나노입자의 체내동태 및 독성

Nanoparticles: Biokinetics and Toxicity

장현주 · 전향숙*

Hyun-joo Chang, Hyang-sook Chun*

한국식품연구원 안전성연구단

Food Safety Research Division, Korea Food Research Institute

본고는 식품나노기술 안전성 2008 국제 심포지움에서 나노독성분야의 세계적인 전문가인 미국 로체스터 대학 Günter Oberdörster 박사가 강연한내용에 대해 음역한 것을 기초로 하여 관련 내용을 보강 및 편집한 것입니다.

미국의 21세기 나노기술연구개발법 제10조 2항에 따르면 나노기술 (nanotechnology, NT)은 본질적으로 새로운 분자의 구성이나 특성, 기능을 갖는 소재, 소자, 시스템을 창출할 목적으로 원자, 분자 및 초분자 수준에 대한 이해와 측정, 조작, 제조를 가능하도록 하는 과학과 기술이라고 정의하였다. 또한 영국의 하원 과학기술위원회 나노기술조사보고서에서는 NT는 0.1 ~ 100 nm 수준의 극미 물질을 조작하는데 이용되는 기술과 공정을 말하며, 나노과학 (nanoscience)은 원자, 분자 수준에서의 조립과 조작에 관한 연구 등을 뜻한다. 이와 같이 물질을 나노크기로 가공하게 되면 표면적의 증가나 높은 반응성과 같은 여러 가지 특성이 나타나게 된다. 이로 인해 나노기술은 구조공학, 전자 및 광학, 소비자 제품, 대체에너지, 토양/수질 정화, 나노의약품 등의 분야에서 사회에 이익을 주지만 동시에 인류와 자연에 대한 새로운 위험이 될 것이라는 우려도 증가되고 있다.

미국 우드로윌슨 센터의 나노기술 제품목록에 의하면 2008년 2월 현재 606건이 제시되었고, 분야별 제품 수는 건강/보건이 369건, 가정용품 69건, 음식 및 음료 68건, 전자/컴퓨터 51건 등의 순으로 나타나고 있다. 이 가운데 식품 및 음료는 건강을 강조한 제품들이 주류를 이루고 있는데, 일례로 나노크기의 금, 은, 구리, 아연 입자를 용액에 분산시킨 건강보조제 등이 온라인 및/또는 오프라인 상에서 판매되고 있다. 2008년도 1월호 "People Magazine"에 은나노 입자를 오랜 기간 동안 복용해서 피부색이 파란색으로 변한 사람의 사진이 게재되었다. 많은 양의 나노입자가 몸에 들어가면 이런 식으로 영향을 줄 수도 있겠지만 아직 나노입자의 섭취

Corresponding author : Hyang Sook Chun
Food Safety Research Division, Korea Food Research Institute, San 516, Baekhyun dong, Bundang-gu, Sungnam-Si, Gyeonggi-do 463-746, South Korea.
Tel : 82-31-780-9273
Fax : 82-31-709-9876
E-mail : hschun@kfri.re.kr

와 피부색의 변화에 관한 인과관계가 뚜렷하게 밝혀지지는 않았으며, 아직까지 인체에 특별한 부작용을 나타낸 과학적인 연구결과는 거의 없다고 할 수 있다. 나노물질의 사용범위가 다양해질수록 인체 노출가능성은 높아지게 되나 아직 나노물질의 독성 및 위해성평가에 대해서는 연구 및 논의가 활발하게 진행되고 있는 중이다. 따라서 본 발표에서는 나노물질의 위해성평가 및 관리에 도움이 되게 하고자 여러 가지 실험모델에서 나노입자들의 독성과 생체내 거동에 대해 고찰해 보고자 한다.

1. 입자상 물질과 나노물질

보통 공기 중에 부유하는 입자상 물질을 단순하게 크기에 따라 분류하면 그 발생원이 무엇이든 크게 세 가지 범주 즉, 'nucleation 범주', 'accumulation 범주', 'coarse 범주'로 구분한다. 앞의 두 범주의 크기를 미세 입자 (fine particle)라 하고 때로는 nucleation 범주의 입자를 구분하여 ultrafine particle이라 하기도 한다. Nucleation 범주의 입자는 과포화로 인한 증기의 농축이나 화학반응으로 생성되며 보통 크기가 수 나노미터에서 100 ㎚ 크기를 말한다. 이 단계의 입자는 아주 작아 브라운 운동을 하는데 입자가 점차 커질수록 그 속도가 느려진다. Nucleation 범주의 입자는 그 발생기작에 따라 자연적으로 발생하는 초미세 입자 (바이러스; 10~60 ㎚, 세균; 30 ㎚~10 ㎛, 화산재, 산림화재로 인한 연기 등)와 기존의 전통적 기술이나 그 부산물로 인한 인위적인 초미세 입자 (연소로 인한 검뎅; 10~80 ㎚, 페인트 색소; 80~100 ㎚, 용접 흄; 10~50 ㎚, 디젤 배출물질; 7~40 nm, 복사기에 사용되는 카본블랙 ; 10~400 nm)도 있다.

Accumulation 범주의 입자는 100~1000 ㎚ 크기를 갖는데 이는 보통 nucleation 범주의 작은 입자들이 공기 중에서 서로 충돌하여 크기가 커진 것이다. 이 범위의 입자는 다시 'aggregate'와 'agglomerate'로 구분하는데 전자는 입자가 서로 강하게 결합되어 있거나 융합된 입자이고, 후자는 정전기 힘 또는 반데르발스 힘 때문에 여러 입자가 단순히 붙어있는 상태로 존재하는 것이다. Coarse 입자는 1~20 ㎛ 사이의 공기 중 부유 입자를 말하는데 이는 앞의 두 범주의 입자와 생성기전이 달라 액체의 분리나 고체의 마모, 파쇄와 같은 기계적 힘에 의해 생성되며 고체 또는 액체 상태로 존재한다.

한편, NT에 의한 나노물질은 'engineered nanomaterial [(공학적) 나노 물질]' 또는 'engineered nanoparticle [(공학적) 나노입자]'라고 하며 이는 자연발생적이거나 기존 기술로 발생하는 입자 또는 인간 활동에 의한 부산물과는 구별된다. 본고에서 논의하는 나노입자도 NT분야에서 의도적으로 제조되거나 합성되어 3차원적으로 볼 때 최소한 한 변의 길이라도 1~100 ㎚의 크기를 갖고 있으며, 이 크기로 인해 특이한 성질을 갖는 공학적 나노물질 (engineered nanomaterial)을 일컫는다. 이러한 나노물질들을 크기, 조성, 형태에 따라 체계적으로 분류하고자 하는 시도가 있으나 통일된 표기법이 제정되지 않고 있으며 현재는 관행상 또는 그 물질의 발생원에 기인하거나 초기 연구자가 지칭한 대로 불리고 있다.

2. 나노물질의 세포내 흡수 및 독성

먼저 나노입자가 세포내로 흡수가 되는지의 여부와 세포독성과의 관계는 독일 연구진인 Tsoli 등 (2005)이 BLM 멜라노마 세포에서 금 나노입자 (1.4 nm)를 이용하여 연구한 결과에서 살펴볼 수 있다. 1.4 nm의 금 나노입자는 세포내로 흡수되어 세포내 농도가 증가함에 따라 BLM 멜라노마 세포의 생존율이 감소하였다. 세포내로 흡수된 금 나노입자의 57.5%가 cytoplasm에, 42.5%가 세포핵에 분포되는 것으로 나타났다. 특히 1.4 nm 크기의 금 나노입자는 고전적인 Watson-Click 구조를 나타내는 B형 DNA의 대홈(major groove)에 결합함으로써 독성을 나타낼 가능성에 대해 보고하였다.

이러한 나노물질의 독성은 입자크기가 작아짐에 따라 표면적이 급증하는 것과 관련이 있는 것으로 보인다. 물질은 입자의 크기가 작아질수록 표면원자가 차지하는 비율이 증가하며 이러한 변화는 물질의 열역학적인 성질에 큰 변화를 일으킨다. 대기 중 입자상 물질을 예로 들어 살펴보면, 입자

직경이 5 nm일 경우 입자 수는 cm^3 당 153,000,000개, 표면적은 cm^3 당 12,000 μm^2이나 입자 직경이 5,000 nm일 경우 입자 수는 cm^3 당 0.15개, 표면적은 cm^3 당 12 μm^2로 급감한다. 두 가지 크기 (ultrafine: 25 nm, fine: 200 nm)의 이산화티타늄을 사용해서 입자의 부피 및 수가 흰쥐의 염증 지표로 호중구 변화에 미치는 영향을 살펴본 연구에서 단위 질량당 양-반응 관계에서 볼 때 작은 입자의 염증발생이 더 크게 나타났다. 즉, 동일한 질량이라도 작은 입자가 더 큰 반응을 나타냈다. 그러나 질량단위 대신 입자의 표면적으로 계산하였을 때 염증발생에 대한 양-반응관계는 유사하게 나타났다 (Oberdöster, 2000). 따라서 큰 입자와는 달리 흡입된 나노입자의 입자의 독성을 표시할 때 질량 노출량 (mass exposure dose) 단위 보다는 입자의 표면적 노출량 (surface area dose)이 중요성을 지니게 된다. 그러나 입자의 종류에 따라 염증반응의 정도가 매우 달라, 40 nm의 구리 (copper)가 가장 크게, 50 nm의 금이 가장 낮게 나타났다. 이는 어떠한 물질을 사용하느냐에 따라서 활성과 염증반응이 다를 수 있다는 것을 나타내어 준다.

3. 나노입자의 체내동태

나노물질의 사용범위가 다양해질수록 인체 노출가능성은 높아지게 된다. 그러나 얼마나 많은 사람들이 어떤 종류의 나노물질에 대하여 어떤 수준으로 노출되느냐에 대한 정확한 평가 수단이나 결과는 아직 없다. 다만 예측 가능한 인체노출 경로를 살펴보면 공기, 물, 식품, 약품 등의 다양한 매체를 통하여 흡입에 의한 노출, 피부를 통한 노출과 섭취에 의한 노출로 나눌 수 있으며 이 중에서 폐를 통한 흡입에 의한 노출이 가장 중요한 경로로 여겨지고 있다. 흡수된 나노물질은 그림 1에 나타낸 바와 같이 혈액을 통해 전신적으로 순환하여, 간이나 심장, 신장 등 조직에 분포되거나 체외로 배설되는 동태를 나타낸다. 그러나 소화관이나 기도로부터 혈액으로 흘러가는 체내 이동율 (translocation rate)에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 호흡기를 통한 노출 시 입자크기에 따른 축적양상과 여러 장기에의 축적 및 제거동태를 살펴보면 (그림 2), 흡입된 입자는 코 부위 (nasal region)에서 기도를 통해 폐포로 가게 된다. 호흡기 각 부분별 나노입자 크기에 따른 침착율 (%)을 살펴보면 코, 인두 및 후두에서는 1 nm 직경의 입자는 약 90%, 기관지에서는 5 ~ 10 nm 직경 입자가 약 35%, 폐포에서는 10 nm 직경의 입자가 약 50% 정도로 침착되는 것으로 나타났다. 흡입된 입자의 호흡기계 침착은 그림처럼 입자의 직경에 의해 크게 다르다. 그림 3에서 보듯이 0.1 μm 이하의 작은 입자와 1 μm이상의 큰 입자는 체내에 들어와 침착되기 쉽다. 0.1 μm (100 nm) 이하의 입자는 흡입되어 폐까지 도달하기 쉬운데 나노입자는 대부분 이 크기에 속한다. 0.1~1 μm 사이의 입자는 도로 배출될 수 있어 약 30% 정도만 폐에 침착된다고 알려져 있다. 수 μm 이상의 입자는 폐에 도달하기 전에 비강이나 기도의 벽에 있는 점액에 의해 제거되어 소화기관으로 가는 제거기전을 통해 제거되기 쉽다 (Yoon, 2004; Hewett, 1995). 이때 침착되는 기전은 직경 0.1 μm 이하의 입자는 확산 (diffusion), 0.1~1 μm 사이의 큰 입자는 밀착 (impaction)이나 침전 등 다양한 방법으로 이루어진다. 흡인된 입자가 폐에 도달하게 되면 폐포 대식세포에 의한 chemotaxis 과정을 통해 제거되거나 폐포로부터 세포로의 체내 이동 (transcellular translocation) 또는 치밀이음부 (tight junction)를 통한 endocytosis에 의해 혈액으로 또 다른 조직으로 이동할 수 있다. 따라서 나노입자의 체내동태를 완전하게 이해하기 위해서는 나노입자의 물리화학적 특성이나 체내에서의 특성 변화 등에 관한 파악이 우선되어야 한다.

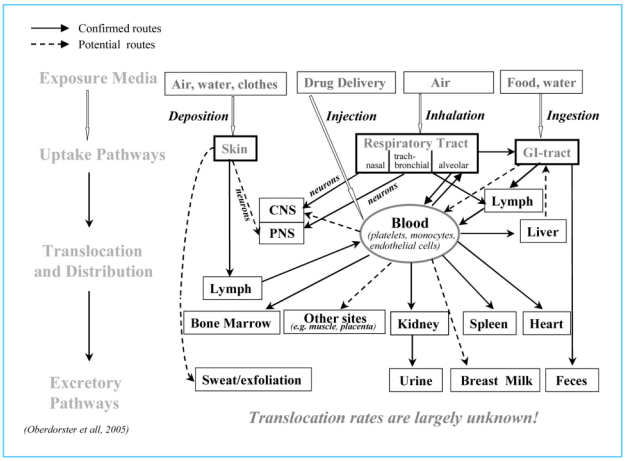

그림 1. <나노입자의 노출과 체내 동태> 출처: Oberdörster 등, 2005

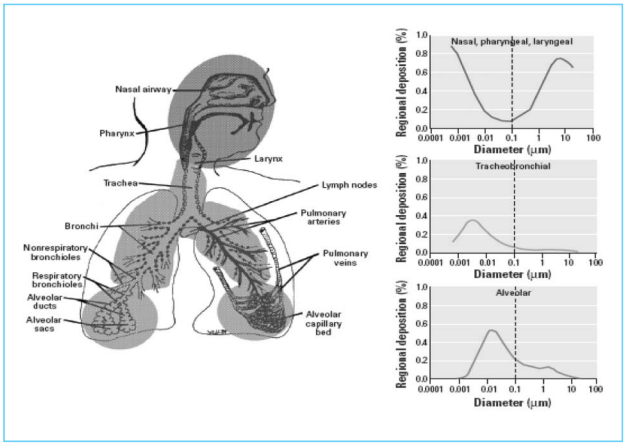

그림 2. <호흡기를 통한 노출시 입자크기에 따른 장기에의 축적 양상>
출처: Oberdörster 등, 2005

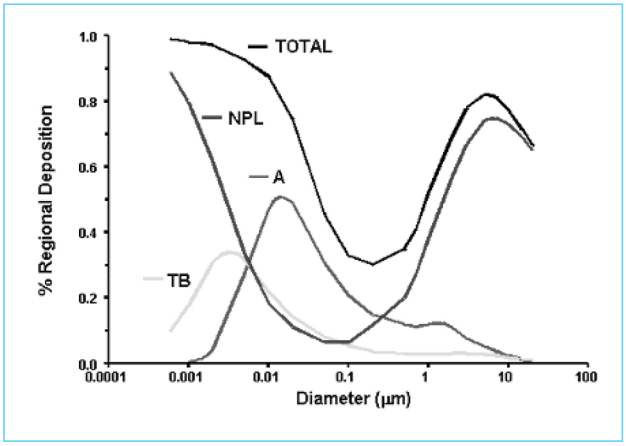

그림 3. <흡입된 입자의 호흡기계 침착 양상>
A= Alveolar; TB = Tracheobronchial; NPL = Nasal, Pharyngeal, Laryngeal
출처: ICRP Model, 1994; Nose Breathing

4. 입자크기, 표면코팅 및 투여경로에 따른 생체내 분포

나노입자 크기, 표면 코팅 및 투여경로가 입자의 체내 분포에 영향을 미칠 것이라고 가정하고 먼저 나노 금 입자를 정맥주사 (15 μg 금 입자 투여)와 기관지 분무 (50 μg 금 입자 사용)를 한 다음 다른 2차적인 기관에 어떻게 분포되는지를 살펴보았다. 이때 나노 금 입자의 크기는 5, 50, 200 nm를, 금 코팅 재료는 citrate, 혈청알부민, 폴리에틸렌글리콜 (PEG 5 kD, 20 kD)를 사용하여 1 시간 및 24 시간 시점에 NAA (Neutron Activation Analysis) 또는 ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer) 분석을 실시하였다. 그 결과, 폐에 분무한 경우는 크기가 작을수록 혈액과, 골수 및 뇌에 분포하는 양이 증가하였으나 간에 분포하는 양은 크기에 따른 차이가 나타나지 않았다. 정맥에 투여한 경우도 크기가 5 nm로 작아질수록 혈액과 골수 및 뇌에 분포하는 양이 증가하였으나 간에서는 양은 크기가 200 nm로 증가할수록 분포되는 양이 증가하였다. 한편, 입자 코팅에 따른 축적량의 차이를 살펴본 결과, 먼저 폐로 분무했을 때 분자량이 적은 (5 kD) 폴리에틸렌글리콜로 코팅한 경우가 혈액, 간, 골수 및 뇌에 축적된 금 입자의 양이 제일 많았고, citrate로 코팅한 경우는 혈액, 간, 골수 및 뇌에 축적된 금 입자의 양이 제일 적었다. 혈청 알부민으로 코팅한 경우는 골수에만 선택적으로 금 입자가 많이 분포하는 경향을 보였다. 정맥으로 투여했을 때 분자량의 대소와 상관없이 폴리에틸렌글리콜로 코팅한 경우는 혈액과 뇌에 축적되는 금 입자의 양이 많았고, citrate와 혈청 알부민으로 코팅한 금 입자는 간에 많이 축적되는 경향을 나타내었다. 이와 같은 결과는 나노입자의 크기, 투여 경로 및 코팅 재료에 따라 체내에 분포되는 양상이 다르다는 것을 나타내어 준다.

Cedervall 등 (2007)의 아일랜드 연구진들은 NIPAM-BAM (50:50) copoymer에 결합하는 혈장단백질들을 확인해 본 결과 apolipoprotein AI, AII, AIV, E, D, HSA, alpha-fibrinogen, paraoxonase 1, IgM heavy chain 등의 혈장단백질이 결합한다는 것을 밝혔다. 이어 Linse 등 (2007)은 copolymer 입자를 이용하여 *in vitro*에서 실험한 결과 β_2-microglobulin이 70 nm의 나노입자와 결합될 경우 단백질의 미세섬유형성이 가속화된다는 것을 관찰하였다. 이러한 현상이 *in vivo* 환경에서도 일어나는지의 여부는 아직 알 수 없지만 파킨슨병이나 크로이츠펠트 야곱병 (Creutzfeldt-Jacob Disease, CJD) 등과 관련성이 높은 amyloidosis를 설명할 수 있는 가능성을 보여주므로 향후 흥미로운 연구과제가 될 것으로 사료된다.

흡입된 나노 입자는 뇌로 이동할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 이동되는 경로에 관해서는 여러 가지 가능성이 있지만

<표 1> 나노입자의 후각신경을 통한 뇌로의 이동

Year	NP-Type	Species	Authors
1940	**30 nm Polio-virus** (inst)	**Chimpanzee**	*Bodian and Howe*
1970	**50 nm Silver-coated gold** (inst)	**Squirrel monkey**	*DeLorenzo*
2004	**36 nm Carbon** (inhal)	**Rat**	*Oberdörster, et al.*
2006	**30 nm Mn-oxide** (inhal)	**Rat**	*Elder, et al.*
2006	**76 nm Co-polymer** (inst)	**Rat**	*Zhang, et al*
2007	**20 nm Lipid-coated Q-dots** (inst)	**Mouse**	*Hopkins and Pinkerton*
2007	**30-110 nm gold** (inhal)	**Rat**	*Yu, et al*
	inst = intranasal instillation	*inhal = whole body inhalation*	

출처: Oberdörster, 2008 나노식품의 안전성 심포지움 발표 자료

림프, 폐, 혈액을 경유하여 BBB (blood-brain Barrier)를 통해서 전이가 될 것으로 생각되고, 다른 경로는 상기도에서 후각신경 등을 통해 직접 뇌에 이동할 수 있다. 인간의 후각신경구 (olfactory bulb)는 위치상으로 볼 때 뇌와 굉장히 가까이 있고 후각신경이 통해 있는데 이것이 뇌와 연결이 되어 있다. 뉴런은 중추신경계와 연결이 되어 있고, 두개골과 연결이 되어 있다. 한편, 비강 점막에는 dendrite, 섬모도 있고 비강 내강이 위치해 있으며, 이런 부분이 다 뇌와 연결이 되어 있다. 표 1에 나타난 바와 같이 흡입된 나노 입자가 뇌로 이동되는 전이경로에 관한 연구는 1940년부터 시작되어 오늘에 이르고 있다. Howe와 Bodian (1940)은 30 nm polio virus를 침팬지와 레서스 원숭이에 비강 흡입시켜 흡입된 나노입자들이 후각신경과 후각신경구를 통해 신경계로 유입되는 경로를 밝혔다. DeLorenzo 등 (1970)은 다람쥐원숭이에서 silver-coated colloidal 금 입자 (50 nm)가 후각신경에서 olfactory bulb로 유입되는 것을 보았으며, 흡입 1시간 후에는 mitral cell dendrite에 도달하기 위해서 olfactory glomerulus의 시냅스를 통과하는 것을 관찰하였다. 이 때, olfactory bulb로 유입된 나노입자들은 세포질로 유리되지 않고 mitochondria에 존재한다는 것을 관찰하였다. Oberdörster 등 (2004)은 흰쥐를 ^{13}C 입자 (36 nm)가 포화된 chamber에 넣어 6시간 동안 노출시키고 lung, olfactory bulb, cerebellum을 채취하여 ^{13}C analysis를 수행하였다. 그 결과 흡입 후 1일 째에 olfactory bulb에서 ^{13}C가 유의적으로 증가했으며 다른 장기들과 달리 7일 째까지 지속적으로 증가한다는 것을 관찰하였다. 이어 Elder 등 (2006)은 흰쥐에 산화망간 (3 ~ 8nm)을 매일 6시간, 주 5일간 노출, 흡입시켜 6일 및 12일째 폐과 뇌의 조직을 분리하여 분석하였다. 그 결과 산화망간은 olfactory bulb에서 가장 높았으나 뇌의 여러 조직에서 축적이 이루어짐이 보였다. 이로써, 불용성인 고체상태의 나노입자도 olfactory nerve pathway를 통해 중추 신경계로 유입된다는 것을 제시하였다.

5. 나노물질의 인체건강 위험성

위에서 살펴본 나노물질의 독성과 관련된 연구결과들을 종합하면, 나노물질의 인체건강 위험성은 높은 폐 침착율, 목표기관까지의 운반능, 단위질량당 산화적 스트레스 유발 및 염증 유발가능성 등으로부터 기인된다고 할 수 있겠다. 나노물질의 위험성을 평가할 때 공기, 물, 식품, 약품 등의 다양한 매체를 통하여 흡입에 의한 노출, 피부를 통한 노출과 섭취에 의한 노출로 나눌 수 있으며 이 중에서 폐를 통한 흡입에 의한 노출과 피부를 통한 노출이 중요한 경로로 여겨지고 있다. 그러나 현재 개발 중이거나 향후 이용될 가능성을 고려할 때 나노물질의 소비자 노출에 있어서는 식품이나 물 등의 매체를 통한 섭취노출 또한 간과할 수 없다. 나노물질은 그 크기가 작아 뇌, 혈액, 간과 같은 다른 기관으로 이동할 수 있으며, 체내로 들어온 나노물질의 건강위험성은 입자의 직경이나 질량보다는 표면적과 상관성이 높은 것으로

보고되고 있다. 뿐만 아니라 입자의 모양, 표면 전하, 반응성 같은 표면성질에 따라 달라진다. 따라서 나노물질의 위험성을 평가하기 위해서는 인체 침입경로, 체내 운송, 구조적 특성 및 화학적 특성 등이 모두 고려되어야 한다.

나노물질에 대한 소비자들의 위험 인지 (risk perception)를 살펴보면, 소비자들의 대부분은 나노입자가 체내에 쉽게 침투를 해서 쉽게 이동을 하며, 체내에 나노물질에 대한 방어기전이 거의 없다고 생각하고 있으므로 모든 나노입자가 건강에 나쁘다고 인지하고 있다. 그러나 비교적 잘 알려져 있듯이 위험은 유해성과 노출량의 함수이다. 실험 모델 상에서 어떤 위험이 있다고 해서 다 위험이 있는 것은 아니고 얼마가 나노물질에 노출이 되는지 노출량도 알아야 한다. 정확한 노출량의 평가를 위해서는 공기나, 물, 나노물질을 제조하거나 취급하는 작업장뿐만 아니라 전자제품, 의약품, 화장품, 식품 등에 첨가된 나노물질의 양을 자연적으로 존재하는 나노물질과 구별하여 정량적인 모니터링이 이루어져야 하는데 아직까지 방법론이 확립되어 있지 않은 상태이다. 또한 동량에 노출되더라도 민감성을 보이는 고위험군에 대한 구명도 이루어져야 한다. 따라서 나노물질에 의한 위험을 체계적이고 정확하게 평가하기 위해서는 독성학자, 생리학자, 물리학자, 화학자 등 다학제적인 접근방식을 통한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

참고 문헌

1. 한국식품위생안전성학회. Proceeding of Safety for Food Nanotechnology 2008, 153-156.
2. Cedervall, T., Lynch, I., Foy, M., Berggård, T., Donnelly, S. C., Cagney, G., Linse, S., Dawson, K. A. 2007. Detailed identification of plasma proteins adsorbed on copolymer nanoparticles. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 46: 5754-5756.
3. DeLorenzo, A. J. D., 1970. The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In: Wolstenholme, G.E.W., Knight, J. (Eds.), Taste and Smell in Vertebrates. CIBA Foundation Symposium Series. J. & A. Churchill, London, p. 151-176.
4. Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., Carter, J., Potter, R., Maynard, A., Ito, Y., Finkelstein, J., Oberdörster, G. 2006. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. Environ Health Perspect. 114: 1172-8.
5. Hewett, P., 1995. Estimation of regional pulmonary deposition and exposure for fumes from SMAW and GMAW mild and stainless steel consumables. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 56: 136-42.
6. Howe, H.A., Bodian, D., 1940. Portals of entry of poliomyelitis virus in the chimpanzee. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43, 718-721.
7. International Commission on Radiological Protection, 1994. ICRP Publication 66: Human respiratory tract model for radiological protection. Elsevier Science, Inc. Tarrytown, NY.
8. Linse, S., Cabaleiro-Lago, C., Xue, W. F., Lynch, I., Lindman, S., Thulin, E., Radford, S. E., Dawson, K. A., 2007. Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 104: 8691-8696.
9. Lux Research, 2004. Sizing nanotechnology's value chain. New York, NY: Lux Research Inc.
10. Lux Research, 2006. The nanotech report. 4th edn. NewYork, NY: Lux Research Inc.
11. Maynard, A. D., 2006, Natotechnology-A research strategy for addressing risks Woodrow Wilson international center for scholars. p.11-21, 23-32.
12. Nel, A., Xia, T., Madler, L., Li, N., 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel. Science 311: 622-627.
13. Oberdöster, G., 2000. Toxicology of ultrafine particles: in vivo studies. Phil Trans Roy Soc London Series A, 358: 2719-40.
14. Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W., Cox, C., 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal. Toxicol. 16: 437-445.
15. Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J., 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ. Health Perspect. 113(7): 823-839.
16. Tsoli, M., Kuhn, H., Brandau, W., Esche, H., Schmid, G., 2005. Cellular uptake and toxicity of Au55 clusters. Small. 1: 841-844.
17. Yoon, C.S., 2004. Welding fume and others from welding processes, Kor. J. Environ. Health 30(4): 320-328.