

질병 진단용 스마트 콘택트렌즈 바이오 센서의 연구 동향

Recent Research Trend in Smart Contact Lenses for Mobile Healthcare

김주희 · 박장웅 | Joohee Kim · Jang-Ung Park

Department of Materials Science and Engineering, Yonsei University,
Yonsei-ro 50, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
E-mail: jang-ung@yonsei.ac.kr

1. 서론

최근 삶의 질 향상에 따라 건강에 대한 관심이 커지면서 질병 진단을 할 수 있는 생체 신호 모니터링 기술이 연구되고 있다. 특히, 웨어러블 전자장치(wearable electronics)에 대한 연구가 활발히 진행되면서 땀, 눈물, 침, 피부, 장기로부터 질병을 진단하는 분야까지 확장되었다.¹⁻⁵ 질병을 진단할 수 있는 바이오 마커를 포함하는 체액 중에서 눈물은 혈장과 가장 비슷하여 바이오 센서 부착 장소로 주목을 받고 있다. 따라서 오늘날 콘택트렌즈를 통해 시력 보정뿐만 아니라 눈물 속에 존재하는 바이오 마커를 감지하여 질병을 진단하고 치료하는 목적으로 스마트 콘택트렌즈 개발이 진행되고 있다.

최근 신축가능한 투명 전극 재료, 질병 진단 가능 센서, 무선 통신 기술의 지속적인 개발로 스마트 콘택트렌즈의 개발이 촉진되었다. 이런 스마트 콘택트렌즈에 대한 연구는 10여 년 전부터 시작되어 실시간으로 질병을 모니터링 하기 위한 프로토타입 렌즈가 보고되었다.⁴⁻⁷ 외부로부터 파워를 공급받고 추가 보조 장치를 사용하여 무선으로 눈물 속 글루코스를 측정하는 콘택트렌즈 센서의 개념을 Google, Novartis로부터 처음 제시되었다. 이러한 콘택트렌즈 플랫폼은 현재 침습적으로 혈당을 측정하는 방법의 한계를 극복하게 해준다. 지금까지 보고된 스마트 콘택트렌즈 센서는 주로 당뇨병 관리를 위한 글루코스를 지속적으로 모니터링하거나 안구 질병 녹내장을 위해 안압을 모니터링하는데 주력했다. 하지만 콘택트렌즈 플랫폼을 통해 질병을 진단하는 스마트 콘택트렌즈의 진단 잠재력은 상당하다. 콘택트렌즈는 눈으로부터 바이오 마커를 비침습적, 실시간으로 측정할 수 있어 빠른 진단 및 치료 피드백이 가능하다는 점에서 큰 장점을 가지고 있다.

본 특집에서는 i) 눈으로부터 측정할 수 있는 바이오 마커의 종류, ii) 스마트 콘택트렌즈를 통해 눈물 속 바이오 마커를 측정하는 센서 iii) 안구의 압력을 모니터링하는 콘택트렌즈 센서에 대해서 기술하고자 한다.

2. 본론

2.1 눈에서 측정 가능한 바이오 마커

눈에서 질병을 진단할 수 있는 바이오 마커는 크게 2가지로 분류된다. 하나는 눈물 속에 있는 물질을 측정하는 화학적인 요인이고, 하나는 안구로부터 측정할 수 있는 물리적인 요인이다. 먼저 눈물 속에 있는 바이오 마커에 대해서 소개하겠다.

Author



김주희

2014 UNIST 신소재공학과 (학사)
2019 UNIST 신소재공학과 (석·박사)
2019-현재 연세대학교 신소재공학과 (박사후 연구원)



박장웅

2000 한양대학교 세라믹공학과 (학사)
2003 KAIST 재료공학과 (석사)
2009 UIUC 재료공학과 (박사)
2010 Harvard Univ. (박사후 연구원)
2010-2018 UNIST 신소재공학과 교수
2018-현재 연세대학교 신소재공학과 교수

눈물의 종류는 크게 3가지로 나뉜다. 첫번째는 눈을 깨끗하게 하고 윤활제 역할을 해주는 기초 눈물(basal tears), 두번째는 티끌이나 먼지 등이 들어가 눈을 자극했을 때 나오는 반사 눈물(reflex tears), 마지막은 웃거나 울 때 나오는 심적 눈물(psychic tears)이다. 눈물은 눈물샘, 결막상피, 각막상피에 있는 “혈액-눈물 장벽”에 의해 혈액과 분리되어 있지만 혈액에 있는 혈장의 누출로 인해 혈액 성분과 굉장히 비슷하다.⁸ 특히 뇌로 공급되는 혈액의 성분들이 혈액-눈물 장벽을 통해 눈물샘으로 전달이 된다.^{9,10} 이렇게 혈액과 눈물은 밀접한 관계가 있어 눈물을 통해 혈액 속 성분을 분석하는 것이 가능하다. 눈물 속에는 다양한 종류의 단백질 및 이온들이 있어 사람의 질병 및 상태를 진단하는 데 사용될 수 있다(표 1). 눈물의 주요 성분에는 효소(lysozyme), 신경 펩타이드(neuropeptides), 항체(antibodies) 및 락토페린(lactoferrin), 이온들이 있다. 전기 영동 기술(electrophoretic), 액체 크로마토 그래피(liquid chromatography), 질량 분석법(mass spectrometry)을 기반으로 하여, 97개의 단백질과 Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- 등의 이온들이 눈물 속에 있는 것을 확인했다. 그러나 보고된 단백질의 성분과 농도는 눈물 샘플링 방법에 따라 크게 다르며 체계는 54개, 많게는 1,543개까지 분석된다.

기초 눈물 이외에, 반사 눈물과 심적 눈물이 있는데, 신경의 일시적인 반응을 통해 분비되는 반사 눈물은 눈에 있는 자극을 제거하는 방어 역할을 한다.¹¹ 또한, 즐거움, 분노, 정신적인 요인에 의해서 심적 눈물이 유발된다. 이런 심적 눈물에는 프로락틴, 부신피질 자극 호르몬과 같은 호르몬 농도가 높다. 따라서 기초 눈물 이외의 다른 눈물들이 분비가 되면 본래 측정하려고 했던 혈액과 다른 바이오 마커 농도를 측정하게 된다. 눈물 채취 방법에 따라 눈에 자극을 줄 수 있고 이에 따라 바이오 마커의 농도를 달라지게 된다.

예를 들어, 눈물 채취 방법 중 눈물을 채취하는 여과지가 각막과 결막 상피를 자극함에 따라 수집된 눈물의 성분 농도는 문헌마다 다른 것을 볼 수 있다. 예를 들어, 눈물의 포도당

농도 범위는 $0.1\text{--}3.6 \text{ mM}^{11}$, $0.128\text{--}0.166 \text{ mM}^{12}$, 최근에는 0.013 mM^{13} 도 보고되었다. 그러므로 눈물은 최소한의 눈 자극으로 수집해야 정확한 바이오 마커 농도를 측정할 수 있다. 이에 콘택트렌즈 플랫폼을 통해 측정된 눈물 속 바이오 마커의 농도는 다른 눈물 채취 방법에 비해 정확할 수 있다.

눈에서 측정할 수 있는 또 하나는 물리적 요인은 안구의 압력(안압)이다. 안압은 각막의 곡률 반경을 모니터링함으로써 간접적으로 측정할 수 있다.²⁵ 현재 안압은 녹내장 진단에 있어 중요한 지표이며 건강한 사람의 안압은 $10\text{--}21 \text{ mmHg}$ 이지만 질병이 있을 경우 $5\text{--}40 \text{ mmHg}$ 까지 변하게 된다.²⁶ 오늘날 안압을 측정하는 방법은 안과에 방문하여 안압계로 잴 수 있으며 이 방법은 일회 측정법이므로 효과적인 녹내장 치료에는 한계가 있다. 이에 콘택트렌즈 플랫폼을 이용하여 안압을 지속적인 모니터링 하는 것이 현재 매력적인 방법이다.

2.2 눈물의 화학적 요인 측정 바이오센서

눈물 속 바이오 마커를 측정할 수 있는 콘택트렌즈는 측정 원리에 따라 i) 형광 센서, ii) 홀로그래픽 센서, iii) 콜로이드 결정 어레이 센서, iv) FET(field effect transistor) 타입 센서, v) 전기화학 센서로 구분될 수 있다. 센서들은 글루코스나 lactate를 측정하였다. 여기서는 대표적으로 FET 타입 센서와 전기화학 센서를 다루겠다.

2.2.1 FET 타입 저항 센서

반도체 산업에서 잘 정립된 제조 기술은 콘택트렌즈에 적용할 수 있는 FET 타입 센서를 구성하는 데 사용되었다. 이러한 시스템은 바이오 마커를 측정할 수 있는 효소나 항체를 FET의 채널에 링커(linker)를 사용하여 고정시킨 후 바이오 마커에만 선택적으로 반응하여 전기적 신호로 바이오 마커 농도를 나타낼 수 있다. 연세대학교 박장웅 교수 연구팀은 글루코스를 선택적으로 모니터링하기 위해서 그래핀을 채널 물질로 사용하였고, 글루코스 옥시다제(glucose oxidase)를 그래핀 채널에 pyrene linker를 이용하여 붙였다.⁴⁵ 이후 센서를 상용화된 콘택트렌즈에 적용하여 토끼의 눈물 속 글루코스를 측정하였다. 제작된 센서는 눈물 속 글루코스 범위를 포함하였으며, 측정된 값은 무선 투명 안테나를 통해 외부로 전달되었으며, 눈물 속 다른 물질이 있어도 선택적으로 글루코스를 감지할 수 있음을 보여주었다(그림 1a, b). 특히 이 콘택트렌즈는 지금까지 보고된 렌즈와 달리 상용화되어 있는 렌즈를 사용함으로써 스마트 콘택트렌즈 상용화에 한발 더 다가갔음을 알 수 있다.

2.2.2 전기화학 센서

전기화학 센서 또한 바이오 마커가 있을 때 반응을 촉진시키는 효소를 사용하여 높은 선택성을 갖는 센서를 제작할 수

표 1. 눈물로 진단할 수 있는 질병과 관련 바이오 마커

Analyte	Disease/condition	Ref.
Glucose	Diabetes	13
Lactate	Ischemia, sepsis	14
Dopamine	Glaucoma	15
IgA	AIDS	16
Lacryglobin, albumin	Cancer	17-19
lysozyme	Blepharitis	17,20
proline-rich protein 4, Mammaglobin B, lipophilin A	Dry eye	21
Na^+	Hyper/hyponatremia	22
K^+	Hyper/hypokalemia and an indicator of ocular disease	8
Cl^-	Hyper/hypochloremia	23
HCO_3^-	Respiratory quotient indicator	24

있다. 이 센서는 포도당 농도를 측정하기 위해 삼전극(counter electrodes, working electrode, reference electrode) 시스템을 사용한다. 글루코스 옥시다아제를 사용하여, 글루코스가 있을 때 반응에 의해서 전기 전하가 생성된다. 생성된 전하의 크기는 산화된 포도당 농도에 비례하여 전기적 신호로 전달된다. 워싱턴 대학교의 Babak A. Parviz 교수 연구팀은 삼전극 시스템을 PET(poly(ethylene terephthalate)) 위에 형성하였고, titania sol gel 멤브레인 에 글루코스 옥시다아제를 고정시켜 센서를 제작하여 눈물 속 글루코스를 측정하였다(그림 1c).^{7,27} 측정된 정보는 무선으로 전달되고, 20초 정도의 지연이 발생한다. 글루코스 측정 센서뿐만 아니라 lactate 센서도 보고되었으며 이 센서는 글루코스 옥시다아제 대신에 젖산 옥시다아제(lactate oxidase)를 사용한다. 보고된 젖산 센서도 PET로 제작한 콘택트렌즈 모형에 제작되었으며 글루테알데하이드(glutaraldehyde)를 사용하여 고

정되었다.¹⁴ 센서의 응답 속도는 35초 정도이며 눈물 속 물질(ascorbic acid)에도 영향을 받지 않음이 보고되었다. 이러한 전기화학 센서는 특정 바이오 마커에 대한 선택성과 빠르게 측정할 수 있다는 장점 때문에 콘택트렌즈 센서에 적합하다.

2.3 안구의 물리적 요인 측정 바이오센서

높은 안압은 녹내장의 주된 요인이다. 안압은 콘택트렌즈에 영향을 주게 되므로 안압을 모니터링하는 바이오센서에는 i) 정전용량식(capacitive type) 센서, ii) 스트레인(strain) 센서가 있다.

2.3.1 정전용량식(Capacitive Type) 센서

센서는 각막 곡률에서 안압을 측정하기 위해 전기가 통하지 않는 유전층을 두개의 전극 사이에 위치시킨다. 이 때 안압이 높아지면 유전층 두께가 얇아지고, 안압이 낮아지면 유전층 두께가 두꺼워진다(그림 2a).^{4,26} 렌즈의 곡률에 따라 변화된 유전층은 인덕터-캐패시터 회로의 공진 주파수에 영향을 미치며, 이는 외부로부터 무선으로 측정하여 안압을 도출할 수 있다. 홍콩 과기대의 David 교수 연구팀은 콘택트렌즈를 의학용 실리콘으로 제작하고, 전극과 유도 코일은 구리 호일을 이용하여 콘택트렌즈 센서를 제작했다(그림 2b).²⁶ 렌즈의 생체 적합성을 위해 전극을 파릴렌(parylene C)으로 코팅했다. 그리고 연세대학교 박장용 교수 연구팀은 눈의 시야를 방해하지 않고 실제로 착용할 수 있는 콘택트렌즈 센서를 제작하기 위해서 상용화되어 있는 소프트 콘택트렌즈를 사용하였으며, 전극은 신축이 가능하며 투명한 그래핀-은 나노와이어 하이브리드 구조를 사용하였다(그림 2c, d).⁴ 개발된 콘택트렌즈 센서는 사람의 안압 범위(0-50 mmHg)를 모두 측정할 수 있고, 무선으로 측정 가능하며 측정 거리는 최대 2.5 cm까지 가능하다. 하지만, 실제 사람의 눈에 착용할 경우, 눈 깜빡임과 같은 안압에 영향을 미칠 수 있는 요인들이 있기

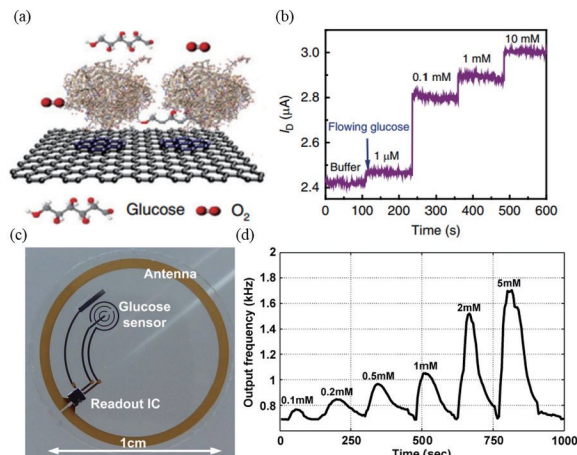


그림 1. (a) FET 타입 그래핀 센서에 GOx를 linker를 통해 연결한 센서의 모식도. (b) FET 센서로 실시간으로 측정된 글루코스 농도.⁴ (c) 삼전극 시스템으로 제작한 콘택트렌즈 센서. (d) 삼전극센서로 측정된 글루코스 농도.²⁷

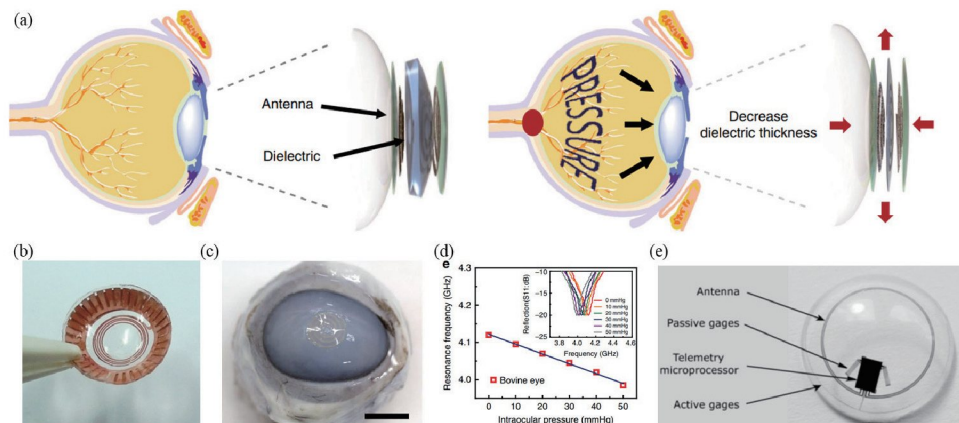


그림 2. (a) 정전용량식 센서의 안압 모니터링 측정 메커니즘을 표현한 모식도.⁴ (b) 구리로 제작한 안압 측정용 무선 바이오센서.²⁶ (c) 신축성 투명 전극으로 제작한 안압 측정 콘택트렌즈 센서. (d) 투명 콘택트렌즈 센서로 무선으로 측정된 안압 범위.⁴ (e) 스트레인 게이지 센서로 제작된 콘택트렌즈 센서 이미지.²⁹

때문에 생체 내에서 렌즈의 효능을 시험해야 한다.

2.3.2 스트레인(Strain) 센서

안압 측정용 센서는 스트레인 게이지를 사용하여 각막 곡률의 변화를 전기 신호로 변환하여 안압을 측정한다. 센서는 각막의 곡률을 측정하기 위한 두 개의 측정용 저항 스트레인 게이지와 열 보상을 위한 두 개의 보상 저항 스트레인 게이지로 이루어져 있다. 이러한 Wheatstone bridge 구조 회로는 각막 곡률에 대한 민감도를 증가시켜준다.^{6,28} 안압 측정용 스트레인 게이지는 전기 절연성 및 생체 적합성이 있는 폴리이미드의 두 층 사이에 Pt-Ti로 제작되었다. 측정은 마이크로 프로세서와 금 안테나를 콘택트렌즈에 삽입함으로써 가능했다. 금 안테나는 증착을 사용하여 형성하였고, 마이크로 프로세서는 무선 전원 공급과 데이터 전송을 허용한다(그림 2e).²⁹ 이 센서는 돼지 눈을 사용하였고 11-14 mmHg 사이에서 안압을 변화시켜 측정하였고 이 변화를 센서가 측정할 수 있다. 이러한 스트레인 게이지 센서는 열 보상을 할 수 있어 좀 더 정확한 안압을 측정할 수 있다.

3. 결론

콘택트렌즈는 시력 교정으로 사용되어 왔지만 최근 질병을 진단할 수 있는 바이오센서를 콘택트렌즈에 통합시키는 스마트 콘택트렌즈에 대한 분야가 새로 열렸다. 눈물 속에서 글루코스 농도를 측정하여 당뇨병을 모니터링할 수 있고, 안압을 측정하여 녹내장을 진단할 수 있는 등 사용 범위가 점점 넓어지고 있다. 눈물에서 진단할 수 있는 바이오마커만큼 바이오센서가 제작될 수 있으므로 스마트 콘택트렌즈와 통합될 수 있는 바이오센서는 더 많아질 것으로 보인다. 이렇게 제작된 스마트 콘택트렌즈는 비침습적, 실시간으로 질병 진단이 가능하고 무선으로 정보를 보낼 수 있기 때문에 추후 투자와 연구가 지속될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. W. Gao, S. Emaminejad, H. Y. Y. Nyein, S. Challa, K. Chen, A. Peck, H. M. Fahad, H. Ota, H. Shiraki, D. Kiriya, D.-H. Lien, G. A. Brooks, R. W. Davis, and A. Javey, *Nature*, **529**, 509 (2016).
2. H. Lee, T. K. Choi, Y. B. Lee, H. R. Cho, R. Ghaffari, L. Wang, H. J. Choi, T. D. Chung, N. Lu, T. Hyeon, S. H. Choi, and D.-H. Kim, *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 566 (2016).
3. P. Tseng, B. Napier, L. Garbarini, D. L. Kaplan, and F. G. Omenetto, *Adv. Mater.*, **30**, 1703257 (2018).
4. J. Kim, M. Kim, M.-S. Lee, K. Kim, S. Ji, Y.-T. Kim, J. Park, K. Na, K.-H. Bae, H. K. Kim, F. Bien, C. Y. Lee, and J.-U. Park, *Nat. Commun.*, **8**, 14997 (2017).
5. J. Park, J. Kim, S.-Y. Kim, W. H. Cheong, J. Jang, Y.-G. Park, K. Na, Y.-T. Kim, J. H. Heo, C. Y. Lee, J. H. Lee, F. Bien, and J.-U. Park, *Science*, **4**, eaap9841 (2018).
6. D. Piso, P. Veiga-Crespo, and E. Vecino, *Modern, J. Biomater. Nanobiotechnol.*, **3**, 301 (2012).
7. H. Yao, A. J. Shum, M. Cowan, I. Lähdesmäki, and B. A. Parviz, *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 3290 (2011).
8. D. Harvey, N. W. Hayes, and B. Tighe, *Cont. Lens Anterior Eye*, **35**, 137 (2012).
9. J. T. Baca, D. N. Finegold, and S. Asher, *Ocul. Surf.*, **5**, 280 (2007).
10. J. H. Thaysen and N. A. Thorn, *Am. J. Physiol. Legacy Content*, **178**, 160 (1954).
11. K. M. Daum and R. M. Hill, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **22**, 509 (1982).
12. J. T. Baca, C. R. Taormina, E. Feingold, D. N. Finegold, J. J. Grabowski, and S. A. Asher, *Clin. Chem.*, **53**, 1370 (2007).
13. C. R. Taormina, J. T. Baca, D. N. Finegold, S. A. Asher, and J. J. Grabowski, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **18**, 332 (2007).
14. N. Thomas, I. Lähdesmäki, and B. A. Parviz, *Sens. Actuators B: Chem.*, **162**, 128 (2012).
15. V. Andoralov, S. Shleev, T. Arnebrant, and T. Ruzgas, *Anal. Bioanal. Chem.*, **405**, 3871 (2013).
16. G. Renom, J. C. Bouquety, C. Lanckriet, A. J. Georges, M. R. Siopathis, and P. M. Martin, *Res. Virol.*, **141**, 557 (1990).
17. J. T. Jacob and B. Ham, *Ocul. Surf.*, **6**, 175 (2008).
18. P. Bilić, J. Kules, A. Galan, L. Gomes de Ponetes, N. Guilemin, A. Horvatic, A. Festa Sabes, V. Mrljak, and P. D. Eckersall, *Proteomics*, **18**, 1800047 (2018).
19. L. Zhou, R. W. Beuerman, L. P. K. Ang, C. M. Chan, Y. Li, F. T. Chew, and D. T. H. Tan, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50**, 2077, (2009).
20. K. B. Green-Church, K. K. Nichols, N. M. Kleinholz, L. Zhang, and J. J. Nichols, *Mol. Vis.*, **14**, 456 (2008).
21. N. Boehm, S. Funke, M. Wiegand, N. Wehrwein, N. Pfeiffer, and F. H. Grus, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **54**, 2385 (2013).
22. H. K. Walker, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, Butterworths, Boston, 1990.
23. A. R. Michell, *Vet. Rec.*, **104**, 542 (1979).
24. M. Mochizuki, *Yamagata Med. J.*, **22**, 9 (2004).
25. W. A. Douthwaite and A. K. C. Lam, *Ophthalmic Physiol. Optics*, **17**, 18 (1997).
26. G.-Z. Chen, I.-S. Chan, and D. C. C. Lam, *Sens. Actuators A: Phys.*, **203**, 112 (2013).
27. Y.-T. Liao, H. Yao, A. Lingley, B. Parviz, and B. P. Otis, *J. Solid-State Circuits*, **47**, 335 (2012).
28. M. Leonardi, P. Leuenberger, D. Bertrand, A. Bertsch, and P. Renaud, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **45**, 3113 (2004).
29. M. Leonardi, E. M. Pitchon, A. Bertsch, P. Renaud, and A. Mermoud, *Acta Ophthalmol.*, **87**, 433 (2009).