

바이오이미징을 위한 나노프로브 개발

Development of Nanoprobes for Bioimaging

김세훈 · 정근수 · 허정윤 · 김영선 · 최은실 |

Sehoon Kim · Keunsoo Jeong · Jeongyun Heo · Youngsun Kim · Eunshil Choi

Center for Theragnosis, Korea Institute of Science and Technology,

5, Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02792, Korea

E-mail: sehoonkim@kist.re.kr

1. 서론

바이오이미징(bioimaging)은 질병의 진단 혹은 치료 기술 개발을 목적으로 꾸준히 연구되고 있는 기술분야로서 지난 수십 년간의 기술적 진보를 거쳐 이미 임상 응용에서 광범위하게 활용되고 있다. 특히, 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 초음파영상(ultrasound imaging), 핵의학영상(nuclear medicine imaging) 등 종래의 바이오이미징 기술들은 생체 내 해부학적 정보 획득을 주목적으로 활용되어 왔으며, 생체조직/기관 내 구조적 변화를 수반하는 질병의 영상진단에 유리함을 가질 수 있다. 다만, 질병 발생 초기를 포함하여 조직 내 구조적 변화가 미비한 질병의 경우 정확한 영상진단에 한계가 있다.

기존의 임상적용 바이오이미징 기술이 가진 한계점을 보완하기 위한 대체기술 중 하나로 광학영상(optical imaging)이 제안될 수 있다. 광학영상은 광을 매개로 하여 표적 생체조직/기관의 영상화를 구현하는 기술로서 주로 비임상 응용에서 활발히 연구되고 있다. 타 바이오이미징 기술들과 구별되는 광학영상의 장점은 분자영상 측면에서 찾을 수 있다. 여기에서 분자영상이란 표적 생체조직/기관 내 질병 특이적 정보를 세포 혹은 분자수준 까지 검출하여 영상화하는 기술로 설명될 수 있는데, 광학영상은 다양한 표적에 대해 고해상도 분자영상을 구현할 수 있는 것으로 보고되어 왔다.¹ 즉, 생체조직/기관 내 구조적 변화가 근소할 지라도 광학영상 기반 분자영상 기술을 통해 정밀 영상진단이 가능할 것으로 기대된다. 다만, 생체조직 내 광투과성을 포함한 여러 기술적 난제로 인해 광학영상의 임상 적용은 아직까지 미진한 실정이다.

광학영상 기반 분자영상에 있어서 생체 내/외 표적과의 직접 혹은 간접 반응을 통해 영상신호를 제공하는 영상프로브(imaging probe)는 분자영상의 성과를 결정짓는 핵심요소이며, 영상프로브의 성능에 따라 표적에 대한 영상진단 유효성이 결정될 수 있다. 영상프로브의 성능은 생체 내 표적에 대한 선택성/민감성, 출력 영상신호 강도, 화학적/물리적 안정성, 생체적합성/인체무독성 등 다양한 측면에서 평가될 수 있는데, 최근에는 나노구조를 지닌 영상프로브(이하 '나노프로브'로 명명)가 개발되어 기존의 영상프로브에 비해 향상된 감도/분해능의 분자영상 기술을 구현하기에 이르렀다.² 다른 한편, 나노프로브 기술은 초음파영상, 자기공명영상, 핵의학 영상과 같은 종래의 바이오이미징 분야에서도 활발히 연구개발되어 표적 조직/기관의 영상 해상도 향상에 기여하거나 분자영상을 구현할 수 있음을 보여주었다. 본 특집에서는 질병의 영상진단 유효성 향상을 목적으로 개

Author



김세훈

2002 서울대학교 재료공학부 (공학박사)
2002-2004 서울대학교 공학연구소 연구원
2004-2008 버밍엄 뉴캐슬대 ILPB (박사후 연구원)
2008-2014 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 선임연구원
2014-현재 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 책임연구원



정근수

2014 서울대학교 재료공학부 (공학박사)
2014-2015 LG디스플레이 선임연구원
2015-현재 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 위촉연구원



허정윤

2016 서울대학교 재료공학부 (공학박사)
2016-현재 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 인턴연구원



김영선

2013 한국과학기술원 신소재공학과 (공학석사)
2013-현재 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 연구원



최은실

2014 UCLA, Department of Chemistry & Biochemistry (이화박사)
2014-현재 한국과학기술연구원 테라그노시스연구단 위촉연구원

발된 나노프로브 기술 관련 연구동향을 광학영상 및 광학 바이오이미징 기술로 분류하여 논의하였으며, 마지막으로 최근 주목받고 있는 다중 영상(multimodal imaging)용 나노프로브 기술의 연구동향을 논의함으로써 나노프로브 매개 바이오이미징 기술의 향후 연구전망을 제시하고자 하였다.

2. 본론

2.1 광학영상

광학영상은 영상 반응기구에 포함된 광물리 기작에 따라 다양하게 분류될 수 있는데, 본 총설에서는 형광, 화학발광, 광음향영상에 국한하여 나노프로브 기술 연구동향을 논의하였다.

2.1.1 형광영상(Fluorescence Imaging)

형광영상은 표적 세포/조직/기관 내에서 여기광에 노출된 형광프로브가 방출하는 형광신호를 검출하여 표적의 영상화를 구현하는 바이오이미징 기술로 설명될 수 있으며, 여러 종류의 광학영상 중 가장 활발히 연구되고 분야이다. 형광영상에서는 형광프로브 고유의 형광특성(형광색, 형광강도, 형광 수명 등)에 따라 고해상도 영상신호 제공이 가능하여 질병의 조기/실시간 정밀진단 기술 확보를 목적으로 다양한 형태의 형광프로브들이 연구개발되고 있다. 특히, 나노구조의 형광프로브(이하 '형광나노프로브'로 명명)는 저분자량

형광염료(분자량 1,000내외) 혹은 형광단백질과 같은 통상적인 형광프로브에 비해 단위객체 흡광계수, 형광밝기가 크게 향상될 수 있으며, 나노구조에 따라 다양한 광기능성 부여가 가능하다. 또한 형광나노프로브는 화학적/물리적으로 안정한 광기능성이 확보될 수 있어서 비교적 장시간의 광노출이 가해지는 실시간 생체분자추적기법을 포함해 다양한 바이오이미징 기술에 적용 가능하다. 본 연구팀에서는 '형광분자 고집적 유기나노입자', '반도체 공액 고분자 고집적 유기나노입자(폴리머닷)' 기반 형광나노프로브 설계함으로써 고해상도 형광영상 기술을 개발하였다. 형광분자 고집적 유기나노입자 제조는 1) 응집에 의한 형광소실 극복 및 단위 입자당 형광밝기 극대화를 목적으로 고체형광 특성의 형광분자를 설계/합성하는 단계, 2) 형광분자, 생체적합성 고분자계면활성제, 기타 비활성 첨가제의 수분산 자기조립을 통한 형광 유기나노입자를 제조하는 단계를 포함한다.³ 형광분자 설계/합성 단계에서는 분자구조 내 전자주개와 전자받개를 적절히 제어함에 따라 형광 파장을 생체조직 투과성이 높은 근적외선 영역까지 변조할 수 있었고, 최종적으로 제조된 형광 유기나노입자로부터 소동물 내 감시리프질, 암조직의 고해상도 형광영상 나노프로브 기술을 확보하였다.³ 반도체 공액 고분자로 구성된 형광 폴리머닷은 기존 형광프로브에 비해 흡광도, 형광밝기, 형광안정성 등의 광학특성이 크게 향상되어 고해상도 형광영상에 유리함을 가질 수 있었다.^{4,5} 또한 반도체 공액 고분자와 광변색 염료를 혼합하여 집적시킨 이중

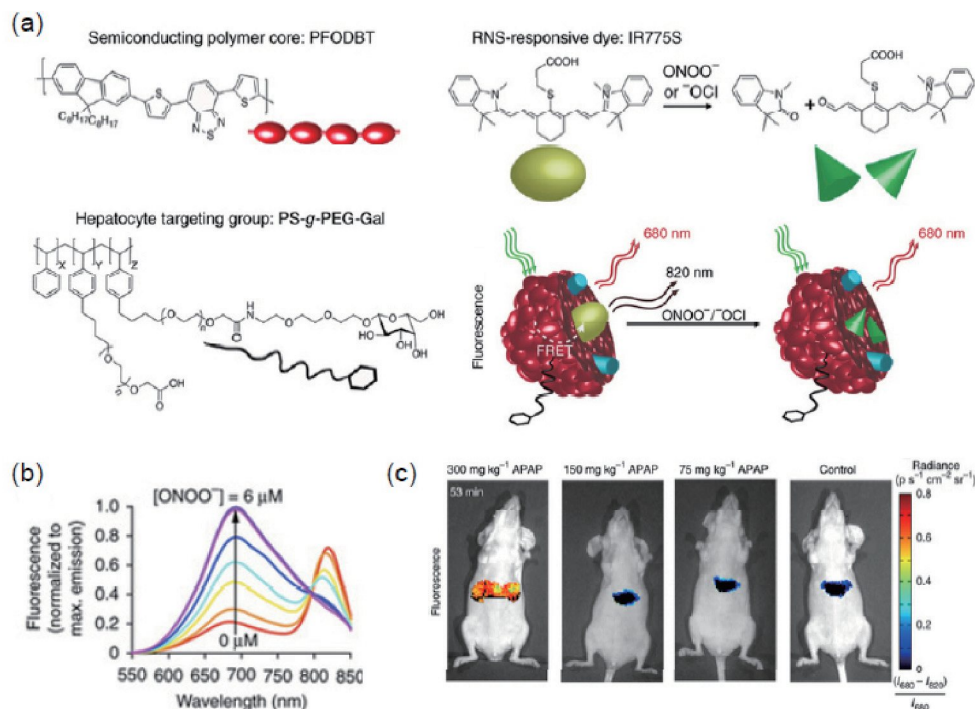


그림 1. (a) 형광나노프로브 기반 생체 내 활성화확종 검출 바이오센서 모식도, (b) 활성질소종 농도에 따른 형광 나노프로브의 형광스펙트럼, (c) 형광나노프로브 투여 소동물 염종 모델의 형광영상 이미지.

복합체형 폴리머닷을 통해 외부 광조사에 따라 폴리머닷 형광강도의 가역적 제어가 가능하여 생체 배경잡음 간섭을 최소화할 수 있는 신개념 형광영상 기법을 제시하였다.⁶

형광나노프로브 관련 해외 연구사례에서는 근적외선II 영역에서 높은 흡광도와 형광발광을 나타내는 형광분자를 합성하고, 이를 집적시킨 나노프로브를 개발함으로써 뇌혈관을 비침습적으로 관찰할 수 있는 고감도 삼차원 형광영상 기술이 보고된 바 있다.^{7,8} 또한 질병 특이적 외부자극에 감응하여 서로 구별되는 광학신호를 방출하는 형광 나노프로브가 개발되어 생체 내 바이오센서로서의 응용 가능성을 보여주었다(그림 1).⁹

유기계 형광나노프로브와 비교하여, '양자점(quantum dot, QD)'을 포함하는 무기계 형광나노프로브는 크게 향상된 형광안정성, 색순도, 형광효율을 지닌다. 양자점은 양자구속효과에 기인하여 입자크기에 따라 에너지 밴드갭이 변화하여 형광색 변화가 가능하다. 코어-셸(core-shell) 구조의 양자점은 셸의 도입으로 코어의 양자구속효과를 촉진하고 양자효율을 높이며 화학적/물리적 안정성을 향상시킨다. 또한 양자점들 간의 응집은 고유의 광기능성을 저해할 수 있으므로, 이를 회피하기 위해 분산 안정성을 유도할 수 있는 다양한 리간드가 양자점 표면에 도입되었다.¹⁰⁻¹⁴ 최근에는 카드뮴계 양자점이 고효율 근적외선 형광 특성에도 불구하고 생체 내에서 불필요한 독성 부반응을 야기할 수 있으므로 인듐, 구리, 황을 주요 구성원소로 가지는 비카드뮴계 양자점 위주로 활발히 연구가 진행되고 있다.^{15,16} 나이가 생리활성 조건 하에서의 양자점 구조적 안정성 향상을 목적으로 다양한 연구가 진행되고 있다.¹⁷⁻¹⁸

업컨버전나노입자(upconversion nanoparticle, UCNP)는 최근 주목받고 있는 무기 형광나노프로브의 또 다른 예이며, 양자점과 구별되는 안티스토크스 형광(anti-stock fluorescence) 특성을 지닌다. 여기에서 안티스토크스 형광은 낮은 에너지의 여기광(장파장)을 흡수하여 높은 에너지의 형광(단파장)을 방출하는 광물리 현상으로 정의될 수 있다. 업컨버전나노입자는 안티스토크스 형광 특성에 기인하여 생체조직 내 투과성이 높은 근적외선을 흡수하여 가시광선 영역의 형광을 방출할 수 있고, 이를 통해 생체 배경잡음에 의한 간섭이 최소화된 고감도 형광영상이 가능하다. 구성원소 측면에서는 란타넘계 원소 이온을 나노입자에 도핑함에 따라 업컨버전 효율을 더욱 향상시킬 수 있다. 한 예로 란타넘계 원소인 알루미늄 이온(Er^{3+})의 도입에 따라 업컨버전나노입자의 형광 수명시간(lifetime)이 수 $\mu s \sim ms$ 수준으로 크게 증가하여 형광나노프로브로서의 활용도가 높아질 수 있다.^{19,20} 또한 업컨버전나노입자는 단일입자 수준에서 영상신호 검출이 가능할 정도로 형광강도 및 광안정성이 높아서 단일입자 추적과 같이 형광프로브의 연속적/지속적 발광이 요구되는 응용 연구에 활

용될 수 있다.²¹⁻²³ 최근에는 업컨버전나노입자의 표면개질/기능화를 통해, 선택적이고 정밀한 생물학적 기능성을 부여하여 질병의 조기진단 및 치료 연구를 진행하고 있다(그림 2).²⁴⁻²⁵

2.1.2 화학발광영상(Chemiluminescence Imaging)

형광영상에서는 여기광에 노출된 생체조직으로부터 발생되는 신호잡음, 생체조직 내 낮은 광투과성 등이 고감도/고해상도 바이오이미징을 저해하는 근원적 한계로 지적될 수 있다. 화학발광은 화학반응으로부터 발생하는 에너지를 여기에너지로 활용하여 발광하는 현상으로, 발광 반응기구에 외부 여기광이 불필요하여 형광영상이 가진 한계점을 극복할 수 있는 새로운 광학영상 방법으로 제안될 수 있다. 이미 정립된 반응기전에 따르면, 화학발광은 생체 내 염증성 질환이나 노화와 깊게 관련된 활성산소종의 분자영상에 적용될 수 있다. 화학발광영상에 적용되는 일반적인 나노프로브는 과산화수소에 감응하는 옥살산염 에스터(oxalate ester)를 포함하는 분자소재와 형광체를 포함한다. 옥살산염 에스터는 활성산소종(과산화수소 등)과 반응함에 따라 높은 화학에너지의 중간물 디옥세탄(dioxetane)을 생성하고, 디옥세탄의 화학에너지가 인접 형광체에 전이됨으로써 화학발광이 발생된다. 예를 들면, 옥살산염 에스터를 함유하는 고분자를 루브렌(rubrene) 형광체와 조합하여 나노프로브를 제조하고, 활성산소종 과발현 염증성 질환의 고감도 화학발광영상에 적용한 연구가 보고되었다.^{26,27}

한편 통상적인 형광체의 경우 응집에 의한 형광 소실이 발생하므로 나노프로브 설계에 있어서 화학발광 강도를 제약할 수 있다. 본 연구팀에서는 고체형광 특성의 형광체와 소수성 옥살산염 에스터가 고집적된 화학발광 나노프로브를 제조하여 생체 내 활성산소종 영상검출 및 염증성 질환 영상진

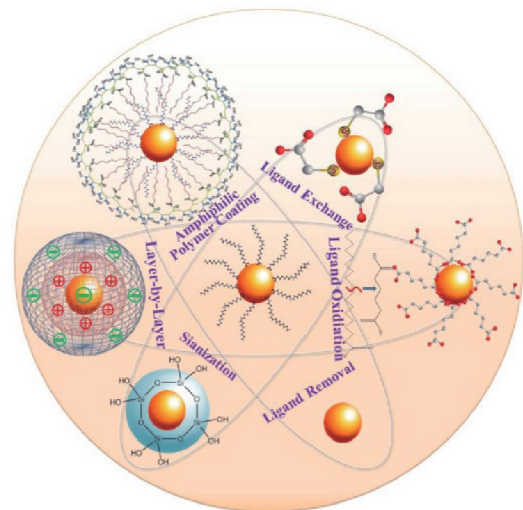


그림 2. 무기나노입자의 표면개질 모식도.

단 연구에 적용하였고, 단위입자 내에 고집적 형광체로부터 유도된 강한 화학발광으로 급성 염증, 류마티스 관절염, 중앙 질환모델에 대한 생체 내 분자영상이 가능하였다(그림 3a,b).²⁸ 또한 표적 신호의 대비를 증가시키기 위한 접근법으로, 기존 옥살산염 에스터-형광체 조합에 근적외선 형광고분자를 추가 도입하여, 에너지 전달에 따른 근적외선 화학발광 신호를 얻는 연구도 보고하였다.²⁹ 근적외선 형광 고분자를 도입한 나노입자는 수 nM 수준의 과산화수소 검출 민감도를 보였으며, 근적외 방출광의 생체조직 내 높은 광투과성으로 인해 효과적인 체내 질환 특이적 과산화수소 검출이 가능하였다(그림 3c,d).

2.1.3 광음향영상(Photoacoustic Imaging)

광음향영상은 광학 및 초음파의 하이브리드 신호화 방식으로, 일반적인 광음향 시스템에서 영상프로브는 단펄스 레이저 광을 흡수하여 열팽창을 통해 초음파를 발생시킨다. 초음파는 생체조직 투과에 있어 신호 감쇠가 적어 cm 수준의 깊은 조직 내에서도 높은 공간 분해능의 영상이 가능한 장점이 있다. 헤모글로빈, 멜라닌 등의 생체물질들 또한 광흡수에 따른 광음향 신호를 방출할 수 있기 때문에, 광음향 영상프로브는 이러한 배경잡음을 극복하기 위해 대부분 높은 단위 흡광도와 생체 안정성, 표면 수식공정이 수월한 나노소재 형태로 개발되고 있다.

광음향 나노프로브의 대표적인 예인 금나노입자는 국소 표면 플라스몬 공명(localized surface plasmon resonance)에 기반한 흡광 특성을 나타내며, 흡광 영역은 입자 형상과

표면 상태에 따라 가시광에서 근적외선 영역까지의 변조가 가능하다. 광학특성 이외에도 생체적합성, 광안정성, 생체안정성의 장점을 가지고 있다. 최근에는 케이지, 막대, 껍질 형태의 금나노입자를 제조하여 근적외선 흡광 특성을 부여하는 동시에, 입자 표면에 생체분자 표적 리간드를 도입하여 생체 내 광음향영상에 적용한 연구사례가 보고되고 있다. 또한 금나노입자의 조성 제어를 통한 흡광 특성 변조 연구도 보고되었다. 예를 들면, p형 반도체(Cu_{2-x}Se)를 금나노입자에 도입하여 생체 영상에 유리한 근적외선 영역에서 넓고 완만한 흡광 특성을 유도하였고, 이를 활용하여 생체 내 광음향영상 연구에 적용하였다(그림 4a,b).³⁰ 탄소나노튜브 역시 금나노입자와 마찬가지로 유용한 광음향영상 나노프로브로 널리 연구되었다.^{31,32} 한 예로 단중벽탄소나노튜브(single-wall carbon nanotube, SWCNT)에 근적외선 흡광 염료인 인도시아닌 그린(indocyanine green, ICG)을 도입하여 광음향 효과를 극대화하고, 표면에 암표적성 펩타이드를 접합함으로써 암표적 광음향영상에 적용한 연구사례가 보고되었다(그림 4c).³¹

2.2 광학영상 외 바이오이미징 기술

2.2.1 초음파영상(Ultrasound Imaging)

초음파영상은 가청 주파수 이상의 초음파를 특정 음향저항(acoustic impedance)의 매질을 통해 검사 대상 내로 투과시켜 반사되는 초음파신호로부터 표적의 영상화를 구현한다.³² 통상적인 초음파영상 프로브는 단백질, 고분자, 지질 등의 쉘(shell)로 코팅된 비활성 기체 마이크로버블(microbubble)이며 높은 초음파영상 대비를 제공하지만, 마이크로버블의

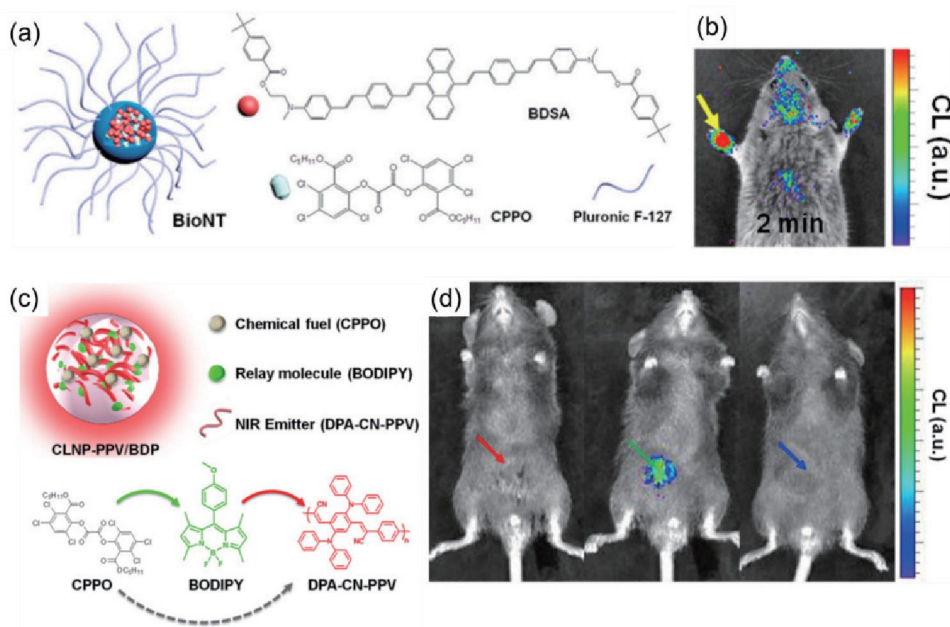


그림 3. (a) 고체형광 특성 염료 및 옥살산염 에스터 분자 고집적 화학발광 나노프로브 설계 모식도 및 (b) 소동물 류마티스 관절염 모델의 화학발광영상 이미지, (c) 근적외 화학발광 나노프로브 설계 모식도 및 (d) 소동물 복막염 모델의 화학발광영상 이미지.

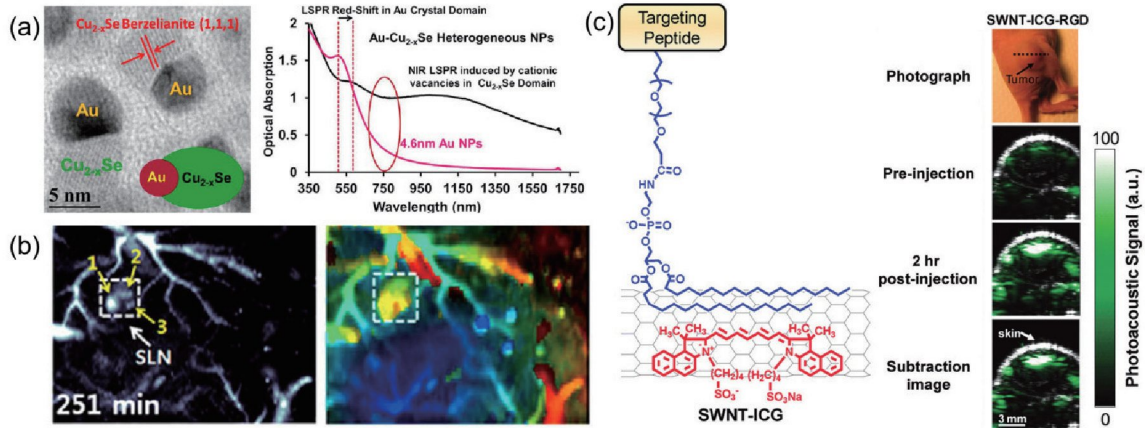


그림 4. (a, 좌) 금-반도체로 구성된 나노프로브의 투과전자현미경(TEM) 이미지와 (a, 우) 흡광 스펙트럼, (b) 감시리프절 광음향영상 이미지, (c) 단중벽탄소나노튜브-인도시아닌그린으로 구성된 나노프로브 모식도와 암조직 광음향영상 이미지.

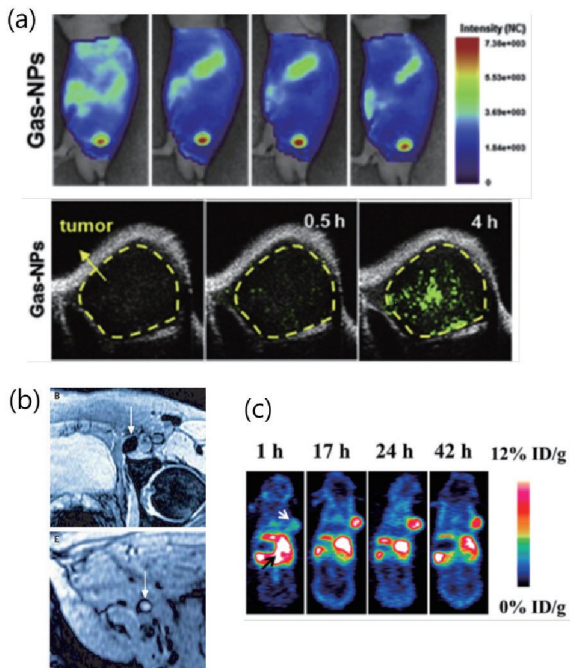


그림 5. (a) 근적외형광 염료(Cy5.5) 표지 CO₂ 발생 나노입자가 투여된 소동물 암모델의 근적외선 형광영상 이미지(상)와 초음파영상 이미지(하), (b) 초상자성 산화철(SPIO)이 투여된 소동물 암전이 모델의 림프절 자기공명영상 이미지, (c) ⁶⁸Cu 도핑 QD 580i 투여된 소동물 암모델 전신 PET 이미지.

구조적 안정성이 낮아 장시간의/지속적인 생체 내 초음파영상에 한계가 있다.³³ 또한 마이크로 크기에 기인하여 생체 내 표적에 대한 전달효율이 낮아 원활한 초음파영상 촬영이 어렵다. 최근에는 통상적인 초음파영상 프로브가 가진 한계점을 극복하기 위한 노력으로, 다양한 종류의 초음파영상 나노프로브가 개발되고 있다. 한 예로 카보네이트(carbonate)기를 고밀도로 포함하는 나노프로브가 제조되었고, 암특이적 생리활성 조건에서만 카보네이트기가 CO₂ 분자로 해리/방출되어 마이크로버블로 성장함을 보여주었다. 이를 통해 암조직 내에서 선택적으로 CO₂ 마이크로버블이 형성되어 암 특이

적 초음파영상 및 약물전달 목적을 동시에 달성하였다(그림 5a).³⁴

2.2.2 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging)

자기공명영상은 외부 자장 하에서 원자핵이 특정 주파수의 전자기파와 공명하여 생성된 역방향 핵스핀의 완화시간을 관찰하여 영상화하는 기술이다. 이는 인체 무해한 자기장과 라디오 고주파를 이용한 바이오이미징 기술로서 3차원 해부학적 영상정보를 제공하므로 임상 유용성이 매우 높다. 원자핵의 스핀 완화시간은 T_1 , T_2 의 두 가지로 구별되며, 주변 환경에 따라 변화할 수 있다. 자기공명 프로브는 주변 핵종의 T_1 혹은 T_2 완화시간 변화를 유발하여 표적 생체조직/기관의 고해상도 영상화 목적을 달성한다. 일반적으로 가돌리늄 이온(Gd^{3+})을 포함한 상자성(paramagnetic) 유기분자 및 나노입자들이 T_1 자기공명 프로브로 이용될 수 있다.³⁵ 산화철 나노입자와 같은 초상자성(superparamagnetic) 재료들은 T_2 자기공명 프로브로 이용될 수 있다(그림 5b).^{36,37}

2.2.3 핵의학영상(Nuclear Medicine Imaging)

방사성 동위원소를 영상프로브로 이용하는 핵의학영상은 극미량의 프로브만으로 생체 내 표적 생체조직/기관을 고감도로 투과하여 관찰할 수 있으므로 신뢰성 높은 생화학적 정보 획득이 가능하다.^{38,39} 핵의학영상 기술 중 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET)은 양전자를 방출하는 동위원소가 표지된 방사성 프로브의 생체 내 투여 후 동위원소 붕괴에 따라 발생하는 감마선을 검출하여 영상 목적을 달성한다(그림 5c). ⁶⁴Cu는 가장 널리 사용되는 PET 프로브 동위원소로서 12.7 시간의 반감기를 지닌다. 그 외에도 ⁶⁸Ga, ⁷²As, ⁸⁹Zr 등의 동위원소들이 이용될 수 있으며, 이들 동위원소는 킬레이터(chelator)와의 배위결합을 통해 나노프로브에 표지될 수 있다.⁴⁰

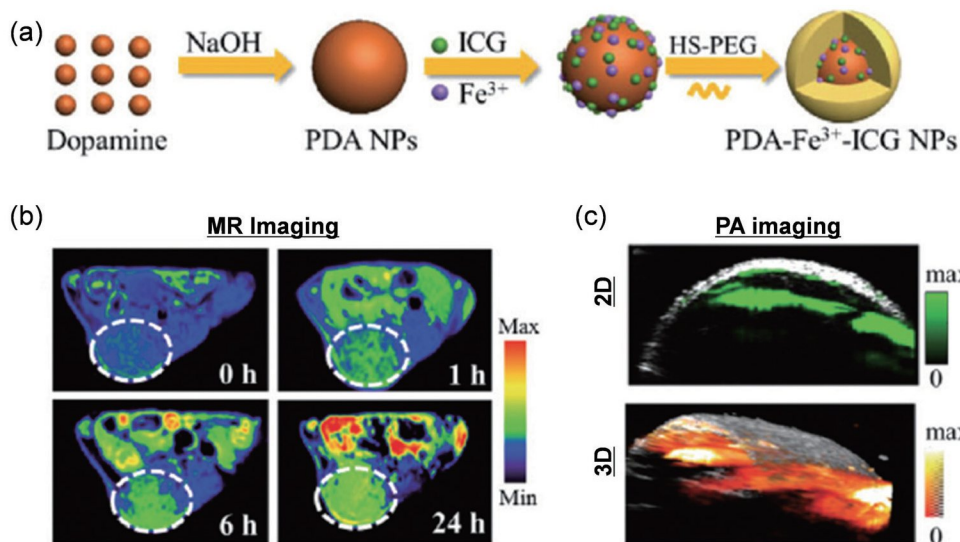


그림 6. (a) 인도시아닌그린/ Fe^{3+} 탑재 유기나노입자 설계 모식도, (b-c) 유기나노입자가 정맥주사된 소동물 암모델의 광음향/자기공명 다중영상 이미지.

2.3 다중영상(Multimodal Imaging)

핵의학영상은 표적에 대해 높은 감도를 지니지만 낮은 해상도가 단점으로 지적될 수 있다. 반면, 광학영상은 생체 내 표적에 대해 고해상도 영상신호 출력이 가능하지만, 조직 내 광투과성 문제로 심부조직 영상진단에 제약이 있어서 주로 소동물 위주의 비임상 연구가 진행되고 있다. 이와 같이, 나노프로브 기술 및 영상장비의 발전으로 개별 바이오이미징 기술의 영상 유효성이 크게 향상되었음에도 불구하고, 여전히 바이오이미징 기술별 고유의 한계점으로 인해 그 응용범위가 제한될 수 있다.² 단일 바이오이미징 기술의 한계점을 극복하기 위한 수단으로 생체 내 표적에 대해 2종 이상의 바이오이미징 기술을 동시에 적용하여 단일 바이오이미징 결과보다 향상된 감도/해상도를 달성하기 위한 노력이 진행되고 있으며, 이러한 바이오이미징 기술은 다중영상으로 정의된다.⁴³ 예를 들면, 근적외 형광영상이 표시된 산화철 나노입자를 영상프로브로 이용한 생체 내 암조직 다중영상 연구에서는, 형광영역에서 발생하는 광학신호로부터 관찰되는 2차원 광학영상과 산화철 나노입자로부터 유도된 고해상도 3차원 자기공명영상을 동시에 획득하였고, 두 영상정보의 종합 분석을 통해 질환 부위의 정밀 진단이 가능함을 보여주었다.⁴⁴ 최근에는 인도시아닌그린과 Fe^{3+} 를 동시에 탑재한 유기 나노프로브를 개발하여 생체 내 암조직의 광음향/자기공명 다중영상에 적용한 연구사례가 보고되었다(그림 6).⁴⁵ FDA 승인 염료인 인도시아닌그린은 광학특성(형광, 광열, 광음향) 뿐만 아니라 생체적합성이 높아서 임상 적용 가능성이 높은 영상프로브 후보군에 속한다. 따라서 인도시아닌그린을 포함하여 생체적합성 재료들로 구성된 다중영상용 유기 나노프로브는 향후 임상분야까지 적용될 수 있는 잠재적 가치를 지닐 수 있다. 이와 같이, 생체 내 표적에서 2종 이상의

영상신호를 출력할 수 있도록 설계된 나노프로브 및 이를 이용한 다중영상 기술은 기존의 단일 바이오이미징 기술이 보여준 기술적 한계점을 넘어 영상진단 분야에 새로운 연구방향을 제시할 수 있다.

3. 결론

바이오이미징의 영상진단 유효성 향상을 목적으로 다양한 나노프로브가 개발되어 왔다. 나노프로브 설계에 있어서 형태, 크기, 표면특성, 조성 등의 나노구조를 제어함으로써 생체 내 표적에 대한 선택성/민감성, 출력 영상신호 강도, 화학적/물리적 안정성, 생체적합성/인체무독성과 같은 나노프로브 주요성능을 개선하였고, 이를 통해 생체 내 표적에 대한 바이오이미징 감도/해상도를 향상시켰다. 또한 광학영상을 보조하기 위해 개발된 나노프로브들은 질병 특이적 생체 기작을 세포 혹은 분자 수준에서 영상신호로 검출할 수 있는 고감도/고해상도 바이오이미징 기술을 제공하였다. 최근에는 2종 이상의 독립적 바이오이미징 기술에 동시 적용이 가능한 다기능 나노프로브 및 이를 이용한 다중영상 기술이 개발되어 생체 내 정보의 다각도 영상진단을 보조하고 질병 진단 유효성을 비약적으로 향상시켰다. 나노프로브 기반 바이오이미징 기술은 진단 도구로서의 높은 잠재적 가치에도 불구하고 나노프로브가 생체 내에서 야기할 수 있는 불분명한 독성 부반응을 포함한 여러 한계점들로 인해 아직까지는 비임상 응용범위에서만 제한적으로 연구되고 있는 실정이다. 그러나 나노프로브 기반 바이오이미징 기술의 급속한 개발 추세에 비추어 볼 때, 향후 임상범위까지 실질적 응용은 물론이며 질병 진단 기술에 새로운 방향을 제시할 것으로 기대한다.

참고문헌

1. T. F. Massoud and S. S. Gambhir, *Genes Dev.*, **17**, 545 (2003).
2. K. Jeong, Y. Kim, C. S. Kang, H.-J. Cho, Y.-D. Lee, I. C. Kwon, and S. Kim, *Opt. Mater. Expr.*, **6**, 258806 (2016).
3. A. Singh, C. Lim, Y. Lee, J. Maeng, S. Lee, J. Koh, and S. Kim, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 8881 (2013).
4. Y. Seo, M. Cho, O. Cheong, W. Jang, T. Y. Ohulchanskyy, S. Lee, D. Choi, P. N. Prasad, and S. Kim, *Biomaterials*, **39**, 225 (2014).
5. C. Wu and D. T. Chiu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 3086 (2013).
6. K. Jeong, S. Park, Y. Lee, C. Lim, J. Kim, B. Chung, I. Kwon, C. Park, and S. Kim, *Adv. Mater.*, **25**, 5574 (2013).
7. A. M. Smith, M. C. Mancini, and S. Nie, *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 710 (2009).
8. H. Wan, J. Yue, S. Zhu, T. Uno, X. Zhang, Q. Yang, K. Yu, G. Hong, J. Wang, L. Li, Z. Ma, H. Gao, Y. Zhong, J. Su, A. L. Antaris, Y. Xia, J. Luo, Y. Liang, and H. Dai, *Nat. Commun.*, **9**, 1171 (2018).
9. A. J. Shuhendler, K. Pu, L. Cui, J. P. Uetrecht, and J. Rao, *Nat. Biotechnol.*, **32**, 373 (2014).
10. F. Wang, D. Banerjee, Y. Liu, X. Chen, and X. Liu, *Analyst*, **135**, 1839 (2010).
11. S. M. Ng, M. Koneswaran, R. Narayanaswamy, *RSC Adv.*, **6**, 21624 (2016).
12. U. Resch-Genger, M. Grabolle, S. Cavaliere-Jaricot, R. Nitschke, and T. Nann, *Nat. Methods*, **5**, 763 (2008).
13. X. Li, M. Rui, J. Song, Z. Shen, and H. Zeng, *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 4929 (2015).
14. C. H. Ravikumar, J. D. Schiffman, and B. R. Geetha, *Sens. Actuators B Chem.*, **258**, 1191 (2018).
15. A. C. Anselmo and S. Mitragotri, *AAPS J.*, **17**, 1041 (2015).
16. K. C. L. Black, Y. Wang, H. P. Luehmann, X. Cai, W. Xing, B. Pang, Y. Zhao, C. S. Cutler, L. V. Wang, Y. Liu, and Y. Xia, *ACS Nano*, **8**, 4385 (2015).
17. R. Bilan, F. Fleury, I. Nabiev, and A. Sukhanova, *Bioconjugate Chem.*, **26**, 609 (2015).
18. Y. Xu, X. Wang, W. L. Zhang, F. Lv, and S. Guo, *Chem. Soc. Rev.*, **47**, 586 (2018).
19. G. Chen, H. Qiu, P. N. Prasad, and X. Chen, *Chem. Rev.*, **114**, 5161 (2014).
20. X. Wang, R. R. Valiev, T. Y. Ohulchanskyy, H. Ågren, C. Yang, and G. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 4150 (2017).
21. Y. Park, J. Kim, K. Lee, K. Jeon, H. Na, J. Yu, H. Kim, N. Lee, S. Choi, S. Baik, H. Kim, S. Park, B. Park, Y. Kim, S. Lee, S. Yoon, I. Song, W. Moon, Y. Suh, and T. Hyeon, *Adv. Mater.*, **21**, 4467 (2009).
22. H. Jo, Y. Song, J. Park, E. Jo, Y. Goh, K. Shin, M. Kim, and K. Lee, *Nanoscale*, **7**, 19397 (2015).
23. Y. Liu, Y. Lu, X. Yang, X. Zheng, S. Wen, F. Wang, X. Vidal, J. Zhao, D. Liu, Z. Zhou, C. Ma, J. Zhou, J. A. Piper, P. Xi, and D. Jin, *Nature*, **543**, 229 (2017).
24. W. Kong, T. Sun, B. Chen, X. Chen, F. Ai, X. Zhu, M. Li, W. Zhang, G. Zhu, and F. Wang, *Inorg. Chem.*, **56**, 872 (2017).
25. M. Lin, Y. Gao, T. J. Diefenbach, J. K. Shen, F. J. Hornicek, Y. Park, F. Xu, T. J. Lu, M. Amiji, and Z. Duan, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 7941 (2017).
26. D. Lee, S. Khaja, J. C. Velasquez-Castano, M. Dasari, C. Sun, J. Petros, W. R. Taylor, and N. Murthy, *Nat. Mater.*, **6**, 765 (2007).
27. D. Lee, S. Bae, Q. Ke, J. Lee, B. Song, S. A. Karumanchi, G. Khang, H. S. Choi, and P. M. Kang, *J. Control. Release*, **172**, 1102 (2013).
28. A. Singh, Y. H. Seo, C. K. Lim, J. Koh, W. D. Jang, I. C. Kwon, and S. Kim, *ACS Nano*, **9**, 9906 (2015).
29. Y. H. Seo, A. Singh, H. J. Cho, Y. Kim, J. Heo, C. K. Lim, S. Y. Park, W. D. Jang, and S. Kim, *Biomaterials*, **84**, 111 (2016).
30. X. Liu, C. Lee, W.-C. Law, D. Zhu, M. Liu, M. Jeon, J. Kim, P. N. Prasad, C. Kim, and M. T. Swihart, *Nano Lett.*, **13**, 4333 (2013).
31. A. de la Zerda, Z. Liu, S. Bodapati, R. Teed, S. Vaithilingam, B. T. Khuri-Yakub, X. Chen, H. Dai, and S. S. Gambhir, *Nano Lett.*, **10**, 2168 (2010).
32. J.-W. Kim, E. I. Galanzha, E. V. Shashkov, H.-M. Moon, and V. P. Zharov, *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 688 (2009).
33. S. Bianchi and C. Martinoli, *Ultrasound of the musculoskeletal system*, Springer, New York (2007).
34. Y. Wang, X. Li, Y. Zhou, P. Huang, and Y. Xu, *Int. J. Pharm.*, **384**, 148 (2010).
35. H. S. Min, S. Son, D. G. You, T. W. Lee, J. Lee, S. Lee, J. L. Yhee, J. Lee, M. H. Han, J. H. Park, S. H. Kim, K. Choi, K. Park, K. Kim, and I. C. Kwon, *Biomaterials*, **108**, 57 (2016).
36. S. H. Lee, B. H. Kim, H. B. Na, and T. Hyeon, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **6**, 196 (2014).
37. S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. V. Elst, and R. N. Muller, *Chem. Rev.*, **108**, 2064 (2008).
38. D. L. Thorek, A. K. Chen, J. Czapryna, and A. Tsourkas, *Ann. Biomed. Eng.*, **34**, 23 (2006).
39. M. Bartholoma, J. F. Valliant, K. P. Maresca, J. Babich, and J. Zubieta, *Chem. Commun.*, 493 (2009).
40. M. L. Bowen and C. Orvig, *Chem. Commun.*, 5077 (2008).
41. T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, and C. J. Anderson, *Chem. Rev.*, **110**, 2858 (2010).
42. M. G. Harisinghani, J. Barentsz, P. F. Hahn, W. M. Deserno, S. Tabatabaei, C. H. van de Kaa, J. de la Rosette, and R. Weissleder, *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2491 (2003).
43. X. Sun, X. Huang, J. Guo, W. Zhu, Y. Ding, G. Niu, A. Wang, D. O. Kiesewetter, Z. L. Wang, S. Sun, and X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1706 (2014).
44. A. Louie, *Chem. Rev.*, **110**, 3146 (2010).
45. M. F. Kircher, U. Mahmood, R. S. King, R. Weissleder, and L. Josephson, *Cancer Res.*, **63**, 8122 (2003).
46. D. Hu, C. Liu, L. Song, H. Cui, G. Gao, P. Liu, Z. Sheng, and L. Cai, *Nanoscale*, **8**, 17150 (2016).