

마우스 경구 및 경피투여에 의한 TiO₂ 나노입자의 체내분포

박은정, 박광식*

동덕여자대학교 약학대학

Tissue Distribution of TiO₂ Nanoparticles in Mice after Oral Administration, and Skin Treatment

Eun-Jung Park and Kwangsik Park*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

ABSTRACT

The tissue distribution of TiO₂ nanoparticles was investigated in mice after oral administration, and skin treatment. Male mice were treated with the dose of 5 g/kg of TiO₂ for three consecutive days and sacrificed at 24 hours after the last administration. As results, the orally administered TiO₂ nanoparticles were shown to be distributed in the testis, lung, and brain at 24 hours after the last treatment. Kidney does not seem to be the main target of TiO₂ nanoparticle distribution. It means that TiO₂ nanoparticles (17 nm) are easily absorbed through entero-gastric system and may cause toxicity in brain, lung, and reproductive organs. The distribution of skin treatment showed the same pattern like oral administration.

Key words : TiO₂ nanoparticles, tissue distribution, lung, brain, testis

서론

최근 들어 나노물질(나노입자)의 산업적 응용범위가 확대되어 감에 따라 이들 입자물질에 의한 인간건강 및 환경영향에 대한 사회적 관심이 높아 가고 있다(Oberdoster *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2008). 나노물질의 산업적 응용의 사례로는 티타늄을 비롯하여 은, 금, 세리아, 알루미늄 등 금속나노입자 뿐만 아니라 탄소나노튜브, 풀러렌 등에 대한 산업 응용연구도 활발히 진행되고 있다. 그 중에서도 특히, 티타늄은 안정성, 항 부식성, UV 차단 등의 작용이 뛰어나 광촉매, 화장품, 의약품 등 다양한 용도

로 이용되고 있다(Gelis *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2004). 그러나 아직까지 티타늄 나노입자의 독성에 대한 연구는 충분하지 않았으며 최근 들어 기관지염증발현에 관한 연구, 산화적스트레스에 관한 연구 등이 보고되고 있다(Chen *et al.*, 2006; Warheit *et al.*, 2007). 더구나 티타늄나노입자의 체내동태에 관한 연구는 많지 않다(Grassian *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007).

이러한 관점에서 본 연구에서는 다양한 경로를 통해 나노입자가 인체에 유입되는 경우 체내에서 어떠한 분포를 나타내는지에 관한 지견을 얻고자 우선 마우스를 이용하여 티타늄을 소재로 한 나노물질을 경구투여하고 이들 나노물질의 체내 분포를 조사하였다. 아울러 TiO₂ 나노입자가 화장품 등에 사용되고 있어 경피투여를 통한 체내 분포가 독성학적 관심이 되고 있는 바 이에 관한 기초적

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-2-940-4522, Fax: +82-2-940-4195
E-mail: kspark@dongduk.ac.kr

연구도 실시하였다.

재료 및 방법

1. 재료 및 실험동물

본 실험에서 사용한 TiO_2 나노입자는 Degussa사 (Dusseldorf, Germany)의 한국 대리점에서 구입하여 사용하였다 (Cat. No. P-25). TiO_2 나노입자의 입경은 평균 17 nm 크기이며 응집되었을 때는 이보다 입경이 커져 90 nm 크기로 확대되는 특성을 가지고 있다. 나노입자의 체내 동태 연구에 사용한 마우스는 ICR마우스 수컷 6주령을 (주)오리엔트에서 구입한 후 항온항습시스템(온도 22°C, 습도 5%) 및 조도조절 장치(12시간 dark, 12시간 bright)를 갖춘 사육실에서 1주일간 안정화시킨 후 실험에 사용하였다. 분포실험을 위해 순화된 마우스를 무작위로 선정하여 대조군과 처리군으로 각각 나누고 나노입자를 투여 경로별로 각 5마리씩 처리하였다.

2. 실험 방법

TiO_2 나노입자를 5 g/kg 용량으로 3일간 마우스에 1일 1회 경구투여하였다. 대조군은 정수기물을 투여하였고, 매 회마다 투여 12시간 전부터 먹이를 치위 공복상태를 유도하였다. 경피투여를 위해서 먼저 제모제를 이용하여 마우스의 털을 깨끗이 제모하였으며, 나노입자를 고르게 도포하기 위하여 바세린에 TiO_2 nanoparticle을 잘 섞어 10% 농도로 (w/w) 제조하여 사용하였다. 나노입자의 경피투여는 3일간 1일 1회 제모된 부위에(면적: 약 9 cm²) 잘 문지르고 거즈로 덮어 놓았다. 처리군별로 적출한 장기를 동결건조기를 이용하여 수분을 제거하고 각각의 마우스에서 얻은 장기를 모은 후 65% 질산 8 mL와 30% 과산화수소수 1 mL를 넣고 마이크로웨이브(220°C, 20분, 1,000와트)로 분해시켜 ICP-MS로 정량하였다.

결과 및 고찰

TiO_2 나노입자를 처리한 후 각 조직으로부터

Table 1. The contents of titanium in each tissue of mice at 24 hours after oral administration or skin treatment ($\mu\text{g/g}$ tissue weight)

Route	Organs	Control group	Treated group
Oral	Kidney	0.31	0.35
	Lung	3.78	7.82
	Testis	0.06	0.11
	Brain	0.38	0.71
Skin	Kidney	0.37	0.40
	Lung	3.82	4.54
	Testis	0.16	0.21
	Brain	0.56	0.72

TiO_2 농도를 측정된 결과 처리군의 조직에서 분석한 값이 대조군의 조직에서 분석한 값에 비해 높게 나타났다. 특히 폐, 고환, 뇌의 경우는 대조군에 비해 약 2배 정도 높게 분석되었다. 그러나 신장의 경우는 대조군에 비해 티타늄 나노입자의 잔류량이 높게 나타나지 않았다. 경피로 투여한 경우에도 경구로 투여한 경우와 유사한 경향을 나타내었으며 폐, 고환, 뇌의 경우 분포량이 상대적으로 높았고 신장의 경우 대조군과 처리군의 차이는 크게 나타나지 않았다 (Table 1). 폐의 경우 신장, 고환, 뇌의 경우와는 달리 대조군에서도 상대적으로 높은 양이 검출되었는데 이러한 이유는 정확히 알 수 없다. 타 연구자 등의 연구결과에서도 대조군에서 폐의 경우 TiO_2 농도가 높게 나타났는데 이는 나노입자 등이 흡입을 통해 체내에 노출됨으로써 평소에도 상대적으로 높은 농도로 폐에 침착되어 있기 때문으로 판단된다.

본 연구에서는 TiO_2 nanoparticle을 경구로 투여하였을 때 폐뿐만 아니라 뇌 및 고환조직에서도 축적되는 것을 확인한 것으로서 나노크기의 입자들이 혈액-뇌관문을 쉽게 통과할 수 있다는 것을 보여줄 뿐만 아니라 생식기관에도 고농도로 축적됨으로써 TiO_2 nanoparticle에 대한 생식독성관련 연구도 시급히 수행되어야 할 분야라는 것을 확인하여 주었다.

감사의 글

본 연구는 환경부의 차세대핵심환경기술개발사업에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- Chen H, Su S, Chien C, Lin W, Yu S, Chou C, Chen J and Yang P. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice, *FASEB J* 2006; 20: 2393-2395.
- Gelis C, Girard S, Mavon A, Delverdier M, Pailous N and Vicensio P. Assessment of the skin photoprotective capacities of an organo-mineral broad-spectrum sunblock on two ex vivo skin models, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19(5): 242-253.
- Grassian VH, O'Shaughnessy PT, Adamcakova-Dodd A, Pettibone JM and Thorne PS. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm, *Env Health Persp* 2007; 115(3): 397-402.
- Oberdorster G, Oberdorster E and Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 823-829.
- Park EJ, Choi J, Park YK and Park K. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells, *Toxicology* 2008; 245/1-2: 90-100.
- Sun D, Meng TT, Loong H and Hwa TJ. Removal of natural organic matter from water using a nano-structured photocatalyst coupled with filtratin membrane, *Water Sci Technol* 2004; 49: 103-110.
- Wangs J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wans T, Ma Y, Jia G, Gao Y, Li B, Sun J, Li Y, Jiao F, Zhao Y and Chai Z. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration, *Toxicol Lett* 2007; 168: 176-185.
- Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed K and Sayes CM. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticles risk management, *Toxicol Lett* 2007; 171: 99-110.