

ความเป็นพิษของอนุภาคนาโน

เกษม รัตนกัญญ์พิทักษ์*

งานสัตวทดลอง กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บทคัดย่อ

อนุภาคนาโนได้เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของชีวิตประจำวันของมนุษย์ เราใช้อนุภาคนาโนเพื่อวัตถุประสงค์ในด้านต่างๆ เช่น ใช้ในทางการแพทย์ การผลิตยา สีน้าอุปโภคและบริโภค และใช้ในกระบวนการทางอุตสาหกรรม เป็นต้น ในขณะที่การพัฒนาเทคโนโลยีนาโนเจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว ผลกระทบจากการใช้อนุภาคนาโนได้รับความสนใจจากสังคมเพิ่มมากขึ้น ทั้งในด้านสิ่งแวดล้อม หรือในแง่ผลกระทบต่อสุขภาพของประชาชนจากการสัมผัสกับอนุภาคนาโนทั้งโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ ถึงแม้ว่าอนุภาคนาโนจะมีประโยชน์มากมายแต่ก็อาจเกิดโทษร้ายแรงได้ถ้าหากขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติและความเป็นพิษของอนุภาคนาโน ในบทความฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอนุภาคนาโน เช่น ชนิดและการใช้งาน ลักษณะ คุณสมบัติ และวิธีการได้รับอนุภาคเข้าสู่ร่างกาย รวมถึงกลไกความเป็นพิษของอนุภาคนาโน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์ความเสี่ยง และอันตรายจากการใช้อนุภาคนาโน และมีผลต่อปัญหาสาธารณสุขในอนาคต

คำสำคัญ ความเป็นพิษ เทคโนโลยีนาโน อนุภาคนาโน

*Corresponding author

เกษม รัตนกัญญ์พิทักษ์

งานสัตวทดลอง กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

E-mail : rkasem_b_dave@hotmail.com

Toxicity of Nanoparticle

Kasem Rattanapinyopituk

Section of Animal Laboratory
Research Division, National Cancer Institute

ABSTRACT

Nanoparticles had already been introduced into a daily life of people. Nanoparticles had been used in various purposes such as biomedical, pharmaceutical, consumer products and industrial processes. While nanotechnology has made a remarkable development, the unexpected effects of nanoparticles are also growing concerned on the environment, health and society. Although, nanoparticles produce the outstanding advantages but the lack of knowledge and misunderstanding of nanoparticle application can seriously harm to the human health. Therefore, the impacts from intentional and accidental exposure are recognized as critical issues. The purpose of this review is to summarize several information of nanoparticles such as types and applications of nanoparticles, characteristics, properties, routes of entry into the body including the possible mechanism of toxicity. The current information may be useful for assessing the risk and danger from the usages of nanoparticles that impact to public health in the near future.

Keywords : toxicity, nanotechnology, nanoparticles

***Corresponding author**

Kasem Rattanapinyopituk, D.V.M., M.Sc., Ph.D.
Section of Animal Laboratory
Research Division, National Cancer Institute
E-mail : rkasem_b_dave@hotmail.com

บทนำ

เทคโนโลยีนาโนได้มีการพัฒนารวดเร็วมากในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา¹ ดังจะเห็นได้จากการที่มีการนำอนุภาคนาโน (nanoparticles) มาใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆอย่างกว้างขวาง เช่น ในอุตสาหกรรมการผลิตเครื่องสำอาง อาหาร ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ อุตสาหกรรมการผลิตยา หรือ อิเล็กทรอนิกส์ เป็นต้น²⁻⁵ สำหรับประเทศไทยได้มีการนำอนุภาคนาโนมาใช้ประโยชน์มากขึ้น เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตสินค้าที่ใช้ในชีวิตประจำวันต่างๆ เช่น ยาสีฟัน ผงซักฟอก หรือเป็นส่วนผสมเพื่อวัตถุประสงค์ในการต้านเชื้อโรคต่างๆ จากเหตุผลดังกล่าว การใช้อนุภาคนาโนจึงได้เริ่ม เป็นปัญหาหนึ่งทางสาธารณสุข โดยได้มีการตระหนักถึงความเสี่ยง และอันตรายจากอนุภาคนาโนเพิ่มมากขึ้น^{6,7,8}

คณะกรรมการทางวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการใช้สารอุบัติใหม่ แห่งภาคพื้นยุโรป (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks; SCENIHR, European Commission on Health & Consumer Protection Directorate-General) ได้ นิยาม ความหมายของคำว่า เทคโนโลยีนาโน (nanotechnology) ว่าหมายถึง เทคโนโลยีการออกแบบ การผลิต การสังเคราะห์ หรือ การใช้วัสดุ อุปกรณ์ หรือ ระบบที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบ⁹ ได้มีรายงานว่า อนุภาคนาโนมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคในระบบต่างๆของร่างกาย เช่น การเกิดโรคในระบบทางเดินหายใจ เช่น โรคภูมิแพ้ (allergy) โรคหอบหืด (asthma) โรคหลอดลมอักเสบ (bronchitis) โรคในระบบหมุนเวียนโลหิต เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจแข็งตัว

(atherosclerosis) โรคระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรค Autoimmune และยังมีรายงานความเกี่ยวข้องกับ การเกิดโรคมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ และ Kaposi's sarcoma² ดังนั้นการศึกษา ความเป็นพิษของอนุภาคนาโนจึงมีความจำเป็นต่อการวิเคราะห์ความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง และปนเปื้อนอนุภาคนาโนในสิ่งแวดล้อม เพื่อความปลอดภัยของประชากร

อนุภาคนาโน (Nanoparticles หรือ nanoscale particles; NP หรือ Ultra fine particles; UFP) จัดอยู่ในกลุ่มของสารที่มีลักษณะเป็นอนุภาค เล็กๆประกอบกัน หรือที่เรียกว่า Particulate matter (PM) โดย PM สามารถแบ่งย่อยได้ตามขนาดของอนุภาค^{1,10} ได้แก่

1. อนุภาคหยาบ (Coarse particulate matter) คือ อนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางด้านใดด้านหนึ่งของอนุภาคมากกว่า 2.5 ไมโครเมตรแต่ไม่เกิน 10 ไมโครเมตร

2. อนุภาคละเอียด (Fine particulate matter) คือ อนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางด้านใดด้านหนึ่งของอนุภาคมากกว่า 0.1 ไมโครเมตร แต่ไม่เกิน 2.5 ไมโครเมตร

3. อนุภาคนาโน (NP or UFP) คือ อนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางด้านใดด้านหนึ่งของอนุภาคมากกว่า 0.01 แต่ไม่เกิน 0.1 ไมโครเมตร หรือ 100 นาโนเมตร

การแบ่งประเภท และการใช้ประโยชน์จากอนุภาคนาโน

เราสามารถแบ่งประเภทของอนุภาคนาโนได้ตามลักษณะการเกิด (origin) ได้แก่ อนุภาคที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ เช่น อนุภาคที่เกิดจากการ

ระเบิดของภูเขาไฟ คาร์บอนจากไฟป่า หรืออนุภาคจากการระเหยของน้ำในมหาสมุทร และอนุภาคที่เกิดจากกิจกรรมของมนุษย์ (anthropogenic nanomaterials) ทั้งที่เกิดจากการผลิตหรือสังเคราะห์เพื่อใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ หรือที่เกิดจากความไม่ตั้งใจ เช่น อนุภาคที่เกิดขึ้นจากการเผาไหม้ของเครื่องยนต์ดีเซล (diesel exhaust particles) เป็นต้น¹¹ นอกจากนี้อาจจำแนกประเภทของ NP ได้ตามลักษณะรูปร่างพื้นฐาน (morphology) ส่วนประกอบ (composition) มิติของอนุภาค

(dimensionality) ความเป็นเนื้อเดียวกัน (uniformity) เป็นต้น²

อนุภาคนาโนชนิดต่างๆได้ถูกนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในหลายด้าน เช่น Titanium dioxide (TiO₂) NP มักใช้ในอุตสาหกรรมผลิตเครื่องสำอาง การใช้ Silver NP เป็นสารต่อต้านจุลชีพ การใช้ Gold NP สำหรับการวินิจฉัยและการรักษาโรค ตัวอย่างของการใช้ประโยชน์จาก NP ชนิดต่างๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การใช้ประโยชน์จากอนุภาคนาโนชนิดต่างๆ

อนุภาคนาโน	การใช้ประโยชน์
Polymeric NP	ในการควบคุมการปลดปล่อยของยา (sustained drug release) ²
Carbon nanotubes (CNT)	ในการนำส่งยา (drug delivery) ^{2, 43, 44} ในการรักษาด้วยวิธี Photodynamic therapy (PDT) ^{43, 44} ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เช่น Tissue scaffolds ^{44, 45} ในงานวิจัยต่างๆ เช่น <i>in vivo</i> inhalation experimental models ⁴⁴
Silica (SiO ₂) NP	ในการผลิตเครื่องสำอาง ⁴⁶ เป็นวัตถุเจือปนอาหาร และยา ^{42, 46} เป็นสารเสริมในน้ำยาขัดถู ⁴² ในการผลิตสารหล่อลื่น ^{2, 42} ในการวินิจฉัยโรค (nano-vehicles for diagnosis) ^{2, 42, 46}
Titanium dioxide (TiO ₂) NP	ผลิตครีมป้องกันแสงแดด และเครื่องสำอาง ^{2, 29}
Silver NP	เป็นสารต้านจุลชีพ (anti-microbial) ^{2, 20, 33}
Gold NP	ในการนำส่งยาบริเวณผิวหนัง (dermal drug-delivery) ⁴⁷ ในการนำส่งยีนเพื่อการรักษา (gene delivery) ⁴⁸ ในการถ่ายภาพเพื่อการวินิจฉัยทางการแพทย์ (medical imaging) ^{2, 48}
Quantum dots	ในการวินิจฉัยและรักษาโรค ^{2, 43}

ลักษณะของอนุภาคนาโน

เนื่องจากอนุภาคนาโนมีขนาดอนุภาคที่เล็กมาก ดังนั้นจึงมีลักษณะ เช่น ขนาด รูปร่าง พื้นที่ผิว ความหนาแน่น และคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี เช่น การกระจายตัว ประจุ ความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาที่มีความจำเพาะและแตกต่างจากสารที่มีอนุภาคขนาดใหญ่กว่า ซึ่งลักษณะเหล่านี้มีผลกับความเป็นพิษของอนุภาคต่อโมเลกุลทางชีววิทยาในร่างกาย¹² (ตารางที่ 2)

ลักษณะและคุณสมบัติที่สำคัญของอนุภาคนาโน^{12,13} ได้แก่

- 1. ขนาด (size) อนุภาคนาโนเป็นสารที่มีอนุภาคเล็กมากๆ เมื่อเทียบกับสารชนิดเดียวกัน ซึ่งขนาดของอนุภาค จะมีผลกับปริมาณพื้นที่ผิว การละลาย ประจุ รวมถึงคุณสมบัติทางคว้นดัมของสารนั้นๆ
- 2. พื้นที่ผิว (surface area) เนื่องจากอนุภาคนาโนเป็นสารที่มีพื้นที่ผิวสูงมาก เพราะประกอบด้วยอนุภาคจำนวนมากต่อหน่วยน้ำหนัก เมื่อเทียบกับสารประกอบชนิดเดียวกัน พื้นที่ผิวส่งผลสำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมีของสารกับโมเลกุลต่างๆ โดยเฉพาะ โมเลกุลทางชีววิทยา
- 3. การละลาย (solubility) NP เป็นสารที่มีการละลายต่ำจะทำให้อนุภาคสะสมอยู่ในเซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะในร่างกายได้ยาวนาน
- 4. คุณสมบัติทางควอนตัม (quantum properties) เป็นคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ และการเกิดปฏิกิริยาเคมีของอนุภาค ซึ่งขึ้นกับขนาดอนุภาคที่แตกต่างกันดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

ตารางที่ 2 ลักษณะของอนุภาคนาโนและผลกระทบทางชีววิทยาต่อเซลล์¹²

ลักษณะ	ผลกระทบ
อนุภาคขนาดเล็ก (เล็กกว่า 100 นาโนเมตร)	สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และเนื้อเยื่อ ได้มาก หลบหลีกการเก็บกินของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันได้ดี สามารถเคลื่อนที่ไปบริเวณอวัยวะอื่นได้ดี
อัตราส่วนพื้นที่ผิวต่อมวลสูง (high surface area/mass ratio)	เพิ่มการเกิดปฏิกิริยาเคมีและความเป็นพิษต่อเซลล์
ลักษณะของพื้นผิว (surface characteristics)	เกิดการสร้าง ROS และ Oxidative stress กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ กระตุ้นการสร้าง Cytokines ทำให้เซลล์เกิดความเสียหาย ทำลายโปรตีนและ DNA
การไม่ละลาย หรือละลายน้ำได้น้อย (Insolubility or low water solubility)	เกิดการสะสมในเซลล์ เนื้อเยื่อ และร่างกายได้มาก ทำให้เกิดผลกระทบระยะยาวต่อเซลล์
การรวมตัวของอนุภาค (aggregation)	รบกวนระบบและสมดุลต่างๆของเซลล์ ทำให้เซลล์เกิดความเสียหาย

วิธีการเข้าสู่ร่างกายของอนุภาคนาโน

มนุษย์สามารถรับอนุภาคนาโนโดยทั้งด้วยความตั้งใจ (intentional exposure) เช่น การใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของอนุภาคนาโน หรือได้รับโดยไม่ตั้งใจ (accidental exposure) เช่น การได้รับอนุภาคที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม อนุภาคนาโนสามารถเข้าสู่ร่างกายได้หลายทาง เช่น ผ่านทางผิวหนัง การหายใจ การรับประทาน^{14,15,16} หรือแม้แต่ผ่านเข้าทางเยื่อเมือกต่างๆ รวมทั้งทางลูกตาและช่องหู² เมื่ออนุภาคนาโนเข้าสู่ร่างกายแล้วจะสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายอื่นๆ เช่น ตับ ม้าม ต่อมท่อน้ำเหลือง หัวใจ สมอง ฯลฯ โดยผ่านทางระบบไหลเวียนโลหิต¹⁵ สำหรับวิธีการเข้าสู่ร่างกายของอนุภาคนาโนที่สำคัญ ได้แก่

1. ทางผิวหนัง (dermal route)

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่สามารถสัมผัสกับอนุภาคนาโนได้มากที่สุด เนื่องจากเป็นอวัยวะที่มีพื้นผิวมาก การสัมผัสกับอนุภาคนาโนอาจจะเป็นได้โดยตั้งใจ เช่น การใช้เครื่องสำอาง หรือครีมป้องกันแสงแดดที่มี TiO₂ หรือ Zinc oxide (ZnO) NP เป็นส่วนผสม¹⁶ และการใช้ยาเฉพาะที่¹⁷ หรือโดยไม่ตั้งใจเมื่อสัมผัสกับอนุภาคนาโนที่ปนเปื้อนในอากาศหรือวัตถุต่างๆ สำหรับการแทรกซึมเข้าสู่ชั้นใต้ผิวหนังของอนุภาคนาโนขึ้นอยู่กับลักษณะของอนุภาค ได้แก่ ขนาด ชนิดของสารที่เคลือบบนผิวของอนุภาค (surface coating) หรือรูปร่างของอนุภาค (geometric shapes)¹ นอกจากนี้ NP อาจผ่านเข้าสู่ร่างกายผ่านบริเวณรูขุมขน ทางบาดแผลหรือรอยโรคบนผิวหนัง¹⁶

2. ทางระบบทางเดินหายใจ (inhalation route)

การหายใจเอาอนุภาคนาโนเข้าสู่ทางเดินหายใจเป็นทางสำคัญอีกทางหนึ่งสำหรับการสัมผัส

กับ NP¹⁵ NP สามารถเข้าสู่ทางเดินหายใจ และสามารถสะสมได้ในทุกส่วนของอวัยวะในระบบทางเดินหายใจ เช่น หลอดลม (trachea) หรือหลอดลมฝอย (bronchiole) ในปอด โดยที่สารที่มีอนุภาคนาโนขนาดเล็กจะสามารถเข้าไปถึงในส่วนปลายของระบบทางเดินหายใจบริเวณถุงลมปอด (alveoli) ส่วนสารที่มีอนุภาคนาโนใหญ่กว่าอาจถูกกำจัดโดยระบบ Mucociliary ระบบทางเดินอาหาร หรือโดยการเก็บกินโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage หลังจากนั้นจะถูกสะสมในระบบน้ำเหลืองต่อไป^{18,19}

3. ทางระบบทางเดินอาหาร (ingestion route)

การรับ NP ผ่านเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารโดยมากจากการรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบ เช่น ยา อาหาร วัตถุเจือปนอาหาร (food additives) การดื่มน้ำหรืออาหารที่ปนเปื้อนอนุภาคจากบรรจุภัณฑ์ หรือจากมือที่สัมผัสกับอนุภาคโดยตรง¹⁶ จากการศึกษาพบว่าอนุภาคนาโนสามารถดูดซึมผ่านเยื่อของระบบทางเดินอาหาร และสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆผ่านทางระบบไหลเวียนโลหิตและระบบน้ำเหลือง¹ โดยอัตราการดูดซึมบริเวณเยื่อเมือกของทางเดินอาหารจะขึ้นกับขนาดของอนุภาค² นอกจากนี้การดูดซึมอนุภาคนาโนยังสามารถเกิดขึ้นบริเวณเซลล์เยื่อบุ (epithelial cells) ของ Payer's patch และบริเวณ Gut-associated lymphoid tissue (GALT) ได้อีกด้วย¹⁶

4. ทางหลอดเลือดดำ (intravenous route)

การฉีดอนุภาคนาโนเข้าสู่หลอดเลือดดำโดยทั่วไปมักจะเกี่ยวข้องกับการวินิจฉัย และการรักษาโรค นอกจากนี้อาจใช้ในการวิจัยทางด้านพิษวิทยาหรือเภสัชวิทยาของอนุภาคนาโนโดยใช้

สัตว์ทดลอง²⁰⁻²⁴ เมื่ออนุภาคนาโนเข้าสู่กระแสโลหิตแล้ว จะผ่านเข้าสู่ตับโดยตรง โดยที่อนุภาคนาโนส่วนใหญ่จะสะสมอยู่บริเวณตับ มีเพียงอนุภาคนาโนส่วนน้อยเท่านั้นที่จะสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ เช่น หัวใจ ไต สมอง ปอด^{14,22} ม้าม ต่อมไทมัส ตูอันทะ² และรก^{24,25} เป็นต้น ทั้งนี้ อัตราการแพร่กระจายจะขึ้นกับขนาดของอนุภาคเป็นหลัก²

5. ทางอื่นๆ

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้น อนุภาคนาโนสามารถผ่านเข้าสู่ร่างกายได้โดยผ่านลูกตา (ocular route) ทางช่องหู (auditory route) ทางเยื่อเมือกบริเวณต่างๆ ของร่างกาย (mucus route) เช่น เยื่อเมือกบริเวณริมฝีปาก ช่องจมูก อวัยวะสืบพันธุ์ หรือทวารหนัก อนุภาคนาโนจะสามารถดูดซึมผ่านเยื่อ (epithelial lining) ของเยื่อเมือกได้เมื่ออนุภาคสัมผัสกับอวัยวะดังกล่าวโดยตรง¹⁶

กลไกความเป็นพิษของอนุภาคนาโน

ความเป็นพิษของอนุภาคนาโนโดยทั่วไปจะขึ้นกับชนิดของอนุภาค คุณสมบัติทางกายภาพ และเคมีของอนุภาค ความเข้มข้นที่ได้รับ ทางที่

ได้รับสัมผัสเข้าสู่ร่างกาย การแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ความถี่และระยะเวลาที่สัมผัสกับอนุภาค รวมทั้งภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคล¹² สำหรับกลไกความเป็นพิษต่อเซลล์จะเกิดจากการที่อนุภาคนาโนรบกวนสมดุลของเซลล์ (ตารางที่ 3) เช่น การเกิด Oxidative stress โดยอนุมูลอิสระ (free radicals) เช่น Reactive oxygen species (ROS) ที่สร้างขึ้นจากอนุภาคโดยตรง^{1,15,26} จะทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการ Lipid peroxidation การเกิด Misfolding ของโปรตีน และเอนไซม์ต่างๆ ในเซลล์ เกิดการรบกวนการขนส่งสารภายในเซลล์ (cell transport) การรบกวนการสื่อสารของเซลล์ (cell signaling)¹⁵ NP ยังทำให้เกิดความเสียหายต่อออร์แกเนลล์ต่างๆ ของเซลล์ เช่น เยื่อหุ้มเซลล์ ไมโทคอนเดรีย ฯลฯ จากการทำลายทางกายภาพและเคมี หรือการทำลายสารพันธุกรรม หรือ DNA ซึ่งอาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อยีน (genotoxicity) หรือเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ได้^{27,28} นอกจากนี้ อนุภาคนาโนยังกระตุ้นการอักเสบเมื่อถูกเก็บกินหรือกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอีกด้วย

ตารางที่ 3 กระบวนการเกิดพิษและความผิดปกติต่อเซลล์จากอนุภาคนาโน¹⁴

กระบวนการ	กลไกการเกิดความผิดปกติ
การสร้าง ROS และ Oxidative stress	เกิดความเสียหายต่อโปรตีน DNA ไมโทคอนเดรีย และเยื่อหุ้มเซลล์ กระตุ้น Phase II enzyme กระตุ้นการอักเสบ
เกิดความเสียหายต่อไมโทคอนเดรีย	รบกวนการใช้พลังงานของเซลล์ เซลล์เกิด apoptosis และ necrosis
การเสื่อมสภาพของโปรตีน (protein denaturation)	เกิดความผิดปกติของเอนไซม์ต่างๆ เกิด Auto-antigenicity
รบกวนวงจรของเซลล์ (cell cycle)	รบกวนการเพิ่มจำนวนของเซลล์ หยุดวงจรของเซลล์ (Cell cycle arrest)
การทำลายสารพันธุกรรม หรือ DNA	เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagenesis) เกิดมะเร็ง (Carcinogenesis)

ความเป็นพิษของอนุภาคนาโนที่พบได้บ่อยในชีวิตประจำวัน

1. Titanium dioxide nanoparticles (TiO₂ NP)

TiO₂ NP ใช้เป็นส่วนผสมที่สำคัญในครีมป้องกันแสงแดดที่ขายอยู่ทั่วไปในท้องตลาด จากงานวิจัยพบว่า TiO₂ NP ดูดซึมผ่านผิวหนังได้น้อย แต่สามารถทำให้เกิดการแพ้เมื่อใช้ทาเฉพาะที่²⁹ ส่วนการได้รับ TiO₂ โดยการหายใจเข้าไปนั้นจะสามารถกระตุ้นให้เกิดโรคมะเร็งปอดได้ องค์การวิจัยมะเร็งนานาชาติ (The International Agency for Research on Cancer; IARC) จัดให้ TiO₂ เป็นสารก่อมะเร็งประเภท IARC Group 2B ซึ่งเป็นสารประเภทที่อาจก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า TiO₂ NP ก่อให้เกิดมะเร็งปอดเมื่อได้รับสารโดยวิธีสูดดม

(inhalation)³⁰ โดยกลไกอาจเกิดจากการที่อนุภาครบกวนประสิทธิภาพของระบบกำจัดสิ่งแปลกปลอมของปอด ทำให้อนุภาคสะสมอยู่ในปอด ไน้มทำให้เกิดปอดอักเสบ³¹ เนื้อเยื่อปอดจะถูกทำลายโดยกระบวนการ ROS-mediated Fas regulation และ Bax activation³² ซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ DNA เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ และกลายเป็นมะเร็งปอดในที่สุด นอกจากนี้ยังพบความเป็นพิษต่อรก และตัวอ่อนหลังจากฉีด TiO₂ NP เข้าทางหลอดเลือดดำในหนูเม้าส์ตั้งท้อง โดยจะทำให้การตั้งครรภ์ล้มเหลว และเกิดการตายของตัวอ่อน²⁴

2. Silver nanoparticles (AgNP)

AgNP ออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์หลายชนิด³³ จึงมักใช้เป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อโรค AgNP เมื่อได้รับเข้าสู่ร่างกายโดยมากจะสะสมอยู่ในตับ แต่ก็อาจพบการสะสม และเกิดพิษที่อวัยวะอื่นๆ เช่น สมอง³⁴ AgNP จะกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระ และกระบวนการอักเสบ³⁴ จากงานวิจัยในหลอดทดลองพบว่า AgNP ทำลายไมโทคอนเดรียและขึ้นของ cell line หลายชนิด เช่น human lung fibroblast cells (IMR-90), human glioblastoma cells (U251)³⁵ และ NIH3T3 fibroblasts³⁶ และทำให้เซลล์เกิด apoptosis^{36,37}

3. Silica nanoparticles (SiO₂ NP)

SiO₂ NP ใช้ในวัตถุประสงค์ต่างๆ เช่น เป็นส่วนผสมของยาง พลาสติก คอนกรีต หรือแม้กระทั่งใช้เป็นตัวนำยาเพื่อการรักษาโรค ส่วนใหญ่มนุษย์จะสามารถสัมผัสกับ SiO₂ NP โดยการหายใจรับอนุภาคเข้าไป สำหรับการศึกษาความเป็นพิษในหลอดทดลองพบว่า SiO₂ NP จะทำให้เซลล์เกิด apoptosis โดยผ่านกระบวนการกระตุ้น transcription factor p53 และ Bax³⁸ หรือทำให้หยุดวงจรของเซลล์³⁹ สำหรับในสัตว์ทดลองที่ได้รับ SiO₂ NP โดยการสูดดม หรือใส่สารเข้าไปในหลอดลมโดยตรง (intratracheal instillation) พบการอักเสบแบบเฉียบพลันในปอดจากเพิ่มการสร้างและหลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น interleukin (IL)-1, IL-6, และ Tumor necrosis factor (TNF)- α ^{40,41} เนื่องจากการกระตุ้นจาก ROS⁴²

บทสรุป

ในปัจจุบันการใช้งานอนุภาคนาโนขยายออกไปเป็นวงกว้าง สร้างประโยชน์ทั้งทางด้าน

วิทยาศาสตร์เทคโนโลยี การแพทย์ และอุตสาหกรรม แต่ก็มีความตระหนักถึงพิษและอันตรายที่จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สัมผัสอนุภาคนาโน ทั้งนี้การศึกษาความพิษของอนุภาคนาโนจึงมีความสำคัญ เพื่อประเมินความเสี่ยงและสร้างความมั่นใจในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ความเป็นพิษของอนุภาคนาโนแตกต่างกันไปตามชนิด ลักษณะของอนุภาคแต่ละตัว วิธีการได้รับเข้าสู่ร่างกาย รวมทั้งระยะเวลาหรือความถี่ที่สัมผัสกับอนุภาคนั้นๆ การศึกษาวิจัยบางส่วนพบความเป็นพิษต่อเซลล์และสัตว์ทดลองในอนุภาคหลายชนิดชี้ให้เห็นว่าการใช้ผลิตภัณฑ์จากอนุภาคนาโนควรมีความรู้ความเข้าใจในด้านคุณสมบัติและกระบวนการเกิดพิษ เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้อนุภาคนาโนต่างๆ ได้อย่างเหมาะสม และเกิดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สัมผัสน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามเราอาจจะประยุกต์ความรู้ด้านพิษวิทยาของอนุภาคนาโนมาใช้ประโยชน์ในด้านอื่นๆ อาทิ ด้านการแพทย์ เช่น การนำความเป็นพิษของอนุภาคนาโนมาใช้เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งหรือจุลินทรีย์ซึ่งปัจจุบันอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ramachandran G, Park JY, Raynor PC. Assessing exposures to nanomaterials in the occupational environment. In Ramachandran G, ed. Assessing Nanoparticles Risks to Human Health. Oxford: Elsevier's Sciences & Technology, 2011: 21–64.
2. Buzea C, Blandino IIP, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and

- toxicity. *Biointerphases* 2007; 2: MR17–MR172.
3. De Jong WH, Hagens WI, Krystek P, *et al.* Particles size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials* 2008; 29: 1912–19.
 4. Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria MA, *et al.* Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. *Biochem Biophys Res Com* 2010; 393: 649–55.
 5. Sadauskas E, Danscher G, Stoltenberg M, *et al.* Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver. *Nanomedicine* 2009; 5: 162–9.
 6. Myojo T, Ogami A, Oyabu T, *et al.* Risk assessment of airborne fine particles and nanoparticles. *Adv Powder Technol* 2010; 21: 507–12.
 7. Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, *et al.* Health effects related to nanoparticle exposures: Environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. *Pharmacol Therapeut* 2008; 120: 35–42.
 8. WHO Regional Office for Europe. In: Report EUR/03/5042688 of working group, WHO Regional Office for Europe, ed. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Copenhagen: WHO, 2003.
 9. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. In: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), ed. The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. Brussels: European Commission, 2006.
 10. Yang W, Peter JI, Williams III RO. Inhaled nanoparticles – a current review. *Int J Pharm* 2008; 356: 239–47.
 11. Bell M, Davis D. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indications of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 389–94.
 12. Bakand S, Hayes A, Dechsakulthorn F. Nanoparticles: a review of particle toxicology following inhalation exposure. *Inhal Toxicol* 2012; 24: 125–35.
 13. Hubbs A, Porter DW, Mercer R, *et al.* Nanoparticulates. In: Haschek W, Rousseaus C, Wallig M, eds. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. New York: Elsevier Inc., 2013: 1373–1404.
 14. Arora S, Rajwade JM, Paknikar K. Nanotoxicology and *in vitro* studies: The need of the hour. *Toxicol Appl Pharm* 2012; 258: 151–65.
 15. Elsaesser A, Howard V. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Delivery Rev* 2012; 64: 129–37.

16. Yah CS, Simate GS, Iyuke SE. Nanoparticles toxicity and their routes of exposures. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25: 477–91.
17. Vega-Villa KR, Takemoto JK, Yáñez JA, *et al.* Clinical toxicities of nanocarrier systems. *Adv Drug Deliver Rev* 2008; 60: 929–38.
18. Furuyama A, Kanno S, Kobayashi T, *et al.* Extrapulmonary translocation of intratracheally instilled fine and ultrafine particles via direct and alveolar macrophage-associated routes. *Arch Toxicol* 2009; 83: 429–37.
19. Saunders M. Transplacental transport of nanomaterials. *Wiley Interdiscip Rev Nanotech Nanobiotechnol* 2009; 1: 671–84.
20. Austin CA, Umbreit TH, Brown KM, *et al.* Distribution of silver nanoparticles in pregnant mice and developing embryos. *Nanotoxicolgy* 2011; 6: 912–22.
21. Sadauskas E, Wallin H, Stoltenberg M, *et al.* Kupffer cells are central in the removal of nanoparticles from the organism. *Part Fibre Toxicol* 2007; 4: 10.
22. Semmler-Behnke M, Kreyling WG, Lipka J, *et al.* Biodistribution of 1.4- and 18-nm gold particles in rats. *Small* 2008; 4: 108–11.
23. Takahashi S, Matsuoka O. Cross placental transfer of ^{198}Au -colloid in near term rats. *J Radiat Res* 1981; 22: 242–9.
24. Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, *et al.* Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature Nanotechnol* 2011; 6: 321–8.
25. Rattanapinyopituk K, Shimada A, Morita T, *et al.* Demonstration of the clathrin- and caveolin-mediated endocytosis at the maternal–fetal barrier in mouse placenta after intravenous administration of gold nanoparticles. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 377–87.
26. Kagan VE, Bayir H, Shvedova AA, *et al.* Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin. *Nanomedicine* 2005; 313–6.
27. Bhabra G, Sood A, Fisher B, *et al.* Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier. *Nature Nanotechnol* 2009; 4: 876–83.
28. Mehrabi M, Wilson R. Intercalating gold nanoparticles as universal labels for DNA detection. *Small* 2007; 3: 1491–5.
29. Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, *et al.* Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO_2 particles. *Toxicol Sci* 2010; 115: 156–66.
30. Borm PJ, Schins RP, Albrecht C. Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. *Int J Cancer* 2004; 110: 3–14.
31. Yazdi AS, Guarda G, Riteau N, *et al.* Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through

- release of IL-1 α and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 19449–54.
32. Yoo KC, Yoon CH, Kwon K, *et al.* Titanium dioxide induces apoptotic cell death through reactive oxygen species-mediated fas upregulation and bax activation. *Inter J Nanomedicine* 2012; 7:1203–14.
 33. Lock CN, Ho CM, Chen R, *et al.* Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J Biol Inorg Chem* 2007; 12: 527–34.
 34. Ahamed M, Alsalmi MS, Siddiqui MK. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin. Chim Acta* 2010; 411: 1841–8.
 35. Hsin Y, Chen C, Huang S, *et al.* The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells. *Toxicol Lett* 2008; 179: 130–9 Kim YS, Kim JS, CHO HS, *et al.* Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Spargue-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 2008; 20: 575–83.
 36. Asharani PV, Mun GLK, Hande MP, *et al.* Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano* 2010; 3:279–90.
 37. Chairuangkitti P, Lawanprasert S, Roytrakul S, *et al.* Silver nanoparticles induce toxicity in A549 cells vis ROS-dependent and ROS-independent pathways. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 330–8.
 38. Ye Y, Liu J, Xu J, *et al.* Nano-SiO₂ induces apoptosis via activation of p53 and Bax mediated by oxidative stress in human hepatic cell line. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 751–8.
 39. Wang F, Gao F, Lan M, *et al.* Oxidative stress contributes to silica nanoparticle-induced cytotoxicity in human embryonic kidney cells. *Toxicol In Vitro* 2009; 23: 808–15.
 40. Cho W, Choi M, Han BS, *et al.* Inflammatory mediators induced by intratracheal instillation of ultrafine amorphous silica particles. *Toxicol Lett* 2007; 175: 24–33.
 41. Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, *et al.* Asian sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice. *Envir Res* 2005; 99: 361–8.
 42. Kaewamatawong T, Kawamura N, Okajima M, *et al.* Acute pulmonary toxicity caused by exposure to colloidal silica: particle size dependent pathological changes in mice. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 745–51.
 43. De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine* 2008; 3(2): 133–49.
 44. Liu Z, Tabakman S, Welsher K, *et al.* Carbon nanotubes in biology and medicine: *in vitro* and *in vivo* detection, imaging and drug delivery. *Nano Res* 2009; 2(2): 85–120.
 45. Edwards SL, Werkmeister JA, Ramshaw JA. Carbon nanotubes in scaffolds for tissue

- engineering. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6(5): 499–505.
46. Park Y, Bae HC, Jang Y, *et al.* Effect of the size and surface charge of silica nanoparticles on cutaneous toxicity. *Mol Cell Toxicol* 2013; 9(1): 67–74.
47. Escobar-Chávez JJ, Díaz-Torres R, Cruz IMR, *et al.* Nanocarriers for transdermal drug delivery. *Res Reports Transdermal Drug Delivery* 2012; 1; 3–17.
48. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects. *Acta Naturae* 2011; 2(9): 34–55.