



산학연 연구실 소개

한국과학기술연구원 분자광학/바이오광학 연구실 (Molecular Photonics and Biophotonics Laboratory, KIST)

주소: 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 한국과학기술연구원 의공학연구소 L1103 (우:02792)
전화: 02-958-5919, E-mail: sehoonkim@kist.re.kr, Homepage: https://www.kist.re.kr



연구책임자 | 김세훈 박사
KIST

1. 연구실 소개

분자영상은 다양한 생리활성기작을 분자 혹은 세포수준에서 영상화하는 기술로써 질병 진단/치료 기술 개발을 위해 광범위하게 연구되고 있으며, 광학 신호를 기반으로 하여 영상 감도 및 해상도 향상에 기여할 수 있는 다양한 광학 프로브가 개발됨에 따라 그 응용범위가 점차 확대되고 있다. 본 연구실에서는 나노입자 기반의 광학영상 프로브를 개발하고 있으며, 입자크기(size), 표면 특성(surface), 입자형태(morphology), 입자조성(composition) 등의 특성을 제어함으로써 기존의 프로브에 비해 향상된 광기능성(brightness, color, stability)을 부여함과 동시에, 질병 관여 생리활성기작 특이적 광학신호 스위칭(optical signal switching) 특성을 부여하여 특정 생체기관 및 질병부위에 대한 고감도 광학영상 및 응용 기술을 연구하고 있다. 또한 표적 특이적 약물전달체(drug delivery system) 기술을 병행 개발하여, 질병에 대한 진단/치료 목적을 동시에 달성할 수 있는 photonic theragnosis 용 나노입자 개발을 진행하고 있다(그림 1).

2. 주요 연구분야

2.1 형광나노재료 개발 및 광학영상 적용 연구

형광 기반 광학영상은 프로브 고유의 형광특성을 활용하여 선택적인 대비신호를 제공하는 방법이다. 형광 나노프로브는 단분자 프로브와 비교하였을 때, 일반적으로 단위 객체의 흡광 계수와 형광 밝기가 증가될 수 있으며 표면 및 내부 구성을 다양하게 변화시킬 수 있는 유연성을 가진다. 본 연구실에서는 '다수의 형광분자가 집적된 나노입자' 혹은 '반도체 공백 고분자 매질로 구성된 나노입자(폴리머닷)' 기반 형광 나노프로브를 개발하여 효과적인 생체 광학영상 기술을 확보하고자

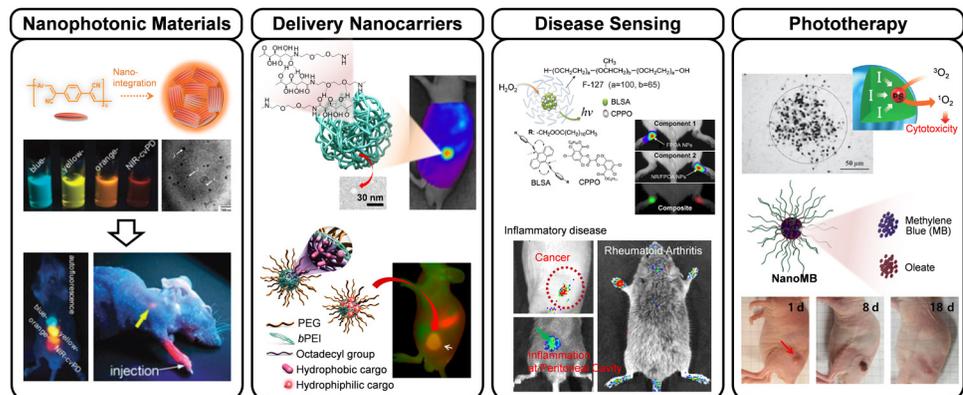


그림 1. 분자광학/바이오광학 연구실의 광기능 나노입자 기반 광학영상, 약물전달체, 질병진단센서, 광치료 기술 응용 모식도.

노력하고 있다. 나노구조체 내부에 집적하기 위한 소수성 형광분자는 응집에 의한 형광 소실 극복 및 단위 입자당 형광 밝기 최대화를 목적으로 고체형광(solid-state fluorescence, SSF) 특성의 형광분자를 활용하였으며, 분자 내 전자주계와 전자받게 구조를 제어하여 형광 파장을 생체조직 투과성이 높은 근적외 영역까지 변조하였다(그림 2). 그리고 형광분자가 고집적된 나노입자를 제조함으로써 소동물 모델의 감시 림프절 및 암조직 고감도 형광영상에 의한 나노프로브 기술을 개발하였다.

또한, 본 연구실은 반도체 공액 고분자/계면활성제로 구성된 형광 폴리머닷을 개발해 왔다. 수계 콜로이드 중합으로 제조된 폴리머닷은 나노구조체의 매질 자체가 형광 고분자로 구성되어 있어 높은 단위 입자당 흡광도 및 형광밝기를 가질 수 있고 제조공정이 수월하여 효과적인 생체영상 적용

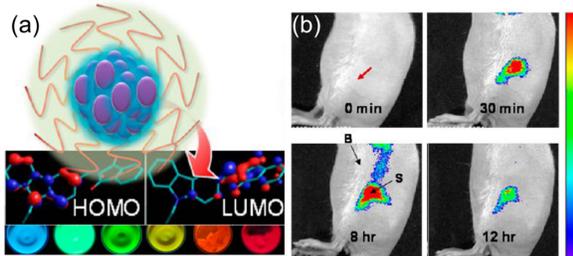


그림 2. (a) 고밀도 형광염료 집적 나노입자 모식도 및 형광색 변화 사진. (b) 고감도 압표적 광학영상 이미지.

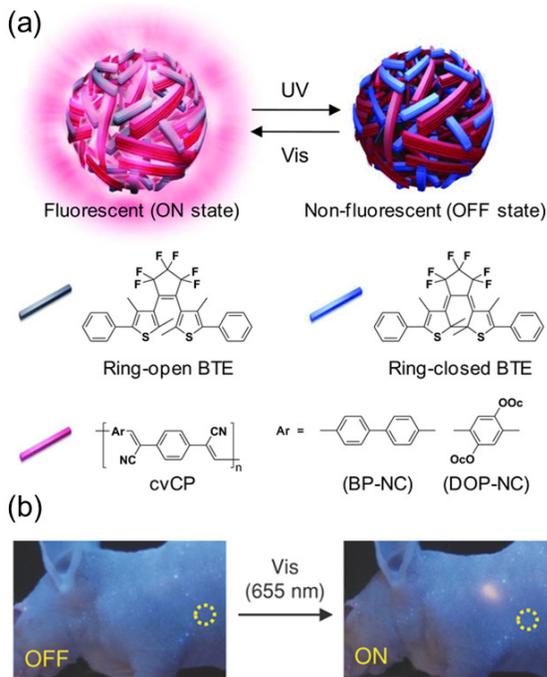


그림 3. (a) 광감응형 형광스위칭 나노입자 모식도 및 (b) 적색광(655 nm) 조사에 따른 감시림프절 형광스위칭 이미지.

이 가능하다. 특히, 폴리머닷 내부에 광변색 염료를 동시 탑재함으로써 형광 스위칭이 가능한 기능성 고분자 나노소재를 개발하여 생체 배경잡음의 간섭이 최소화된 고감도 형광 영상 기술을 확보하였다(그림 3). 이 외에도 다양한 광기능유/무기 복합나노소재를 개발하고 있으며, 이를 활용한 고감도 생체 진단 및 영상화 연구를 진행하고 있다.

2.2 질병진단센서용 광학영상 나노프로브 기술 개발

활성산소종은 산소를 이용해 호흡하는 모든 생물의 세포에서 발생되며, 암, 치매, 관절염을 포함하는 여러 질병뿐 아니라 노화에 직/간접적으로 관여하는 것으로 알려진다. 본 연구실에서는 활성산소종 발현에 관여하는 질병에 대한 진단센서 기술을 연구하고 있으며, 대표적 활성산소종인 과산화수소에 감응하는 형광 혹은 화학발광 나노프로브 연구에 주력하고 있다. 먼저 형광 나노프로브 기반 과산화수소 감지센서 개발을 위해, 과산화수소와의 화학반응으로 형광특성이 변화하는 단분자 형광체와 이 반응속도를 제어할 수 있는 촉매가 동시에 탑재된 나노입자를 설계/제조하였다. 해당 나노프로브를 이용한 세포 형광영상에서 세포 내 과산화수

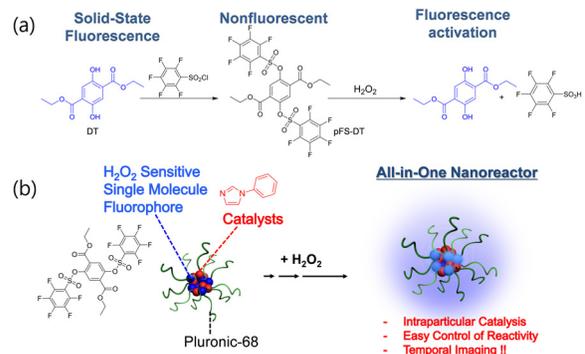


그림 4. (a) 단분자 형광체의 과산화수소 감응성 형광 소광/회복 반응. (b) 단분자 형광체 및 반응촉매가 동시 탑재된 과산화수소 감응성 형광 나노프로브 모식도.

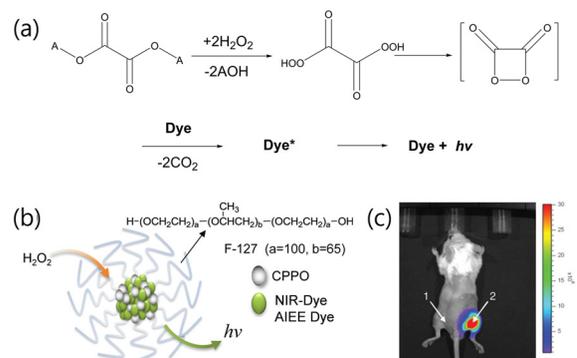


그림 5. (a) 옥살산염 에스터의 과산화수소 감응성 화학발광 반응기구, (b-c) 및 옥살산염 에스터 화학종(Bis-2,4,5-trichloro-6-(peroxyoxycarbonyl)phenyl) oxalate), CPPO)과 형광분자를 포함하는 화학발광 나노프로브 모식도(b) 및 소동물 관절염 모델의 화학발광 이미지(c).

소 생성과정을 실시간으로 관찰함으로써 질병에 의한 세포 내 산화환원 반응에 대한 정확한 정보 획득이 가능하였다(그림 4).

과산화수소 영상검출을 위한 화학발광 나노프로브는 과산화수소에 민감하게 반응하는 옥살산염 에스테리(peroxalate ester) 구조로부터 설계되었다(그림 5). 옥살산염 에스테리는 과산화수소와 반응하여 높은 화학에너지의 중간물을 생성하는데, 이 중간물의 화학에너지가 인접 형광분자에 전이됨으로써 화학발광이 발생할 수 있어 과산화수소의 영상검출이 가능해진다. 다만, 옥살산염 에스테리 기반 화학종은 생체 환경 하에서 분자 안정성이 낮아 화학발광 프로브 개발에 제한적으로 적용될 수 있다. 본 연구실에서는 나노입자의 소수성 내부공간에 옥살산염 에스테리와 형광분자를 동시 탑재/보호함으로써 옥살산염 에스테리의 불안정성을 극복함과 동시에, 고체형광(SSF) 특성의 근적외 형광분자를 적용함으로써 생체 광학영상에서의 검출능 향상을 도모하였다. 화학발광 나노프로브를 활용한 소동물 생체영상에서는 관절염을 포함한 염증성 질환 모델의 생체조직에서 과발현된 과산화수소 영상검출이 가능하였다.

2.3 전달체용 나노재료 설계 및 합성

2.3.1 유기나노재료

나노전달체는 질병으로 유발된 비정상 조직에 진단/치료용 약물을 높은 효율로 전달하기 위해 설계된 나노재료로서, 약물의 향상된 전달 효율로부터 진단/치료 유효성을 극대화하고, 불필요한 독성 부반응을 최소화하는 것을 목적으로 한다. 본 연구실에서는 광학영상 프로브 혹은 약물의 표적효율 향상에 기여할 수 있는 고분자 나노입자 기반의 약물전달체를 개발하고 있으며, 친수성/생체적합성 고분자인 폴리 에틸렌옥사이드(polyethylene oxide, PEO) 유도체를 활용한 고분자 나노입자를 중심으로 연구를 진행하고 있다. 여기에서 PEO는 고분자 나노입자 표면에 도입됨에 따라 친수성/생체적합성 향상에 기여할 뿐만 아니라, 생체물질과 형성할 수 있는 비특이적 인력을 차단하는 효과, 즉 안티파울링

(anti-fouling) 효과를 제공하여 고분자 나노입자의 혈액 내 순환/분산 안정성 향상에 기여함으로써 높은 표적 효율을 유도할 수 있다. 본 연구실에서는 PEO가 가지는 약물전달체로서의 장점에 추가적 기능을 더하기 위해, 다수의 관능기를 포함하는 생체적합성 고분자인 다당류와 PEO간의 하이브리드 분자구조의 poly(oxyethylene sugaramide) (PEGA)를 합성하여 화학적 개질(chemical modification)이 용이한 고분자 약물전달체를 확보하였다(그림 6). 현재는 PEGA의 양친성 유도체를 설계/합성하여, 다양한 소동물 질병 모델에 대한 약물 혹은 광학영상 프로브 전달 기술을 개발하고 있다. 최근에는 폴리프로필렌옥사이드(polypropylene oxide, PPO)와 PEO의 공중합체가 수분산 상태에서 형성하는 코어-셸 타입의 고분자 나노입자로부터 뇌질환 표적 약물전달 플랫폼을 개발하여 재료/바이오 분야 국제 학술지에 표지 논문으로 게재하는 등 고분자 나노입자 기반 약물전달체에 대한 지속적인 연구를 수행하고 있다(그림 7).

2.3.2 무기나노재료

무기 나노 재료들 중에서 졸-겔(sol-gel) 방법에 의해 합성된 다공성 실리카 나노입자(mesoporous silica nanoparticle)는 다른 재료들과 구별되는 여러 가지 우수한 특성들(넓은 표면적, 규칙적인 크기와 구조를 지닌 다공, 입자 및 다공 표면 개질의 용이성, 열적·화학적 견고성 등)을 지닌다. 이러한 특성들에 기반하여, 최근 십 수년 동안 실리카 나노 입자를 이용한 폭넓은 범위의 의학적 연구(질병 치료, 분자 영상, 테라노시스 등) 결과들이 활발하게 보고되고 있다. 본 연구실에서는 실리카 나노입자를 이용하여 두 가지 방향의 연구를 진행하고 있다. 우선, 치료 목적의 약물, 특히 항암제 및 유전자 물질의 저장과 전달을 위한 매개체로서의 실리카 연구를 진행하고 있으며, 본 연구는 다양한 종류의 암치료 약물(예: doxorubicin)이나 질병 관련 특정 유전자의 발현을 억제하기 위한 생분자(예: siRNA)를 효율적으로 다공 내에 적재하고 필요에 따라 다공 밖으로 방출하기 위한 기능성 실리카 입자 제조를 위한 다양한 합성법 개발 등을 포함한다.

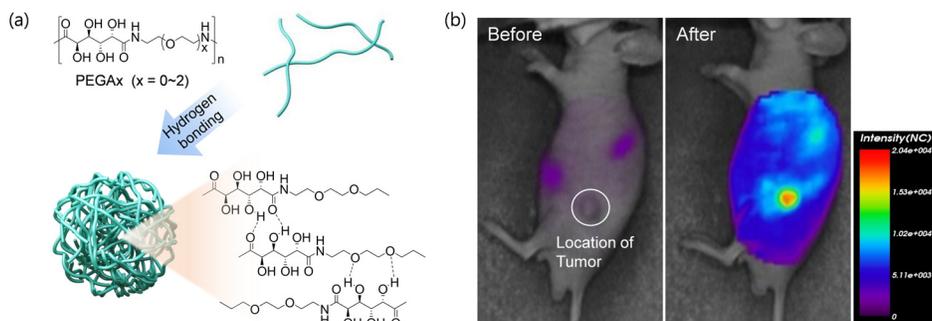


그림 6. (a) Poly(oxyethylene sugaramide) (PEGA)의 수소결합 매개 자기조립 고분자 나노입자 모식도와 (b) PEGA 나노입자가 투여된 암모델 쥐의 근적외 형광이미지.

또한 약물 전달을 위해 투여된 실리카 나노입자가 생체 내에 축적되어 유발할 수 있는 독성 부작용을 최소화함으로써 생의학적 응용성을 극대화시키기 위해, 실리카 나노입자의 생분해성 증진을 위한 연구를 진행하고 있다. 이를 위해, 형태, 크기, 표면 특성 등이 조절된 실리카 나노입자를 제조하여 생체 환경에서의 생분해 거동을 분석함으로써 실리카 나노입자의 생분해성 제어 기술을 확보하고자 노력하고 있다.

2.4 나노약물 매개 광치료 기술 연구

본 연구실에서 개발하고 있는 광치료 기술은 1) 광역학 치료와 2) 광열 치료로 구분된다. 광역학 치료는 체내로 투여된 광감작제(photosensitizer)가 특정파장의 광에 노출됨에 따라 일항산소(singlet oxygen, 1O_2) 또는 일항산소에 의해 유도된 자유라디칼(free radical)을 생성하여 병변 부위를 치료하는 방법이며, 피부질환, 치주질환, 암 등을 다양한 질환에 대한 치료 기술로 국내/외에서 활발히 연구되고 있다. 광열 치료는 광을 흡수한 광감작제가 일항산소가 아닌 열을 발생시켜 병변 부위를 치료한다는 점에서 광역학 치료와 구별된다.

일반적으로 광감작제는 일항산소 생성효율이 높은 포피린(porphyrin)계 분자구조를 지니므로 생체 환경에서 분산 안정성이 낮아 스스로 사용되기에는 한계가 있다. 본 연구실

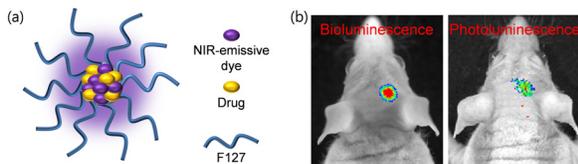


그림 7. (a) 비표적성 고분자 나노입자 모식도 및 (b) 고분자 나노입자 투여 뇌암모델 쥐의 광학영상 이미지.

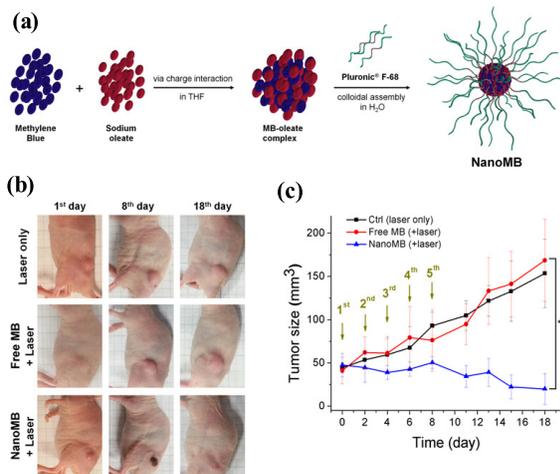


그림 8. (a) 생체적합성 나노광감작제 제조과정 모식도, (b) 소동물 유방암 모델의 광역학 치료 이미지 및 (c) 암 크기 변화 그래프.

에서는 암축적성이 높은 생체적합성 고분자 나노입자 내부에 포리핀계 광감작제(chlorin e6, pyropheophorbide-a 등)를 탑재함으로써 암의 광역학 치료에 적용할 수 있는 나노광감작제를 설계/합성하였다. 이 나노광감작제는 초미세 크기의 나노입자 형태를 가지므로 주변 산소분자의 출입이 자유로워 나노입자 내부의 광감작제로부터 효율적인 일항 산소 생성이 가능하다. 또한 나노광감작제 내부에 적절한 소수성 매질을 탑재시켜 광감작제 분자들의 응집에 의한 일항 산소 생성효율 저하를 회피하였고, 나아가 중원자(iodine 등)가 포함된 소수성 매질을 탑재함으로써 광감작제의 일항 산소 생성효율 향상을 유도하였다. 해당 나노광감작제들을 이용한 광역학 치료에서는 암세포 혹은 소동물 암모델에 대해 높은 암성장 억제 효과가 확인되었다. 최근에는 비포피린(non-porphyrin)계 광감작제인 메틸렌블루(methylene blue, MB)로부터 임상적용 가능성이 높은 생체적합성 나노광감작제 및 이를 활용한 암치료 기술을 개발하였다(그림 8). 현재는 후속 연구를 통해, 생체적합성 나노광감작제의 다변화를 시도하고 있으며, 안구질환을 포함하여 적용 질환을 확대하고 있다. 또한 광열 치료에 적용할 수 있는 나노광감작제의 개발도 동시에 진행하고 있다.

3. 연구실 현황

한국과학기술연구원 분자광학/바이오광학 연구실은 김세훈 박사님의 지도하에 박사 후 연구원 3명, 연구원 1명, 박사과정 2명, 석사과정 9명이 구성되어 유/무기 나노입자 기반 광학영상용 광기능 나노소재, 약물전달체, 질병진단센서, 광치료 분야에 대한 연구를 진행하고 있다. 최근까지 연구성과로 Advanced Materials, Advanced Functional Materials, Chemical Communications, Journal of Materials Chemistry B 등 바이오/재료 분야의 권위있는 국제학술지에 다수의 표지논문을 게재하는 등 90여 편의 SCI논문 출판, 34편의 국내/외 특허를 출원/등록, 3건의 기술이전 실적을 달성하였다.

