

현장 진단용 전계효과 바이오센서 연구동향

Research Trend of Field-Effect Biosensors for On-site Detection

이관희^{1,2} · 이효진^{1,2} · 정영도^{1,2} | Kwan Hyi Lee · Hyojin Lee · Youngdo Jeong

¹Center for Biomaterials, Biomedical Research Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), 5, Hwarang-ro 14-gil, Seoul 02792, Korea,
²Bio- and Medical Division, KIST School, Korea University of Science and Technology (UST), 5, Hwarang-ro 14-gil, Seoul 02792, Korea
E-mail: kwanhyi@kist.re.kr

1. 서론

다가오는 초연결사회(hyper-connected society)의 핵심 기술 중 하나는 단연코 센서기술이라고 할 수 있다. 세계경제포럼에서는 10년내 초연결사회가 도래하며 2025년에는 무려 1조 개의 센서가 연결되어 빅데이터를 생산하게 될 것으로 예측하고 있다. MIT Technology Review에서 선정하는 미래 10대 기술에 2019년에도 어김 없이 바이오센서가 자리를 하고 있다. 그러나 거대한 분석장비가 필요하거나 현장 적용이 불가능한 센서 플랫폼의 경우 다가오는 초연결사회에서 도태될 수 밖에 없으며, 현장 진단이 가능한 바이오센서의 개발은 고령화 사회에서 건강한 삶을 누리고 싶은 인류에게 가장 필수적인 기술이라고 할 수 있다. 본 기고에서는 전계효과 트랜지스터 기반의 바이오센서를 중심으로 현장 진단용 바이오센서를 위한 요구 조건을 살펴보고, 고위험군 조류 인플루엔자 바이러스 진단과 혈청에서의 대장암 진단센서의 개발 예를 중심으로 최신 연구개발동향을 살펴보고자 한다.

2. 본론

2.1 전계효과 트랜지스터 바이오센서¹

전계효과 트랜지스터 바이오센서는 그림 1에서와 가장 활발하게 연구되는 분야를 기준으로 크게 평면전극 타입, 그래핀 타입, 카본나노튜브 타입, 나노선 타입으로 분류가 가능하다. 또한, 측정하는 대상 물질은 항원-항체

Author



이관희

1996 연세대학교 금속공학과 (학사)
1998 연세대학교 금속공학과 (석사)
2010 Johns Hopkins University (나노의학) (박사)
1997-1998 LG화학 2차 전지 연구소
1998-2005 한국과학기술연구원 재료연구본부 연구원
2011-2015 한국과학기술연구원 의공학연구소 선임연구원
2015-현재 한국과학기술연구원 책임연구원



정영도

2005 한양대학교 화학과 (학사)
2007 한양대학교 화학과 (석사)
2014 Umass Amherst (나노재료) (박사)
2014-2017 LG화학 중앙연구소 책임연구원
2017-현재 한국과학기술연구원 의공학연구소 선임연구원



이효진

2007 가톨릭대학교 생명공학부 (학사)
2012 서울대학교 화학부 (무기 생화학) (박사)
2012-2013 서울대학교 화학부 (Post-Doc.)
2013-2015 Northwestern University, Department of Chem, (Post-Doc.)
2016-2020 한국과학기술연구원 (대통령 Post-Doc.)
2018-현재 한국과학기술연구원 선임연구원

반응을 이용하여 검출하는 단백질과 혼성화 탐침(hybridization probe)을 이용하여 검출하는 유전체가 대표적이며, 최근에는 세포 외 소포체(엑소솜), 박테리아, 바이러스, 대사체 등 다양한 생체분자들이 이용되고 있다. 그러나 바이오센서의 성능을 평가할 때 측정 대상이 되는 생체분자의 종류는 중요하지 않으며, 대상이 되는 질병을 얼마나 높은 민감도와 특이도를 가지고 진단할 수 있는지와 기존 진단법에 비하여 얼마나 향상되었는지가 중요하다. 특히 의료현장에서 요구되는 바이오센서는 소변을 통한 진단과 같이 환자의 불편과 고통을 없애 줄 수 있는 비침습진단이 가능한 바이오센서나, 혈액과 같이 침습적인 체액을 이용하더라도 최소한의 양으로 많은 질병을 정확하게 진단하는 최소 침습이 가능한 바이오센서의 개발이 요구된다. 여기에 더해 모바일 헬스케어나 자가 진단형 맞춤형 헬스케어가 가능하려면 대형 분석장비 없이도 현장 진단이 가능하도록 휴대성을 함께 갖추고 있어야 한다.

현장진단을 위한 전계효과 바이오센서를 개발하기 위해서는 그림 1에서와 같이 다음과 같은 조건들을 만족해야 한다. 우선 Debye screening 효과를 극복하고, 질병진단에 효과적인 센서의 감도를 확보할 수 있어야 하고, 샘플의 전처리 어렵거나 복잡하지 않아야 하며 신속한 측정이 가능하고 휴대가 가능해서 실제 현장에서 손쉽게 사용할 수 있어야 한다. 많은 바이오센서가 감도를 중요하게 보고하고 있지만, 감도는 측정 대상이 되는 생체분자의 진단 기준농도(cut-off 농도)를 측정할 수 있는 수준이면 충분하며, 재현성이 더욱 중요하다. 특히 체계적으로 수집된 임상샘플을 통해 임상적 유의성의 검증이 필수적이라 하겠다. 2.2와 2.3에서는 현장진단을 위해 개발된 전계효과 바이오센서의 최신 연구개발 사례를 살펴보고자 한다.

2.2 조류인플루엔자 바이러스의 현장진단²

조류인플루엔자 바이러스는 우리나라에서 2006년부터 2017년까지 5천만 마리 이상의 살처분과 그로 인한 1조 6천억원 이상의 재정적 손실을 불러와 큰 사회문제로 대두되어 왔다. 특히 농가 현장에서 조류인플루엔자가 의심되어도, 현재 현장 진단에 이용되는 래피드키트 타입의 바이오센서가 검출할 수 있는 바이러스의 최저 농도가 $10^{3.5} \sim 10^4$ EID₅₀/mL에 그치고 있다. 수의학계의 연구결과에 의하면 조기 진단에 의

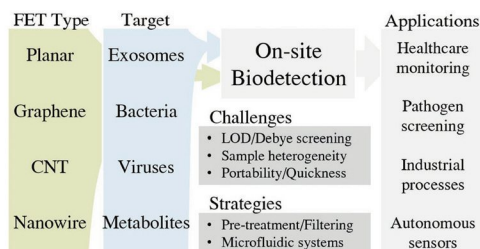


그림 1. 전계효과 바이오센서의 종류 및 검출 대상과 현장진단을 위한 연구 동향 및 응용분야.¹⁾

한 방역을 위해서는 현장진단용 바이오센서의 검출 가능한 바이러스의 최저농도가 10^2 EID₅₀/mL 수준이 되어야 한다고 알려져 있어 래피드 키트를 이용한 초기 방역에 어려움이 많았다.

그림 2에서는 휴대가 가능하여 현장진단이 가능하도록 개발된 전계효과 트랜지스터 바이오센서를 이용한 측정시스템을 보여준다. 그동안 실험실에서 칩 수준으로 제작되어 온 센서 소자를 6인치 웨이퍼 단위 공정으로 제작하여 대량 제작을 가능하게 하였다. 특히 트랜지스터 소자의 패키징 공정을 완성함으로써 소자에 가해지는 외부 환경에 의한 신호 교란을 막고, 소자를 사용할 수 있는 유효기간을 대폭 늘릴 수 있었으며, 프로브 스테이션(probe station)과 같이 민감한 대형 장비를 사용할 필요가 없기 때문에 휴대용 현장 측정이 가능하도록 시스템을 개발한 것이 가장 큰 특징이라 할 수 있다.

이러한 장점을 살려 고위험군 바이러스에 대한 측정 테스트를 실시할 수 있는 BSL-3(bio safety level-3) 시설로 바이오센서 측정시스템을 이동하였다. 그동안 고위험군 바이러스의 경우 BSL-3 시설에서의 실험이 필수적이었지만, 래피드 키트를 제외하고는 BSL-3 시설로 반입이 가능할 정도의 휴대성을 보이는 고감도 바이오센서 측정 시스템이 거의 없는 실정이었다. 본 연구에서는 고위험군 조류인플루엔자 바이러스에 감염된 6주령 오리의 스왑 샘플을 직접 채집하여 그림 2에서 개발된 바이오센서 시스템을 이용하여 BSL-3 시설에서 현장 측정을 시도하였다. 그 측정 결과를 RT-PCR 장비에서 측정된 결과와 비교 분석한 결과 전계효과 바이오센서가 실제 고위험군 조류인플루엔자 바이러스를 10^2 EID₅₀/mL의 감도로 성공적으로 측정할 수 있음을 밝혔다.

특히 그림 3에서 알 수 있는 것처럼, 조류인플루엔자 바이러스와 구조가 유사하여 진단에 오류를 일으키는 뉴캐슬 바이러스에서는 무시할 수 있는 수준의 미미한 신호를 보였고, 조류인플루엔자에서 선택적으로 높은 신호를 보임으로써 상용화된다면 조류인플루엔자를 현장에서 조기에 진단할 수 있는 성공적인 가능성을 보여주었다.

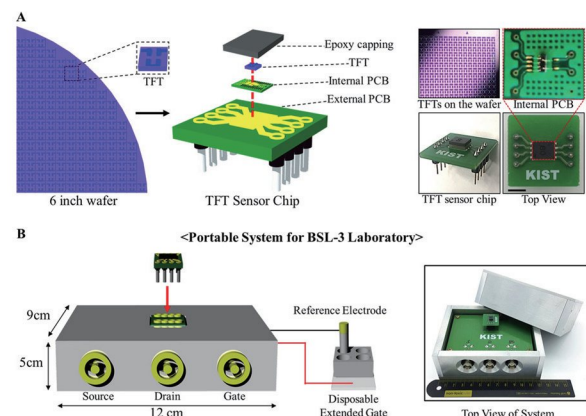


그림 2. 휴대가 가능하여 현장 진단이 가능하도록 개발된 전계효과 바이오센서. 센서 소자의 패키징을 완료하고 측정 시스템을 소형화하여, 조류인플루엔자 바이러스의 현장 진단이 가능하게 함.²⁾

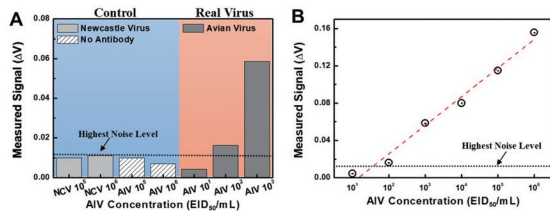


그림 3. 그림 2에서 개발된 휴대 가능한 바이오센서 측정 시스템을 BSL3 시설로 이동하여 10^2 EID₅₀/mL의 감도로 고위험군 조류인플루엔자를 직접 측정한 결과.²

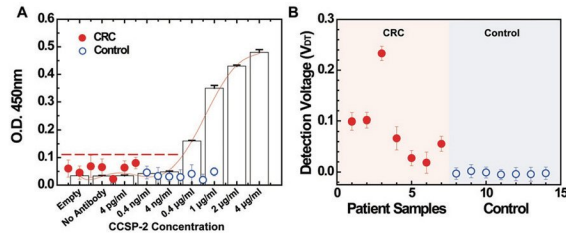


그림 4. CCSP-2 단백질을 ELISA로 측정했을 때의 결과(A)와 전계효과 바이오센서를 이용했을 때의 결과(B)에 대한 비교.³

2.3 환자 혈청을 통한 대장암 조기진단³

대장암은 전 세계적으로 암으로 인한 사망원인 중 2위에 해당할 만큼 환자수가 많으며, 조기진단에 의해서만 그 수를 효과적 줄일 수 있다고 알려져 있다. 그러나 현재의 진단법인 혈액 중 CEA 검사나 분변 잠혈 검사의 경우 민감도와 특이도가 떨어져서 조기진단에 크게 기여하지 못하고 있고, 대장 내시경의 경우 환자의 불편과 고통으로 인해 검진율이 떨어지고 있어 새로운 최소침습의 진단법이 요구되고 있는 실정이다.

이러한 의료현장에서의 요구에 부응하여 대장암 조기진단의 가능성이 있는 새로운 바이오마커들이 보고되어 왔으며, CCSP-2(colon cancer secreted protein-2) 단백질 바이오마커도 그러한 후보들 중 하나라고 할 수 있다. CCSP-2는 정상 조직 대비 대장암 조직에 대한 염색 검사결과에서 분명한 임상적 유의성을 보이고 있어 유력한 조기진단을 위한 후보로 주목받아 왔다. 그러나 그림 4A에서 알 수 있는 것처럼 기존의 ELISA 검사법으로는 4 ng/mL 이하의 농도에서는 검출이 되지 않았으며, 대장암 환자의 혈청에서도 검출하기 어려웠다. 이에 전계효과 바이오센서를 활용하여 대장암 환자의 혈청에서 CCSP-2의 검출을 시도하였으며, 그림 4B에서와 같이 비교군 대비 환자 혈청에서 명확한 유의성을 보여 조기 진단의 가능성을 보였다.

앞서 설명한 바와 같이 질병 진단을 위한 바이오센서는 임상샘플에서 측정하기에 충분한 센서의 감도가 있어야 함은 물론이고, 체계적으로 수집된 임상샘플을 통한 검증이 필수적이다. 그림 5에는 체계적으로 수집된 임상샘플을 통한 전계효과 대장암 진단 센서의 임상적 유의성 검증 결과를 그래프로 나타내었다. 정상(control), 선종(adenoma), 암환자(CRC)로 나누어 임상샘플을 테스트하였으며, 암환자도 병기에 따라 나누어 병기에 대한 임상적 유의성도 함께 고려하였다. 또한 각 비교군 별로 성별, 연령 등도 고려하여 수집된 임상샘

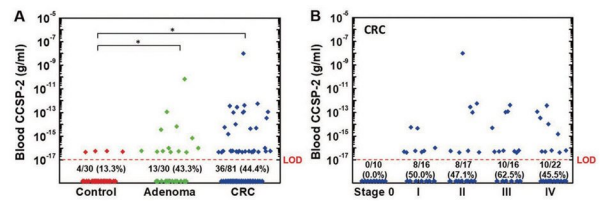


그림 5. 체계적으로 수집된 임상샘플을 통한 전계효과 대장암 진단 센서의 임상적 유의성 검증 결과.³

플에 대하여 바이오센서의 임상적 유의성을 평가하였다. 그림 5의 결과를 통해 환자 혈청 내 CCSP-2의 농도는 전계효과 바이오센서와 같이 높은 감도의 바이오센서 플랫폼으로 검출할 경우 대장암 초기 진단에 활용될 수 있음을 보여주었다. 특히 선종과 정상인을 구별하는 능력은 이전의 어떤 바이오마커와 바이오센서 플랫폼도 보여주지 못한 고무적인 결과라고 할 수 있다. 다만 CCSP-2 단일 바이오마커를 이용하여 임상현장에서 진단하기에는 아직 민감도와 특이도가 부족하며, CCSP-2를 보완할 수 있는 다중 바이오마커 패널을 구성하는 등의 전략이 필요함을 알 수 있었다.

3. 결론

바이오센서는 다양하고 새로운 나노재료나 나노소자와 같은 나노기술의 발전과 더불어 급속히 발전하는 분야이며, 앞서 언급한 바와 같이 초연결사회의 핵심을 담당할 기술임에 틀림이 없다. 그러나 기존의 래피드 키트와 같은 휴대성을 갖추면서 기존 성능을 넘어 다양한 분야로 응용되고 상용화되기 위해서는 넘어야 하는 기술적 장벽이 있다. 전계효과 트랜지스터 바이오센서의 경우에도 높은 감도의 장점을 활용하기 위해서는 프로브 스테이션과 같은 대형 장비로부터 자유롭게 휴대가 가능하도록 패키징과 소형화가 이루어져야 하고, 체계적인 현장 임상샘플을 통하여 통계적으로 유의할 수준에서 충분히 검증되어야 한다. 또한 비침습, 최소침습이 가능하도록 플랫폼이 개발된다면 개인 맞춤형 헬스케어에 적용될 수 있으며, 진단의 정확도와 활용도를 높이기 위해서는 다중 마커의 검출이 가능해야 한다. 또한 인공지능을 이용하여 진단 결정능력을 향상시키는 것도 향후 중요한 연구방향이 될 것으로 예측된다.

참고문헌

1. J. Choi, T. W. Seong, M. Jeun, and K. H. Lee, *Adv. Healthc. Mater.*, 1700796 (2017).
2. J. Choi, M. Jeun, S. Yik, S. Park, J. Choi, D. Lee, H. Shin, H. Kim, I. Cho, S. K. Kim, S. Lee, C. S. Song, and K. H. Lee, *ACS Nano*, **13**, 812 (2019).
3. M. Jeun, H. J. Lee, S. Park, E. Do, J. Choi, Y. Sung, S. Hong, S. Kim, D. Kim, J. Y. Kang, H. Son, J. Joo, E. M. Song, S. W. Hwang, S. H. Park, D. Yang, B. D. Ye, J. Byeon, J. Choe, S. Yang, H. Moinova, S. D. Markowitz, K. H. Lee, and S. Myung, *Adv. Sci.*, 1802115 (2019).