신경말단을 분포시키는 삼차신경의 안신경 및 하악신경가지로의 흡수를 통해 두개골 내부 삼차신경절로 전이됨을 보고하였다. 이외에도 미주신경으로 나아가는 목부위의 ganglion nosodium으로의 신경전위, 호흡기계의 감각신경을 통한 자율신경계로의 전위 등이 보고된바 있다(Hunter and Udem, 1999; Utell *et al.*, 2002).

NSP의 신경계 전위과정을 이끄는 입자 파라미터는 크기 뿐 아니라 표면특징(화학, 전위, 형태, 응집 등)이며 흡입된 NSP는 상기한 대로 분포되어지게 된다. 이러한 NSP의 세포내 유입, 세포통과, 신경계와 순환계 전위와 같은 생물역동학적 동태는 NSP가 의료적으로 치료 및 진단 도구로 이용될 수 있도록 하지만 조직의 산화적 손상과 같은 그 잠재적 위험성도 동시에 가지므로 활용이전에

안전성이 평가되어 한다.

나노 입자의 유해성 평가의 필요성

나노기술과 가공의 NP의 유익성을 누리기에 앞서 위해성 및 안전성이 평가되어야 함은 타당하나 사실상 독성자료의 부족으로 적절한 위해성 평가가 불가능한 형편이다. 사전 예방적 차원에서 NP기술 연구사업을 중시토록 해야 한다는 몇몇의 주장도 있었으나 이는 현실적으로 불가능한 것이고 대신에 나노 기술의 발전과 위해성 평가를 위한 과학적인 database를 구축하기 위한 잠재위험성을 밝히기 위한 연구와의 균형을 맞추도록 노력하는 수밖에 없다. 가장 중요한 것은 정부나 산업체에서 충분한 자원을 할당하여 과학적 근거의 위해성 평가를 하고 위해성 관리에 대한 정당한 절차를 마련해야 할 것이며 더불어 독성시험을 통해 생산된 database로 NP에 대한 MSDS 작성정보를 제공해야 한다.

그림 4는 1983년 NRC에서 제시한 이래, 화학물질관리, 산업보건, 환경평가 분야에서 인용되어 온 위해성 평가 분석과정을 나노입자에 적용한 것이다(Oberdörster, 1994). 기존 화학물질과 마찬가지로 나노물질 또한 같은 접근법을 적용하는 것이 적당하다는 것이 최근 EU도 제기하였다. 위해성 동정, 특성화, 노출평가, 위해성 확인, 위해성 관리, 위해성 전달의 과정을 잘 표현하고 있다. 이것은 2004년 3월 Brussel에서 개최된 워크샵에서 발표되었던 내용으로 위해성 평가단계를 나누어 보면, 1단계에는 동물실험과 역학조사 자료에 의한 나노 입자의 유해영향을 조사하고, 2단계에는 시험관이나 생체를 이용하여 나노 입자 노출반응 자료를 산출하는 용량 반응 평가하며, 3단계에는 나노 입자 투여경로(흡입, 섭취, 피부), 생물학적 모니터링, 작업 환경이나 환경 모니터링에 의한 노출평가를 실시하고, 4단계에서는 나노 입자의 독성 기전 데이터의 외삽, 감수성

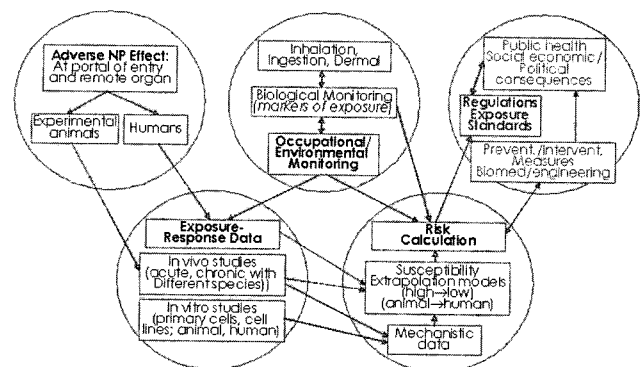


그림 4. 나노입자에 대한 위해성 평가 및 위해성 관리의 관계도 (European Communities, 2004 : modified from Oberdörster (1994)).

집단의 모델링과 고용량 노출을 저용량 노출로 환산하여 동물실험결과를 인간에 외삽하는 위해성 특성화를 한다. 마지막 5단계에서 생물학적, 공학적 나노 입자 노출 저감 대책을 제시하고, 나노 입자 노출기준 및 규제에 따른 비용편익을 산출하는 위해성 관리 및 위해성 전달의 과정을 나타내고 있다.

그러나 이러한 접근법이 모든 NP에 적절한 것은 아니다. 예를 들어, 기질내에 포매되어 있는 NP의 경우 이러한 접근법은 적절치 않을 수 있으므로 상기의 제시된 위해성 평가전략은 신중히 논의, 고찰되어야 한다. NP에 대한 독성학 자료를 추적하기 위해 어떠한 합리적 시험 battery를 세울 것이나를 결정하기 위해서는 산업체, 학계 및 규제제정, 통계 등의 전문가 등의 국제적 워크샵등을 통하여 NP의 분류체계나 시험 가이드라인을 설정하는 것이 우선 필요하다. 이러한 노력이 미국의 ANSI(American Standards Institute, 2004) 및 ICON(International Council on Nanotechnology, 2004) 그리고 국제표준기구(International Organization of Standardization)을 통해 먼저 이루어지고 있으나 현재로서는 많은 규제당국이 나노기술로 제조된 물질을 기존의 통상적 물질과 다르다고 생각하지 않으므로 나노기술생산품의 제조나 사용에 특별한 규제를 취하지 않고 있다.

유럽공동체의 보건소비자보호국(Health and Consumer Protection Directorate General(DG SANCO) of EC)은 나노기술 물질로 인한 사람과 환경에 잠재적 유해성, 노

출 및 위험성을 조사하기 위해 2004년 3월 Brussel에서 17명의 다양한 분야의 국제적 전문가들을 초청하여 워크샵을 개최하였다. 이 워크샵에서 전문가들이 추천한 나노 정책에 대한 12가지 권고사항은, 1) 중간 체 또는 완성품 나노 물질에 대한 명명법 확립, 2) 이들에 대해 CAS 등록번호를 부여하고 해당 MSDS를 작성하는 것(이는 부유 혹은 자유 나노 입자의 경우 적절하나 고정 혹은 포매된 나노 입자에서는 부적절), 3) 나노물질에 대한 노출평가자료, 생태 및 독성자료, 환경 내 지속성, 부유상태에서의 콜로이드 형성 능력과 재부유, 이동특성, 나노입자 스크리닝 기술 등과 관련한 자료의 추적과 분석, 4) 나노입자 농도를 측정할 수 있는 도구개발, 5) 표준화된 위해성 평가방법의 개발, 6) 적절한 보호 마스크나 보호복을 입는 것과 같은 사람, 환경의 안전조건, 위해성 평가와 관련한 좋은 실천(good practice)의 장려, 7) 나노 기술발전 모니터링 단체 설립, 8) 의사결정 과정에서 대중의 산업체 참여, 9) 중간체 및 완제품에 대한 위해성 평가, 생산 및 취급지침, 상업화 지침, 표준개발 지침서 등의 개발, 10) 기존 규제 조치의 개정, 11) 자유 가공 나노 입자 누출방지의 최대화, 12) 비의도적인 나노 입자의 누출 및 생산의 최소화 혹은 제거 등이었다. 이러한 권고 사항들과 함께 워크샵 주최 측의 밝힌 미래 정책의 선택사항들은 9가지 사항으로 표 **과 같았다(European Communities, 2004).

여기에서 기존 법체계를 최대한 이용해야 하는 문제가 있어서 사전에 나노기술의 독특한 특성에 따라 필요시 기

표 3. EC의 미래 나노 정책을 위한 선택사항.

선택사항	내용
1. 연구 및 개발	현재 불안정한 정보부족은 독성학적, 생태독성학적, 노출평가자료를 요구하고 있음. 궁극적으로 새로운 위해성 평가 자료의 산출, 기존 데이터의 재사용이 촉진될 수 있도록 할 것.
2. 국제적 명명법, 기준, 지침 및 권고사항	과학적인 교류, 기존데이터의 사용, 실험데이터의 상호비교를 촉진하고 소비자와 환경보호를 강화, 시장 투명성을 개선, 무역을 증진시키며, 나노 기술의 세계화를 이루기 위해 필요함.
3. 국제협력	건강관련정보를 모으고 나노기술개발을 모니터링하기 위해 필요함. 특히 나노기술개발 모니터링을 위한 국제적 감시기관을 설치하는 것도 국제협력을 필요로 함.
4. 입법화	기존 법체계를 최대한 이용해야 하며, 나노 기술의 독특한 특성상 필요시 기존 법체계를 재검토해야 함. 특히 나노 기술에 있어서 인간과 환경보건 안전에 대한 규제의 투명성이 보장되어야 함.
5. 위해성 평가	인간의 건강, 환경 소비자, 근로자 위해성 평가가 나노 기술의 고안, 연구개발, 제조, 판매, 사용, 폐기 등의 모든 life cycle에서 행해져야 하며, 폐기는 거시적 생태적 수준에서 관심을 가져야 할 뿐 아니라, 약물 전달체 경우에서와 같이 체내에서의 수준도 고려해야 함.
6. 대중의 이해와 나노기술의 형상화	공정한 정보에 기반한 나노기술에 관한 판단을 소비자가 할 수 있도록 대화의 장을 열고 나노기술을 형상화하는데 대중이 참여할 수 있도록 하는 장치가 필요. 대중 참여 forum같은 것을 조직하는 방법이 있으며, 이러한 방법들은 위해성에 대한 전달에 효율적 수단이 될 수 있음.
7. 향후 나노기술의 국제적 교류	나노 기술의 국내, 국제교류를 통해 나노 기술에 대한 사람과 환경 보건안전 정책을 마련하고 위해성 평가를 촉진토록 할 필요가 있음.
8. Privacy, 보안, 기타사항	기타 나노기술에 대한 privacy나 보안 사항 등은 사전행동으로 지켜져야 함.
9. 좋은 실천 (Good practice)	산업체, 중진국/선진국을 포함하는 모든 이익 집단들이 나노 기술의 책임 있는 발전을 위해 국제적인 건전한 실천 규율(code of good conduct)을 정의하고 실천토록 촉진해야 함.

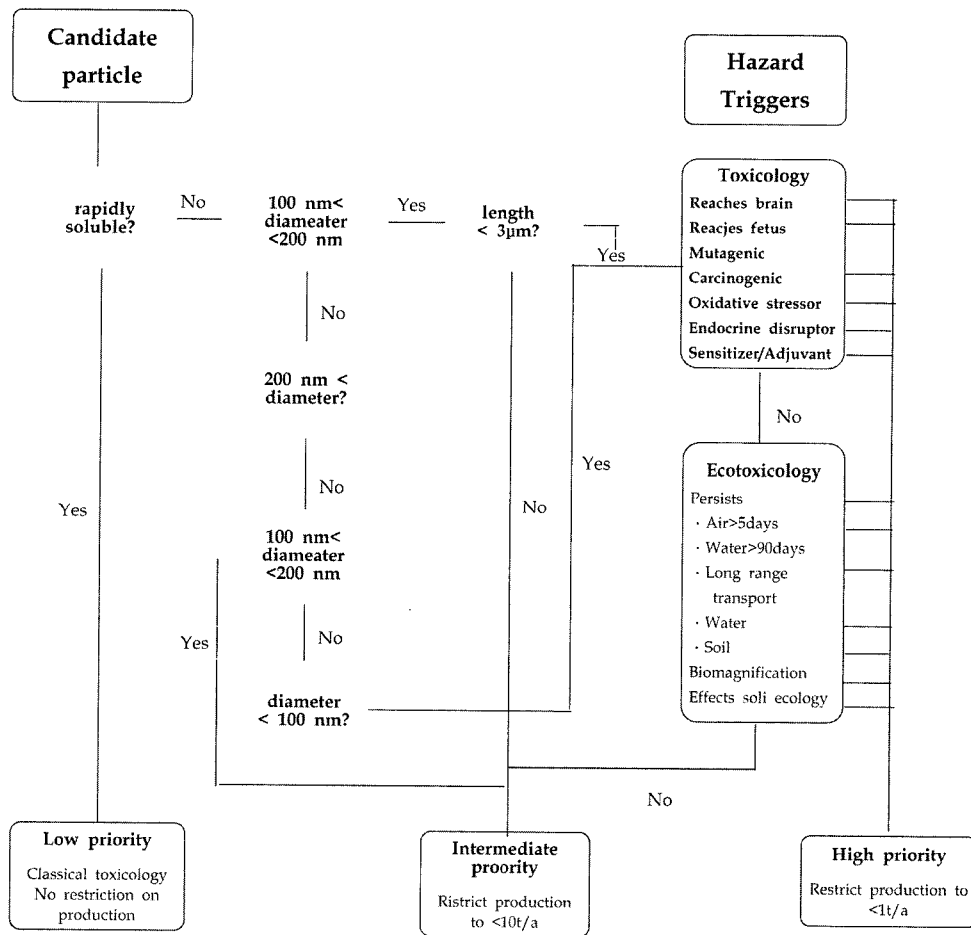
존 법체계를 재검토해야 할 필요성이 있다. 예를 들면, 법적 조항에서 사용되는 단위의 개념으로 기존화학물질중 고체입자에 관련된 대부분의 규정에서의 단위 중량단위이고 임계치 또한 중량으로 나타내고 있다. EU가 추진하고 있는 화학물질관리제도의 하나인 REACH에 있어서 등록을 의무시키는 최소 생산량 및 유통량을 1 ton으로 하고 있지만 새로운 NSP인 경우는 앞에서도 언급되었듯이 작은 중량이라 하더라도 표면적이 매우 크므로 반응성이 높아 중량의 개념은 크게 의미를 나타내지 못할 것으로 표면적, 크기, 화학 반응성, 분산성 등 특성화한 단위 도입이 필요할 것이다. 또한 유해성 평가 혹은 분류에 있어서 발암성 물질이 0.1% 중량 당 중량 이상 함유한 물질에 대해 발암성으로 간주하는데 이때에도 중량단위의 개념이 NSP에 대해서는 다시 고찰해야 할 것이다.

상기의 워크샵에서 규제자들이 나노입자에 대한 잠재유해성에 따라 조치의 우선순위를 정할 수 있도록 하는 흐름도(Hazard trigger flow diagram)를 제시하였었는데

그림 5와 같다. 이때 모든 유해성 방향의 가치는 전문가 위원회에서 정해져야 할 것이며 현재까지의 문헌을 고찰하고 빠진 data에 대해 판단해야 하는데 사전예방주의 입장에서 유해성이 없다는 확실한 증거가 있기까지는 예방적 차원으로 흐름도를 따르도록 제시하고 있다.

우리나라를 포함하여 세계 각국에서 나노기술 연구에 많은 재정 지원을 하고 있으나 실질적으로 나노입자의 안전성 확보를 위한 지원과 투자는 아직은 적다. 그러나 세계적 동향이 나노기술의 연구개발은 나노입자의 위해성 및 안전성 평가와 병행하여 수행되어야 하며 독성이 높은 물질은 개발 단계에서 중단하고 안전한 나노물질을 선택, 집중 개발해야 한다는 방향으로 나아가고 있다.

나노입자에 노출되는 인구는 앞으로 계속 증가할 것으로 예측되며, 신기술이 개발 도입되어 사용될 경우 어느 정도의 기간이 지나면 신종 직업병도 출현할 것으로 예측된다. 예를 들어 석면 사용에 따른 중피종, 유기용제 노출에 따른 중독, 대체 세정제 사용에 따른 집단 중독, 컴퓨터



Note : At decision point, UNKNOWN values should be taken to equal YES.

그림 5. Hazard trigger flow diagram(European Communities, 2004).

터 사용에 의한 VDT 증후군 등 새로운 산업형태가 등장할 때마다 새로운 직업병도 뒤따라 출현하였음을 알 수 있다. 이러한 점을 미루어 볼 때 사전예방원칙은 매우 중요하며 나노입자의 경우도 유해성의 확인, 용량반응연구, 근로자 및 환경등의 노출평가 등이 시행되어야 하며, 이를 위한 시료채취방법이나 노출평가도 기존과는 다른 방법의 개발이 필요하다. 나노입자의 대사 및 거동, 표적장기의 연구, 기존 입자독성자료를 어떻게 나노입자에 적용할 것인지의 연구방법론 등을 고찰하여야 할 것이다. 정부차원에서도 종합적 대책이 필요하며 나노물질이 신규화학물질에 속하는 것인지의 여부, 나노기술 안전성 확보정책, 나노기술의 표준화 및 보건문제와, 나노기술에 사용되는 유독성 용매, 고온, 나노입자의 폭발성 등의 안전문제까지도 해결해야 할 것이다.

요약 및 결론

공기 중 초미세입자(ambient UFP)에 대한 연구는 가공의 나노물질(engineered nanomaterials : 입자, 튜브, 껍질, quantum dots 등)에 대한 biokinetics와 악영향을 끼칠 잠재성을 탐구할 목적으로 출몰하는 나노독성분야에 대한 기초를 마련해 주어 왔다. Ambient UFP과 나노입자(NP)의 주요 차이점은 전자의 경우 다양하게 분산된 성질을 가진 반면 후자의 경우 단일한 규격을 가졌다는 점, 입자형태로 ambient UFP는 연소시 생성된 분진된 구조이나 NP는 튜브, 선, 고리, 평면 형태의 것도 생산되긴 하나 대체로 구형이라는 점이다. 더불어, UFP의 경우 연소로 인해 발생한 서로 다른 용해성을 갖는 인한 휘발성 유기화합물과 무기 성분(금속, 질산염, 황산염)을 갖고 있기 때문에 UFP와 NP의 독성학적 특성에서 차이가 있을 것임을 예측할 수 있다. 그러나 불용성 입자에 관련한 세포 상호작용을 포함한 NSP kinetics의 개념은 UFP와 NP는 비슷할 것이다.

나노구조물질이 생의학 및 전자분야에 도입함으로써 공학, 전자, 광학, 소비재, 대체에너지, 토양/물 개량분야 뿐 아니라 치료나 진단 도구와 같은 생의학 적용의 기회가 크게 열렸다. 그러나 의식적으로든 무의식적으로든 생물 개체에 노출되었을 때 일어날 수 있는 악영향이나 체액성면역반응의 잠재성에 대해서는 알려져 있는 것이 극히 적다. 나노 의약품은 시장에 도입되기 전에 잘 시험되어야 하지만, 다수의 현재 나노테크 생산품들의 제조자들에게 시장 도입 전에 독성에 대한 나노물질 별 자료를 요구하는 규정도 이제 논의되고 있는 형편이다. 제품이 제조, 사용, 폐기의 Life Cycle 동안 나노 물질이 환경에 유입될 수 있으나 현재는 NP의 생태독성 영향을 조사할 일

치된 계획도 없다. 더욱이 코팅제나 공유결합의 표면처리의 안정성도 생태적 측면이나 생체 내 독성측면에서 정해져야 할 필요성이 있다.

다소 오래된 biokinetic 연구와 몇몇의 NSP(nano-scaled particle, 대부분 ambient UFP)에 대한 새로운 연구결과가 나노 독성 분야에 대한 기반이 될 수 있을 것이다. 이들 연구를 통해 보면, NSP가 중량 당 표면적이 더 크기 때문에 같은 화학특성의 더 큰 입자보다 생물학적으로 활성성이 크고, 입자의 표면적과 입자 수가 NSP에 의한 감염 반응 및 산화적 스트레스 반응에 대한 더 나은 예측자로 나타났으며, 세포 및 개체의 상호작용의 원칙은 NP가 생물 반응성의(biocompatible) 물질로 코팅되었다 할지라도 ambient UFP와 NP 모두에 적용할 수 있다. 이러한 코팅제의 생물 유지성(biopersistence)에 대한 정보는 예로 sub 10 nm quantum dots 내의 반도체 금속화합물의 포함하는 카드뮴, 납 화합물과 같이 내재적 독성을 갖고 있는 중심물질(core material)의 생물 유용성(bioavailability) 만큼 중요하다. 이러한 나노 물질이 균일한 크기로 더 효율적으로 전위(translocation)되었지만 이들의 작은 크기로 인한 전위과정(translocation process)은 똑같이 다양한 형태의 NSP에도 적용된다. 생물/독성 영향을 연구해 보면, microtubule, mitochondria와 같은 세포 내 구조와의 상호작용 과정에 대한 새로운 사실이 발견될 것이다. 가공의 나노 물질(engineered nanomaterial) 및 그 잠재 영향이 다양하기 때문에 이 물질을 제조하고 사용하는 동안의 사람 노출 평가를 포함하는 나노 독성에 대한 연구 필요성이 있다. 가공의 나노물질의 이익성을 이용하고 잠재 독성영향을 피하려는 목적은 독성학, 재료과학, 의학, 분자생물학, 생명정보학의 연구자들과 관련 전문가들을 포함하는 다양한 학제간 노력을 통해 가장 잘 성취될 수 있을 것이다.

참고문헌

- Amato, I. (1989): Making the right stuff. *Science News*, **136**, 108-110.
- ANSI (2004): American National Standards Institute. Available: <http://ansi.org>.
- Berry, J.P., Arnoux, B., Stanislas, G., Galle, P. and Chretien, J. (1977): A microanalytic study of particles transport across the alveoli : Role of blood platelets. *Biomed.*, **27**, 354-357.
- Bodian, D. and Howe, H.A. (1941): Experimental studies on intraneural spread of poliomyelitis virus. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.*, **LXIX**, 248-267.
- Brown, D.M., Wilson, M.R., MacNee, W., Stone, V. and Donaldson, K. (2001): Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: A role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxi-*

- col. *Appl. Pharm.*, **175**, 191-199.
- de Lorenzo (1970): The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In: Taste and smell in vertebrates (Wolstenholme G. and Knight J., eds.). London: J. & A. Churchill, 151-176.
- Donlin, M., Frey, R., Putnam, C., Proctor, J. and Bashkin, J. (1998): Analysis of iron in ferritin, the iron-storage protein. *J. Chem. Educ.*, **75**, 437-441.
- European Community (2004): Nanotechnologies: A preliminary risk analysis on the basis of a workshop organized in Brussels on 1~2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission (http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/event_risk_en.htm).
- Evelyn, A. Mannick, S. and Sermon, P.A. (2003): Unusual carbon-based nanofibers and chairs among diesel-emitted particles. *Nano Lett*, **3**, 63-64.
- Greim, H., Borm, P., Schins, R., Donaldson, K., Driscoll, K., Hartwig, A., Kuempel, E., Oberdörster, G. and Speit, G. (2001): Toxicity of fibers and particles - report of the workshop held in Munich, Germany, 26~27. October 2000. *Inhal. Tox.*, **13**, 737-754.
- Gumbleton, M. (2001): Caveolae as potential macromolecule trafficking compartments within alveolar epithelium. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **49**, 281-300.
- Hautot, D. Pankhurst, Q.A., Khan, N. and Dobson, J. (2003): Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue. *Proceedings of the Royal Society of London-Series B: Biol. Sci.*, **270**(suppl. 1): S62-64.
- Heckel, K., Kiefmann, R., Dorger, M., Stoeckelhuber, M. and goetz, A.E. (2004): Colloidal gold particles as a new *in vivo* marker of early acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **287**: L867-L878.
- Hoet, P.H.M., Bruske-Hohlfeld, I. and Salata, O.V. (2004): Nanoparticles - known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnol.*, **2**:12, doi:10.1186/1477-3155-2-12.
- Hughes, L.S., Cass, G.R., Gone, J., Ames, M. and Olmez, I. (1998): Physical and chemical characterization of atmospheric ultrafine particles in the Los Angeles area. *Environ. Sci. Technol.*, **32**, 1153-1161.
- Hunter, D.D. and Dey, R.D. (1998): Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium. *Neurosci*, **83**, 591-599.
- Hunter, D.D. and Udem, B.J. (1999): Identification and substance P content of vagal afferent neurons innervating the epithelium of the guinea pig trachea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **159**, 1943-1948.
- IARC (2002): Man-made vitreous fibers. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 81.
- ICON (2004): International Council on Nanotechnology. Available: <http://icon.rice.edu>.
- Johnston, C.J. Finkelstein, J.N., Mercer, P., Corson, N., Gelein, R. and Oberdörster, G. (2000). Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **168**, 208-215.
- Kato, T. Yahiro, T., Murata, Y., Herbert, D.C., Oshikawa, K., Bando, M., Ohno, S. and Sugiyama, Y. (2003): Evidence that exogenous substances can be phagocytized by alveolar epithelial cells and transported into blood capillaries. *Cell Tiss. Res.*, **311**, 47-51.
- Kirschvink, J., Walker, M. and Diebel, C. (2001): Magnetite-based magneto-reception. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **11**, 462-468.
- KISTI (2004): 나노기술정책동향 진단, Nano Weekly 128, pp. 2-3.
- Kreuter, J., Shamenkov, D., Petrov, V., Ramge P., Cychutek, K., Koch-Brandt, C. and Alyautdin, R. (2002): Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J. Drug Target*, **10**, 317-325.
- Kreuter, J. (2004): Influence of the surface properties on nanoparticle-mediated transport of drugs to the brain. *J. Nanosci. Nanotech.*, **4**, 484-488.
- Kreyling, W.G., Semmler, M., Erbe, F., Mayer P., Takenata, S., Schulz, H., Oberdörster, G. and Ziesenis, A. (2002): Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J. Tox & Environ. Health*, **65**, 1513-1530.
- Kulmara, M. (2004): Formation and growth rates of ultrafine atmospheric particles: A review of observations. *J. Aerosol Sci.*, **35**, 143-176.
- Li, X., Brown, D., Smith, S., MacNee, W. and Donaldson, K. (1999): Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal. Tox.*, **11**, 709-731.
- Li, N., Siotas, C., Cho, A., Schmitz, D., Mistra, C., Sempfl, J., Wang, M., Oberly, T., Froines, J. and Nel, A. (2003): Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Persp.*, **111**, 455-460.
- Maynard, A.D., Baron, P.A., Foley, M., Shvedova, A.A., Kisin, E.R. and Castranova, V. (2004): Exposure to carbon nanotube material: Aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, **67**: 87-107.
- NNI (2004): What is Nanotechnology? Available : <http://www.nano.gov/html/facts/whatisNano.html>.
- NRC (1983): Risk assessment in the federal government: managing the process. Commission on Life Sciences. National Research Council. Washington, D.C. : National Academy Press.
- Oberdörster, G., Ferin, J., Wade P. and Corson, N. (1990): Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles? II. *Lung Lavage Studies.*, **21**, 384-387.
- Oberdörster, G. (1994): Extrapolation of results from animal inhalation studies with particles to humans? In: Toxic and Carcinogenic Effects of Solid Particles in the Respiratory Tract (eds. Dungworth, Mauderly and Oberdörster). ILSI Monographs, U. Mohr, editor-in-chief, ILSI Press, Washington, D.C., pp. 335-353.
- Oberdörster, G., Gelein, R.M., Ferin, J. and Weiss, B. (1995): Association of particulate air pollution and acute mortality: Involvement of ultrafine particles? *Inhal. Tox.*, **7**, 111-124.
- Oberdörster, G. (2000): Toxicology of ultrafine particles : *in vivo* studies. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.*, **358**, 2719-2740.
- Oberdörster, E. (2004): Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in brain of juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspectives*, **112**, 1058-1062.

- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. and Cox, C. (2004): Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.*, **16**, 437-445.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E. and Oberdörster, J. (2005): Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. available.
- Penttinen, P., Timonen, K.L., Tittanen, P., Mirme, A., Ruuskanen, J. and Pekkanen, J. (2001): Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur. Resp. J.*, **17**, 428-435.
- Peters, A., Doring, A., Wichmann, H.-E. and Koenig, W. (1997a): Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*, **349**, 1582-1587.
- Peters, A., Wichmann, H.E., Tuch, T. and Heinrich, J. (1997b): Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am. Respir. Crit. Care Med.*, **155**, 1376-1383.
- Rejman, J., Oberle, V., Zuhorn, I.S. and Hoekstra, D. (2004): Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem. J.*, **377**, 159-169.
- Rosei, F. (2004): Nanostructure surfaces: challenges and frontiers in nanotechnology. *J. Phys. Condens. Matter*, **16**, S1373-S1436.
- Schultheiss-Grassi, P.P., Wessiken, R. and Dobson, J. (1999): TEM investigations of biogenic magnetite extracted from the human hippocampus. *Biochim. Biophys. Acta*, **1426**, 212-216.
- Semmler, M., Seitz, J., Erbe, F., Mayer, P., Heyder, J., Oberdörster, G. and Kreyling, W.G. (2004): Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal. Tox.*, **16**, 453-459.
- Shvedova, A.A., Kisin, E., Keshava, N., Murray, A.R., Gorelik, O. and Arepalli, S. (2004): Cytotoxic and genotoxic effects of single wall carbon nanotube exposure on human keratinocytes and bronchial epithelial cells. American Chemistry Society March 27~April 1, 2004, Anaheim, CA, IEC 20.
- Tran, C.L., Buchanan, D., Cullen, R.T., Searl, A., Jones, A.D. and Donaldson, K. (2000): Inhalation of poorly soluble particles. II Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal. Tox.*, **12**, 1113-1126.
- U.S. EPA (2004): Air quality criteria for particulate matter (Vol. III) 600/P-95-001cF. Washington, DC 20460: Office of Research and Development.
- Utell, M., Frampton, M., Zareba, W., Devlin, R. and Cascio, W. (2002): Cardiovascular effects associated with air pollution: Potential mechanisms and methods of testing. *Inhal. Tox.*, **14**, 1231-1247.
- von Klot, S., Wolke, G., Tuch, T., Heinrich, J., Dockery, D.W., Schwartz, J., Kreyling, W.G., Wichmann, H.E. and Peter, A. (2002): Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur. Respir. J.*, **20**, 691-702.
- Warheit, D.B., Overby, L.H., George, G. and Brody, A.R. (1988): Pulmonary macrophages are attracted to inhaled particles on alveolar surfaces. *Exp. Lung Res.*, **14**, 51-66.
- Warheit, O.B., Laurence, B.R., Reed, K.L., Roach, P.H., Reynolds, G.A.M. and Webb, T.R. (2004): Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Tox. Sci.*, **77**, 117-125.
- WHO (1985): Reference methods for measuring airborne man-made mineral fibers (Environmental Health Series 4). Copenhagen: World Health Organization.
- Wichmann, H.E., Spix, C., Tuch, T., Wolke, G., Peters, A., Heinrich, J., Kreyling, W.G. and Heyder, J. (2000): Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany. Part I: role of particle number and particle mass HEI Research Report No. 98: Health Effects Institute, Boston, M.A.