≪해설논문≫ Journal of the Korean Magnetics Society, Volume 20, Number 4, August 2010 DOI: 10.4283/JKMS.2010.20.4.167

나노자성-바이오 · 메디컬 컨버젼스 연구

김철기*
충남대학교 신소재공학부, 대전시 유성구 궁동 220, 305-764

(2010년 8월 2일 받음, 2010년 8월 19일 최종수정본 받음, 2010년 8월 19일 게재확정)

게놈 프로젝트 이후 급격하게 발전하고 있는 나노자성-바이오 · 의료 컨버젼스 기술은 신약 개발 프로세스, 임상 진단 등의 분야에 혁신적인 변화를 일으킬 것으로 주목을 받고 있다. 이 중에서 차세대 바이오 에세이 기술은 암, 임상 · 유전적 질병의 조기진단 및 현장진단(point-of-care)과 같은 유비쿼터스 진단(U-health care)시대에 부응하는 휴대화 · 자동화 · 고속화 · 저비용화 · 사용편의성뿐만 아니라 post-genome 시대의 요구에 맞는 대용량화 · 다중 감지화 요건을 충족하는 기술이다. 본 논고에서는 바이오 에세이용 자기센서 및 미세유체역학하에서 바이오 분자 이송용 온 칩 자석(on-chip magnet) 연구에 대해서 소개하고자 한다.

주제어 : 미세유체, 바이오 · 메디컬 진단, 온칩 자석, 자기센서, 자기 운송, 자성나노입자

I. 서 론

나노기술과 바이오기술이 급속히 발달함에 따라 이에 대한 융합연구가 세계적으로 활발하게 진행되고 있으며, 특히 나노자성 스핀 기술을 활용한 체내 및 체외 진단, MRI 이미징, 약물전달 및 치료에 대한 나노 스핀-바이오 · 의료 융합연구가 성공적으로 수행되고 있다[1]. 이들에 대한 연구는 기본적으로 "나노 스핀 기술(NT), 바이오기술(BT), 정보기술(IT)"의 융합기술로서, 세계적으로도 절대강자가 없는 신생기술 분야로 개발 성공 시 기존의 시장 판도를 뒤엎을 수 있는 와해성이 매우 크기 때문에 세계적으로 많은 연구가 수행되고 있다(그림 1 참조).

이중에서 나노 기술을 이용한 차세대 바이오 에세이 연구는 DNA, 세포, 바이러스, 병원균 등 다종의 생 · 화학적 물질을 매우 빠르고 정확하게 감지하는 저렴한 휴대용 시스템의 개발에 집중되고 있다. 이는 차세대 바이오 분자 감지 기술이 암, 임상 · 유전적 질병의 조기진단 및 현장진단(point-of-care)과 같은 유비쿼터스 진단(U-health care)시대에 부응하는 휴대화 · 자동화 · 고속화 · 저비용화 · 사용편의성 및 post-genome 시대의 요구에 맞는 대용량화 · 다중 감지화 요건을 충족하는 기술이다. 따라서 이에 부응하는 나노/마이크로 기술을 이용한 차세대 바이오 에세이 개발 연구가 활발히 수행중에 있다.

바이오 에세이는 사용하는 플랫폼의 종류에 따라 크게 측면이동 크로마토그라피를 이용한 1차원 바이오 에세이(1D lateral-flow chromatography bioassay), 2차원 마이크로 어레이 칩(2D microarray)과 3차원 미세유체 채널(3D suspension channel)을 이용한 바이오 에세이 기술로 크게 나눌 수 있다.

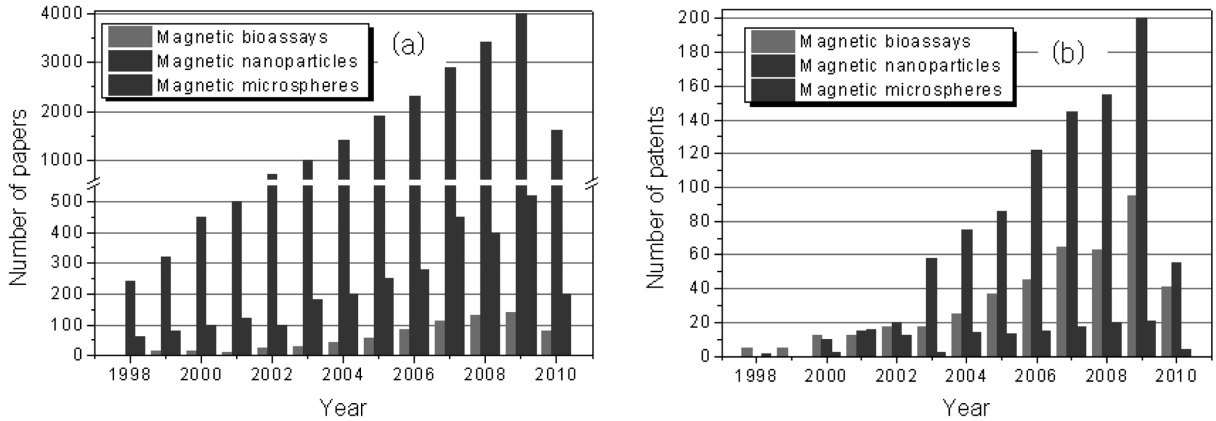

Fig. 1. Worldwide research trends on nanomagnetics-biomedical convergence [2].

*Tel: (042) 821-6632, E-mail: cgkim@cnu.ac.kr

이들은 다시 광, 자기 및 은 입자를 사용한 바이오 바코드(레이블) 방식과 바코드 없는(label-free) 방식이 병행되어 진행되고 있는데, 바코드 방식이 근본적으로 분해능이 높다. 바이오 물질 감지 센서는 바이오 분석 시스템의 근간이 되는 핵심 기술로서, 현재까지 나노와이어/CNT, 켄틸레버(Cantilever), 광섬유(Fiber-optic), GMR(Giant Magneto Resistance), 전기화학 등의 다양한 종류의 감지 센서 연구가 미국 MIT, 스텐포드 대학, 펜실베니아 주립대, GE, NIST, 영국 South Hamton 대학, 독일 Bielefeld 대학, 벨기에 Ghent 대학 등 일일이 열거가 힘들 정도로 많은 나라의 대학과 연구소에서 수행 중에 있다.

II. 자성기반 바이오 에세이

자성기반 바이오 에세이 방식은 자기 표지에(자기 입자/비드 사용) 흡착된 탐지 바이오 분자 유무를 고분해능 자기 센서로 감지하는 방식인데, 1998년 미국 해군연구소(Naval Research Lab: NRL)에서 처음 개발한 이후[3], 여러 연구팀에서 단분자 분해능을 가지는 자기-바코드 센서 개발에 성공하였다. 이는 전기 신호를 직접 측정하기 때문에 자동화 분석이 가능하며, 종래의 대표적인 기술인 광학적인 형광 입자를 이용한 탐지분자 분해능이 10^4~10^5 분자인 것과 비교하면 분해능 면에서 비약적이 발전이라 할 수 있다. 자기 입자를 바코드(레이블)로 사용하기 때문에 그림 2에 나타낸 것처럼 자기장을 이용한 바이오 분자 이송, 분자 집속, 비특이 결합 분자 제거를 통한 분해능 향상 등의 장점이 있다. 이는 실리콘기반 기술과 접목하여 센서 대량 생산과 저가 생산이 가능하며, 고감도, 고성능을 갖는 센서소자로서 전기적 신호를 직접 획득할 수 있어 실시간 자동화 분석이 가능한 새로운 바이오 칩/센서 기술이다.

자성기반 바이오 에세이 연구는 기본적인 고분해능 자기센서 외어 자성 나노입자(MNP; magnetic nanoparticle)연구, 이를 운반자로 하여 외부자기장 및 field gradient를 이용하여 나노바이오 구조체 능동 제어 연구, 활동 중인 세포 위치, 운동학, 분자 상호작용 연구에 필요한 세포 tweezing 연구, 병원균 전달(guided pathogen delivery) 등에 대한 연구 분야가 있는데, 본 논고에서는 자기센서 및 자성 기반 미세유체역학 연구에 대해서 소개하고자 한다.

III. 초고감도 자기 바이오 센서 연구

자기센서 연구는 1998년 미국 해군연구소(NRL: Naval Research Lab.)에서 탄저균, 보톨리니움 등 세균 탐지용으로 85 μm × 5 μm 크기의 거대자기저항(Giant Magneto-Resistance: GMR) 센서를 사용하여 단분자 측정에 성공 한 것이 최초이다(그림 3 참조). 이를 바탕으로 2005년 NRL과 벤처기업인 Non-Volatile Electronics(NVE)와 공동으로 64개 센서 어레이를 제작 DNA 분석용 휴대용 시작품 제작에 성공하였으며, 1

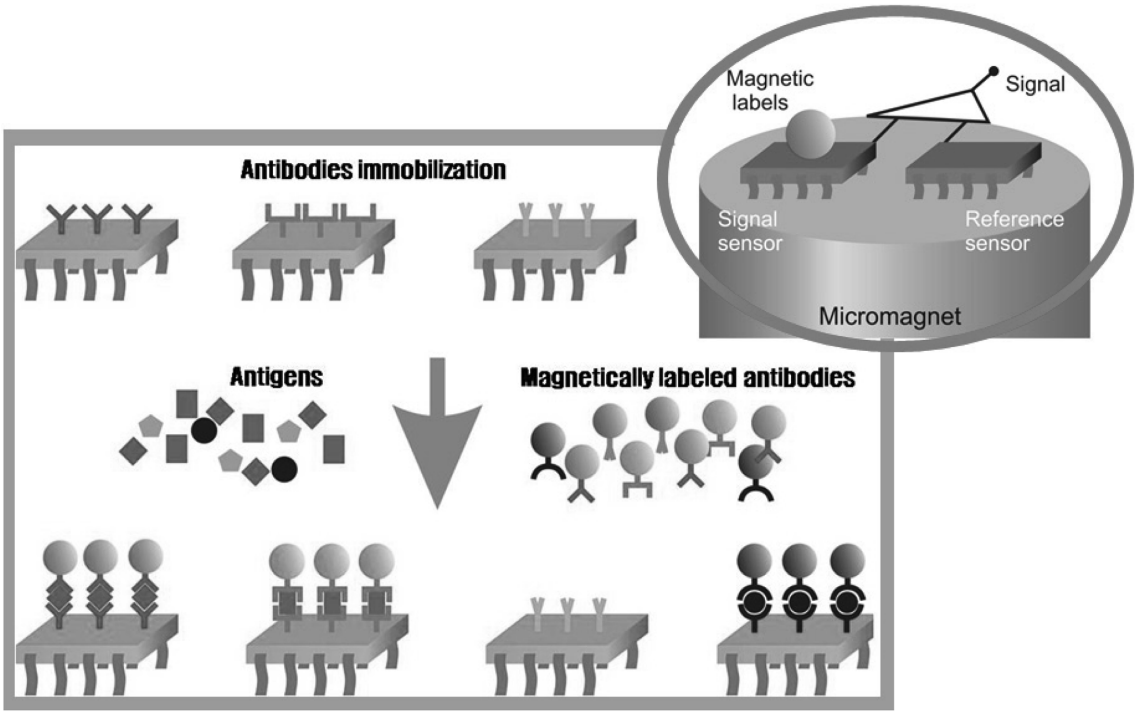

Fig. 2. Concept of spintronics based bioassays.

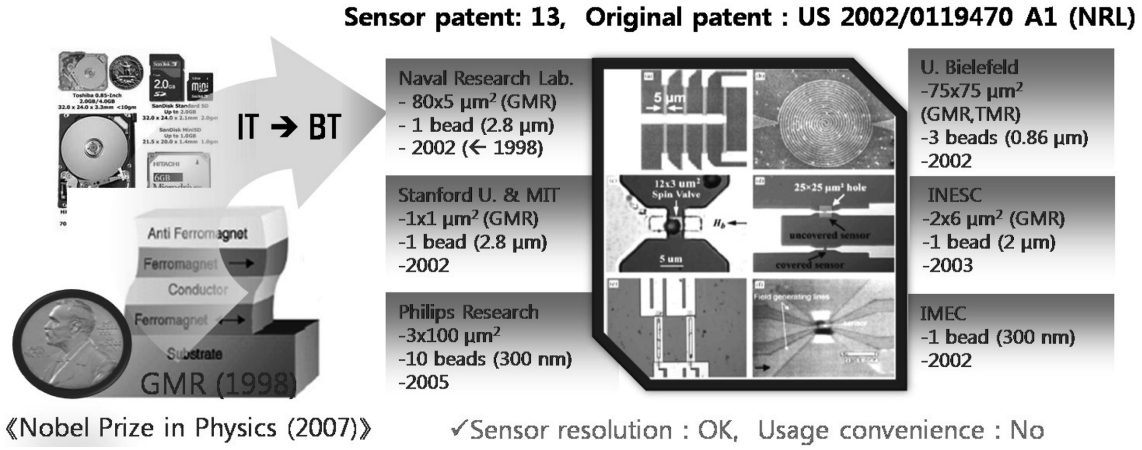

Fig. 3. Developed biochip sensors using GMR in magnetic multilayers for biochip applications [4].

fM 분해능에서 검진 시간을 20분 이내로 하기위한 100 μm 센서 크기의 분해능/검진시간 최적화 연구를 수행 하였다.

특히 스텐포드 대학 Wang 교수 그룹은 미국의 국립암연구소 (National Cancer Institute)에서 2005년 생식기 암 바이오 마커중의 하나인 알파페토 단백질, 위암, 식도암, 췌장암 등과 연계된 DcR3 단백질 조기진단 센서 시스템 개발 프로그램을 시작하였다. 이 프로그램의 일환으로 스텐포드 대학에서(2003년 실험실 수준에서 단일비드 분해능을 가지는 3 μm × 12 μm 크기의 센서 개발에 성공하였음) 조기진단용 직접화된 자기센서 어레이 크기-검진시간 최적화 연구를 수행 중에 있으며, 분자확산을 고려하여 100 μm 크기의 실시간 진단용 자성기반 정밀 암 조기진단 센서 모듈을 개발하고 있다. 이와 별도로 UCLA, Fred Hutchison cancer center(Seattle), GE(New York), Intel, UT Austin 등에서도 국립암연구소 프로그램 하에서 광 및 나노 FET 센서를 이용한 암 조기검진 센서 모듈 개발을 연구 중에 있으며, 2009년 Eliser 장비에 비해 1,000 배의 분해능으로 암 바이오 마커 검진에 성공하였다.

유럽에서는 독일 Bielefeld 대학에서 분자확산을 고려하여 2004년 실시간 검진에 사용할 수 있는 75 μm × 75 μm 스파이럴(spiral) 형태의 GMR 센서 소자를 이용하여 수개 자성입자의 분해능을 가지는 센서 개발 및 단백질 측정에 성공하였다. 2005년 동 연구팀에서 3 μm × 3 μm 크기의 TMR(tunnelling magnetoresistance) 센서 소자를 개발하여 860 nm 크기의 입자에 대해 분해능을 3개 수준으로 향상시키고 현재에는 국소 자기장을 이용하여 자성기반 마이크로 분자 제어 연구에 치중하고 있다. 또한 센서 모듈과 미세유체 역학을 이용한 바이오 분자 조작 연구를 통해 3년 이내에 실시간 검진용 바이오 칩/센서를 출시할 것으로 기대된다.

포르투갈 국립연구소인 INESC에서는 2000년도부터 이에 관한 연구를 수행하여 GMR 방식으로 수개의 분자 분해능을 가지는 센서 개발 및 DNA 분자 인식에 성공하였으며, 현재 어레이형 에세이 시스템 개발과 아울러 기존의 광학적 방법으로 사용되고 있는 바이오 분자 운용기술을 사용하여 U-헬스케어용 모바일 모듈(IT) 접목 연구를 수행하고 있으며, 향후 모바일 실시간 질병 진단 바이오 센서 시스템 시작품을 개발 할 것으로 기대된다.

국내에서는 광주과기원에서 GMR 방식의 센서를, 충남대에

Fig. 4. Detection of cancer biomarkers using GMR sensor with 1,000 times higher resolution than commercial ELISA, demonstrated by Prof. S. Wang's group in Stanford Unievrsity. (abc news (2009.4.3) and CNN (2009.10.13)) [5].

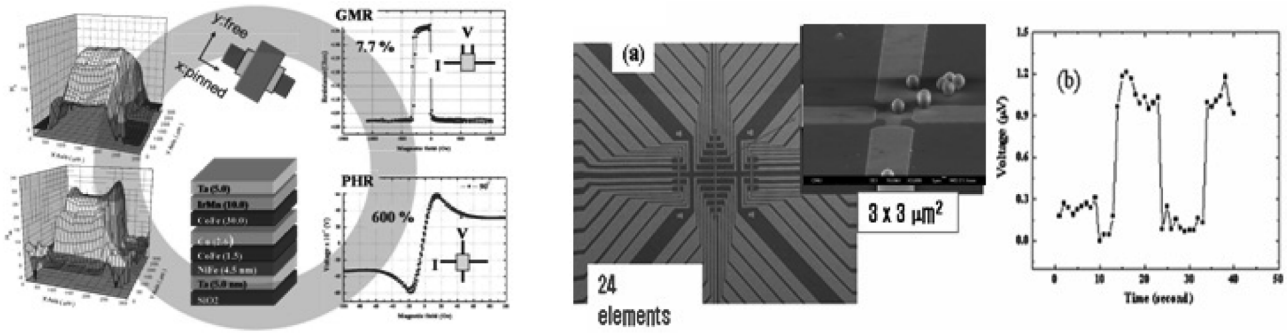

Fig. 5. An array of 24 planar Hall resistance biochip sensors developed in CNU, Korea and its performance for single label detection [6].

서는 2006년 GMR 센서 특허를 피할 수 있는 평면홀효과(Planar Hall resistance: PHR) 센서 어레이 개발하고 단입자 분해능의 바이오 센서를 개발 하여(그림 5), 현재 크로마토그라피를 이용한 심장질환 조기검진용 1세대 바이오・의료 진단 기술은 상업화 추진중에 있으며, 이를 2차원 에레이 플랫폼에 응용하고자 연구중에 있다.

IV. 바이오 분자 운송/제어용 온칩 자석 연구

나노기반 센서 기술의 실제 운용의 편의성을 위해 미세유체역학(microfluidics)을 이용한 나노바이오 구조체의 제어 기술은 크게 자성기반 기술과 비자성 기반 기술로 나눌 수 있으며, 비자성 기반은 단지 미세유체역학을 이용하는 수동제어에 해당한다. 이에 비해 1990년대 이후 자성기반은 MNP를 운반자로 하여 외부자기장 및 field gradient를 이용하여 나노구조체를 능동적으로 제어하는 기술이다. 이와 아울러 자성 능동 제어 기술을 이용하여 생체과학 및 진단 기술 즉, 생체세포에서 활동 중인 세포 위치, 운동학, 분자 상호작용 연구에 필요한 세포 tweezing, 국소세포에 영향을 주는 유도 약물/병원균 전달(guided drug/pathogen delivery) 등에 대한 연구가 수행되고 있는데, 이에 대한 핵심 기술은 on-chip 자석 기술이다.

자기입자-바이오 분자 이송에 대한 연구는 2000년 죤스 홉킨스 대학 D. Writz 그룹에서 1~2 cm 크기의 전자석을 사용하여 직경 2.8 μm 자기 비드에 DNA를 결합시켜 tweezing 하는 연구로부터 시작 되었으나, 그 후 대부분의 연구는 미세 유체 역학에 기반을 둔 바이오 칩 응용을 위한 분자 이송 제어에 많은 노력이 집중되었다. 현재 바이오 분자 이송은 마이크로 코일을 이용하는 방법과 자기 경로 패턴을 이용하는 방식으로 연구 개발되고 있다. 2001년 하버드 대학의 T. Deng 연구팀에서는 200 μm × 200 μm 코일 패턴(코일 폭 10 μm, 높이 3 μm)을 사용하여 직경 2 μm 자기 입자를 100 μm 수준으로 최초로 이송 제어하고 있다.

다중분석 바이오 칩 센서의 실용화와 연계하여 독일 Bielefeld 대학, 포르투칼 INESC에서 마이크로 바이오 칩 운용을 위해 바이오 분자 이송 및 집속에 대한 연구를 수행하고 있다. 2002년 INESC에서 2 μm × 16 μm 크기의 스핀-밸브 GMR 센서 양쪽에 10 μm 간격의 마이크로 구리선에 교류 전류를 인가하여 직경 2.8 μm의 자기비드를 이송 및 센서 표면에 집속 시키는 기술을 구현 하였다. Bielefeld 대학 팀에서도 2004년 같은 개념으로 직경 75 μm 스파이럴 형태의 바이오 칩 센서 소자 주변에 직경 0.8 μm 자기 비드를 집속시키는 등 마이크로 유체역학과 센서의 융합연구를 통해 센서 어레이형 바이오 에세이 실용화에 대한 연구를 지속적으로 진행하고 있다. 또한 최근 UCLA연구팀에서 하버드 및 Bielefeld 대학 기술을 종합하여 MNP/QD 나노복합체 이송 제어에 성공하였다.

2007년 미국표준연구소 (NIST)에서 반강자성/자성고정층/비자성/자성자유층의 스핀밸브 다층박막 구조에서 1 μm × 4 μm의 사각 패턴을 제작하여 자유층과 고정층 자화 상태의 평형-반평형 상태에 따른 사각 단면의 스트레이 자기장의 “ON-OFF” 변화를 유발 시켰다. 이때 유발된 자기장 크기는 수~수 십 Oe가 될 것으로 추정되며, 이를 이용하여 수 μm 수준에서 직경 2.8 μm 자기비드 제어 기술을 개발하였는데, 이는 향후 본 연구과제에서 개발하고자하는 분자이송/제어 패턴 자체가 초고감도 센서로의 응용에 대한 가능성을 보여준다.

국내에서는 유일하게 충남대에서 원형 또는 반원형의 온 칩 자석t를 개발하여 바이오 분자 이송 연구를 수행하고 있다. 그림 7에서 6 μm × 8 μm의 타원형 또는 반타원 자기 패턴을 배열한 경로를 제작하고 회전 자기장을 제어를 통해 직선 또는 사각형 경로를 따라 직경 2.8 μm 자기비드 운송 및 제어하여 바이오 분자의 이송 및 집속이 가능한 기술을 개발하였다. 뿐만 아니라 반응 챔버 및 센서 어레이 플랫폼에서 MNP-바이오 분자 결합을 증진 시킬 수 있는 미세 shaking 최적화 연구를 수행 중에 있다. 또 동 연구팀에서 100 nm 급 자기 캐리어를 운송/제어하고 경로 패턴을 자성 다층박막

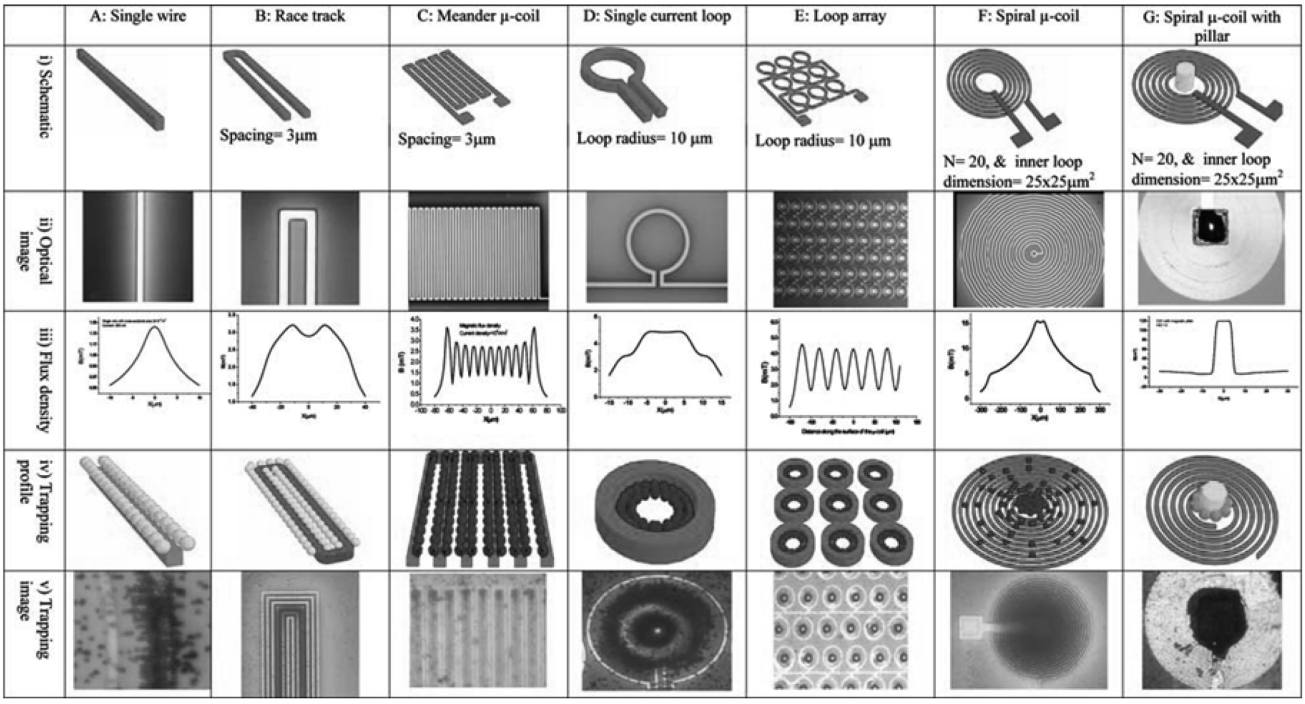

Fig. 6. Developed on-chip magnets for magnetophoresis in microfludic biochip channels [7].

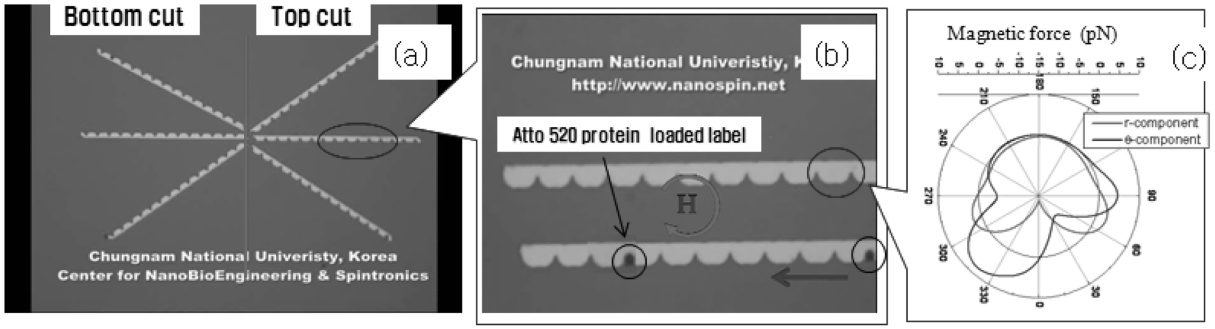

Fig. 7. (a) Arrays for on-chip magnets developed in CNU, (b) directional translocation of biomolecules by rotational field, (c) Driving force distribution from the single element of on-chip magnet [8].

으로 PHR 센서화하여 이송하는 해당분자를 실시간 측정·제어 성공하였다.

V. 결 언

게놈 프로젝트 이후 급격하게 발전하고 있는 나노자성-바이오 의료 관련 기술은 신약 개발 프로세스, 임상 진단 등의 분야에 혁신적인 변화를 일으킬 것으로 주목을 받고 있다. 이 중에서 바이오센서 및 바이오에세이를 기반으로 하는 바이오 기반 산업의 시장규모는 2006년 기준 약 41조원 시장규모를 보이고 있으며, 향후 2013년에는 152조원, 기타 기술 기반시장이 60조원에 달해 총 242조원의 거대시장으로 성장할 것으로 전망되는 고성장 산업이다. 또한 기존의 바이오 에세이 기술은 정보전자 관련뿐만 아니라, 군사, 환경, 식품, U-health 등의 새로운 산업적 응용으로 새로운 시장 창출이 예상되는 산업 경제적 측면에서 과히 블루오션(blue ocean)의 보고라 할 수 있다. 뿐만 아니라 초고감도 자기센서 및 자기 바코드 나노와이어 인코딩 및 디코딩 기술 등 관련 나노 자기분야 연구 성과는 차세대 스핀트로닉스 기술 분야에 기초 기술을 제공해줄 것으로 기대된다.

감사의 글

본 논고는 연구재단을 통한 연구과제(R32-20026)와 연계하

여 정리한 내용입니다.

참고문헌

[1] K. M. Krishnan, IEEE Trans. Magn. **46**, 2523 (2010).
[2] Urs Häfeli, The 8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Rostock, Germany, May 25-29 (2010).
[3] D. R. Baselt et al., Biosens. Bioelectron **13**, 731 (1998).
[4] M. Megens at al, J. Magn. Magn. Mater. **293**, 702 (2005).
[5] R. S. Gaster, Nature Medicine **15**, 1327 (2009).
[6] N. T. Thanh et al., J. Magn. Magn. Mater. **205**, 432 (2006).
[7] Q. Ramadan, T. T. Lau, and S. B. Ho, Anal. Bioanal. Chem. **396**, 707 (2010).
[8] Anand et al., in press, doi:10.1016/j.bios.2010.08.033 Biosensor and Bioelectronics (2010).

Nanomagnetics-biomedical Convergence for Next Generation Biomedical Assays

CheolGi Kim*
Department of Materials Science and Engineering, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received 2 Augsut 2010, Received in final form 19 August 2010, Accepted 19 August 2010)

To meet on going challenges in nano-biomedical technology, the convergence of “spintronics”, “biomedical” technology is a major break through in imaging, diagnosis and therapy, high-throughput genomic analysis. Especially magnetic bioassay is one of crucial devices for early diagnosis of specific analytes, point-of-care and U-health care application. In this paper, current status on high resolution magnetic sensors for bioassay and on-chip magnets for biomolecule transportation will be reviewed.

Keywords : biomedical diagnosis, magnetic nanoparticle, magnetic sensor, magnetic transport, microfluidics, on-chip magnet