무기물 나노입자를 이용한 혈액-뇌 장벽 투과와 뇌 내 약물 전달

Inorganic Nanoparticles for Blood-Brain Barrier Penetration and Drug Delivery

성주영 · 주진명 | Juyoung Seong · Jinmyoung Joo

Department of Biomedical Engineering, Ulsan National Institute of Science and Technology,
UNIST-gil 50, Ulju-gun, Ulsan 44919, Korea
E-mail: jjoo@unist.ac.kr

1. 서론

알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 뇌졸중 등 3대 노인성 질환의 환자 수는 해마다 증가하고 있고, 이에 대한 사회적 비용 또한 지속적인 증가세를 보이고 있다. 또한, 이러한 노인성 질환의 연령층이 점점 낮아지고 있으며, 뇌종양과 같은 뇌 질환에 의한 사망률 증가는 이에 대한 근원적 치료법의 필요성을 요구하고 있다. 뇌와 관련된 질환은 수술적 방법의 접근성이 용이하지 못하고, 위험성이 따르기 때문에 약물 치료 요법이 주로 활용되는데, 뇌로 약물을 전달하는 방법에는 국소 부위에 대한 직접 주사(direct injection) 외에도 혈관 주사를 통한 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 투과 또는 혈액-뇌척수액 장벽(blood-cerebrospinal fluid barrier) 투과, 그리고 비강투여(nose-to-brain) 등의 방법이 활용되고 있다(그림 1). 직접주사법은 타 전달 방법보다 국소적으로 높은 농도의 약물을 전달할 수 있으나 약물 전달 범위와 수용 능력이 제한된다.[1] 혈액-뇌척수액 장벽 투과법은 약물의 표적 능력이 좋은 편이지만, 약물의 크기 및 친수성/소수성 특징에 큰 영향을 받는다. 비강투여법은 후각 점막을 통한 경로로 약물을 직접 빠르게 뇌로 전달할 수 있는 장점을 가지지만 뇌 내 표적 부위에 도달하는 것에는 다소 한계가 있는 것으로 알려져 있다. 이에 반해, BBB를 투과하는 방법은 혈관을 통해 전신 순환을 거친 약물이 BBB를 통과하는 방법으로, 정맥 주사 또는 구두 복용을 통해 주입된 약물이 전달되므로 가장 환자 친화적이고 편의성이 높은 뇌 내 약물 전달법이다. 하지만 BBB의 해부학적 구조와 생리학적 기능상 대부분의 약물은 BBB 투과 효율이 매우 낮고, 뇌 내 표적 부위에 도달하지 못하기에 약물에 의한 치료 효과가 높지 못하다. 따라서, 뇌 내 약물 전달의 가장 큰 과제는 BBB를 높은 투과율로 전달할 수 있는 약물 전달 기술을 개발하는 것이다.

혈액과 뇌 간의 물질 교환을 선택적으로 조절하고 있는 BBB는 기저막(basement membrane), 미세아교세포(microglia), 주피세포(pericytes), 성상교세포(astrocytes), 내피세포(endothelial cell)를 기반으로 밀착 연접(tight junction)을 형성하고 있다(그림 2). 기저막은 내피세포를 감싸고 보호하고 있고, 미세아교세포는 중추신경계의 면역 반응을 유발하는데 주요 역할을 하며, 주피세포는 혈액 모세혈관의 20% 이상을 차지하면서 기저막의 구성 요소를 생산한다.[2] 이는 BBB의 분화와도 연관이 있으며, 혈관 내피세포는 독성 물질의 유입 방지 및 선택적 운송 기능을 가지는데, 밀착 연접 구조를 형성함으로서 물질 확산을 조절한다. 이와 같이 구성된 BBB는 기능적으로 뇌 내 이온 균형 조절 및 세포 외 독성으로부터 뇌를 보호하는 역할을 하는데, 이 과정은

Author

성주영

2021 강원대학교 생화학과 (학사)
2021-현재 울산과학기술원 바이오메디컬공학과 (석사과정)

주진명

2007 포항공과대학교 화학공학과 (학사)
2012 포항공과대학교 화학공학과 (박사)
2016 UC San Diego (Post-Doc.)
2019-현재 울산과학기술원 바이오메디컬공학과 조교수

뇌를 보호하는 가장 중요한 방어, 면역기전임과 동시에 뇌 내 약물 전달 과정에서 가장 극복해야 하는 난제이기도 하다.

나노입자를 이용한 약물 전달 시스템은 최근 10여 년간 매우 주목받으며 괄목할만한 성과를 내고 있는데, 이는 나노입자의 표면 개질을 통한 세포 표적 기능은 물론, 약물 적재 및 보전 특성을 활용하여 높은 농도의 약물을 표적 기관에 전달할 수 있기 때문이다. 또한, 나노입자를 약물 담지체로 사용함으로써, 약물의 치료 효과는 그대로 유지함과 동시에 혈액 내 각종 효소와 면역 체계로부터 분해 및 손실되는 것을 억제해주는 것도 중요한 장점이 되고 있다. 이 외에도 나노입자는 사용 목적에 따라 다양한 크기와 모양으로 디자인하여 면역 반응을 억제하는 것이 가능하고, 대량 생산을 통한 경제성 확보 가능성도 높이 평가되고 있다. 나노입자를 이용한 약물 전달 시스템 연구는 다양한 질환에 활용되고 있는데, 퇴행성 신경 질환 및 뇌 종양 등의 뇌 관련 질환 치료를 위한 약물 전달체로의 활용성도 많은 연구가 진행되고 있다. 특히, 뇌 질환 관련 약물은 BBB 투과의 어려움으로 인해 임상에서 실패한 사례가 대부분이므로, 기존 약물들의 효용성 증대를 통해 현재 당면한 한계를 근본적으로 극복하고 매우 높은 파급력을 가질 것으로 예상된다. 본고에서는 다양한 형태의 나노입자 중에서, 독특한 물리적, 화학적 특성을 가지는 무기물 나노입자를 활용한 BBB 투과 기술과 약물 전달 시스템 개발 현황에 대해 논의 하고자 한다.

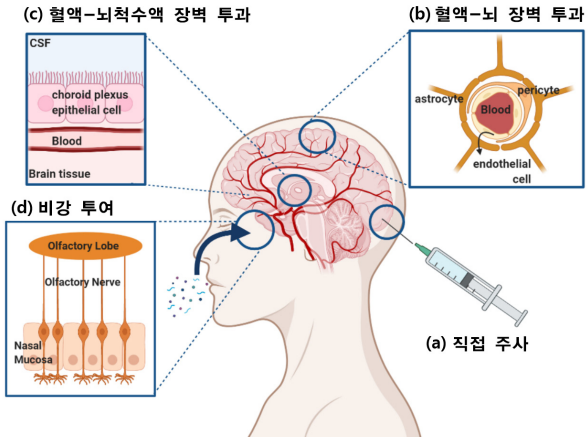

그림 1. 뇌 내 약물 전달 방법: (a) 직접 주사, (b) 혈액-뇌 장벽 투과, (c) 혈액-뇌척수액 장벽 투과, (d) 비강 투여.

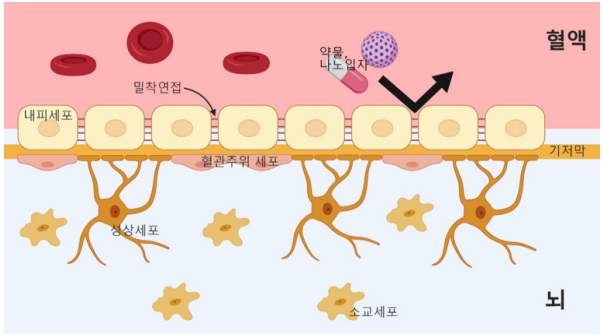

그림 2. 혈액-뇌 장벽 구조 모식도.

2. 본론

2.1 혈액-뇌 장벽(BBB) 투과 방법

BBB를 투과하여 뇌 내에 물질을 전달하는 방법은 일반적으로 수동 확산(passive diffusion), 흡착성 세포 투과(adsorptive transcytosis), 운반체 매개 수송(carrier-mediated transport), 수용체 매개 수송(receptor-mediated transcytosis) 등의 네 가지로 경로로 구분된다. 수동 확산은 세포 간 물질 운반의 주요한 경로로서, ATP와 같은 에너지원 없이 고농도에서 저농도로 물질이 이동하는 경로이며 내피세포를 직접 통과하게 된다.[3] 따라서, 수동 확산은 다른 경로에 비해 분자의 크기, 모양, 수소 결합, 물질의 소수성에 영향을 많이 받는다. 두 번째 경로인 흡착성 세포 투과는 흡수세포작용(pinocytic route)의 한 종류이며, 양이온 분자와 음이온 표면 사이의 정전기적 상호작용(electrostatic interaction)을 사용하는 경로이다.[4] 이 과정에서 표적 분자와 세포막 사이의 정전기적 인력에 의하여 복합체가 형성되고 소낭(vesicle)을 통해 이동하게 된다.[5-6] 이 방법은 다음에 설명할 수용체 매개 수송에 비해 표적 선택성이 낮지만, 더 높은 결합 친화력을 가진다. 하지만 낮은 선택성으로 인해 단백질이나 펩타이드를 무작위적으로 받아들여 뇌 손상을 일으킬 수 있는 잠재적 부작용이 존재하는 경로로 볼 수 있다. 운반체 매개 수송은 전달체(transporter)가 리간드를 인식하여 물질을 세포 내부로 흡수시키는 경로로서, 소낭을 형성하지 않고 내피세포를 통과한다.[7] 주로 낮은 분자량의 물질들을 운반하고, 수동 확산과 비슷하게 ATP와 같은 에너지원이 없어도 농도 구배(concentration gradient)에 따른 수송 방향성을 가진다. 대표적인 예로는 포도당을 운반하는 GLUT1과 L-dopa, gabapentin, melphalan를 운반하는 LAT1이 있다. BBB 투과의 마지막 경로는 수용체 매개 수송으로, 100 nm 보다 큰 분자도 운반할 수 있기 때문에 약물 전달 과정에서 BBB 투과에 활용할 수 있는 가장 중요한 방법이지만 중추신경계를 선택적으로 표적하기는 다소 어려운 것으로 알려져 있다.[8,9] 이 경로는 시간, 기질 농도, 에너지와 같은 외부 조건에 영향을 많이 받는데, 소낭을 형성하여 내피세포를 통과함으로써, 막 투과가 불가능한 약물전달도 가능하게 하고, 수용체의 신호 캐스케이드(cascade)를 활성화시키기에 혈관 장벽의 구조적 변화를 크게 유도할 수 있다.

2.2 나노입자를 이용한 BBB 투과와 뇌 내 약물 전달

나노입자를 이용한 약물 전달 연구가 주목받고 있는 것

은 약물을 나노입자 내부에 봉입함으로서 혈액내 순환 시간 증가와 표적 기관 전달 효율 향상을 기대할 수 있기 때문이다. 약물 전달 운반체로 널리 사용되는 나노입자는 다양한 소재를 기반으로 개발되고 있는데, 고분자, 무기물, 지질 기반의 나노입자가 각각의 장점을 활용하여 효과적인 약물 전달체로서의 가능성을 보이고 있다. 고분자 나노입자는 생체 유래 중합체 또는 덴드리머(dendrimer)와 같은 구조체를 사용하여 제작하며, 구조적 형성 매개변수가 간단하고 생물학적 호환성이 비교적 높다는 장점을 가진다. 이를 통해 다양한 방법으로 입자와 표면 전하 특성을 정밀하게 제어하고 형성하여, 약물의 친수성 또는 소수성 특성에 따라 약물 운반체를 디자인할 수 있다. 무기물 나노입자는 주로 산화철, 실리카, 금 등의 소재로 제작되고 있으며, 다양한 크기와 구조, 기능적 특성을 기반으로 우수한 약물 전달 효과를 보이고 있다. 무기물 나노입자의 가장 큰 장점 중에 하나는 TEM, SEM과 같은 전자현미경으로 관찰이 용이하여, 세포 내부에서의 거동을 면밀하게 분석 할 수 있고, MRI나 초음파 같은 의료 영상기기와 함께 사용되어 전신(whole-body) 수준에서 나노입자와 약물의 전달과정을 분석 할 수 있다는 것이다. 이를 통하여 약물의 전달 경로와 기작에 대한 체계적인 연구가 가능하다. 마지막으로, 지질 기반 나노입자는 리포솜(liposome), 지질, 에멀젼(emulsion) 등의 형태를 가지며 다른 소재에 비해 생체적합성과 범용성 측면에서 장점을 가지고 있어 FDA 승인을 받은 제품이 가장 많으며, 개념이 처음 제안된 것이 1960년대 후반이지만 최근에도 여전히 주목받고 있는 약물 전달체 플랫폼이다. 지질 나노입자는 타 소재에 비해 약물의 적재양이 상대적으로 많다는 장점을 가지지만, 보관 과정이 다소 까다롭고 주의를 요해야 한다는 한계점이 지적되고 있다.

2.2.1 실리카 나노입자(Silica Nanoparticle)

실리카는 무기물 나노입자 중에서 약물 전달체로 가장 많이 활용되는 소재 중에 하나로서, 유전자 치료 또는 저분자 화합물 전달에 매우 성공적인 연구 성과가 많이 보고되고 있다. 소재 차원에서는 실리콘 고유의 특성으로 인해 생체 내에서 독성이 적고, 생체적합성이 우수한 것으로 알려져 있으며, 생체 환경에서 비교적 높은 안정성을 가지기에, 표적기관에 도달하기 전에 약물이 손실되거나 효소 반응에 의해 분해되지 않도록 보호할 수 있다.[10] 또한, 다공성 실리카 나노입자(mesoporous silica nanoparticle, MSN)는 합성 과정에서 다양한 계면활성제를 사용함으로 표면의 기공 크기 및 기공율, 나노 입자 크기 조절이 용이하고(그림 4a-c), 이에 따라 약물의 방출 속도 조절이 가능하다. 특히, 다른 소재의 나노입자에 비해 높은 기공율과 표면적을 가지기에, 우수한 약물 봉입 효율을 보이며, 표적 기관에서의 약물 방출 유도 과정을 통해 국소적으로 높은 농도의 약물 전달이 가능하다(그림 4d-g). 따라서, 투여되는 약물의 복용량을 줄이고, 부작용과 만성합병증을 예방할 수 있다. 우수한 좋은 약물 적재 효능(loading efficiency) 외에도, 펩타이드 부착, 전하 조절 등과 같은 표면 화학 특성 개질을 통해, 생체 내에서 표적 세포에 대한 전달 효율 향상 및 생체 분자 검출 등 진단과 치료가 동시에 가능한 테라노스틱 플랫폼으로 활용도 가능한 것으로 알려져 있다.[12] 이러한 장점들을 기반으로, 체내 다양한 기관에 표적 약물 전달하는 연구가 보고되고 있으며, 질환에 따라 다양한 약물의 봉입과 표적 전달, 방출 과정에 대한 연구가 깊이 있게 진행되고 있다.[13,14]

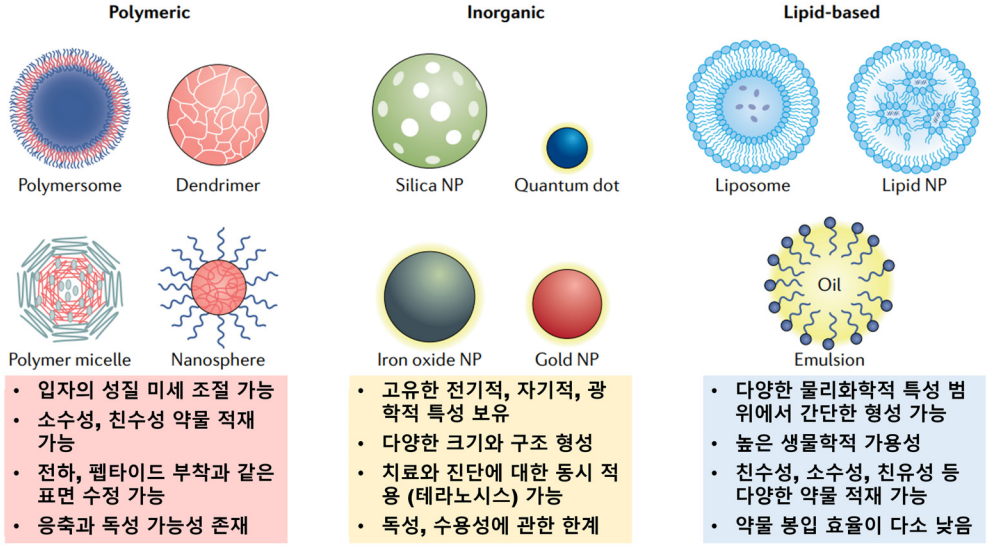

그림 3. 소재에 따른 나노입자 분류 및 주요 특성(고분자(polymeric), 무기물(inorganic), 지질기반(lipid-based)).

뇌 내 약물 전달을 위한 연구에서는 나노입자 표면에 arginine-glycine-aspartic acid(RGD) 펩타이드 또는 트렌스 페린, 엽산 등의 화합물을 고정화하여 뇌 표적 효율을 높이는 연구가 보고 되고 있다. cRGD 표면 결합된 실리카 나노입자는 교모세포종과 같은 뇌종양세포의 표면에 많이 발현되어 있는 인테그린 수용체인 $\alpha_V\beta_3$와 결합하여 BBB를 투과하여 교모세포안에 들어갈 수 있는 것으로 알려져 있으며, 세포 내에 들어간 나노입자에서 방출된 doxorubicin에 의한 활성 산소(ROS) 농도 증가를 통해 교모세포종의 세포 사멸을 유도하는 항암 작용을 일으킨다. 이때, 나노입자의 크기에 따라 세포 내에 들어가는 양이 달라지기 때문에, 여러가지 크기로 쉽게 조절 가능한 다공성 실리카 나노입자는 매우 이상적인 뇌 내 약물 전달 플랫폼으로 각광받고 있다(그림 5).[15] 이외에도, 교모세포종 내의 미토콘드리아 기능 장애를 유발하는 유기 셀레늄 합성물을 전달하여 활성 산소 증가를 통한 p53 및 MAPs pathway를 활성화하여 세포 사멸을 유도한 연구도 보고되고 있다.[16] 이와 같은 우수한 기능성에도 불구하고, 실리카 나노입자의 생체 내 분포 및 제거/방출 기작에 대한 이해가 부족한 부분이 아직 많은 것으로 알려져 있고, 적혈구와의 반응으로 인해 용혈작용을 일으킬 수 있다는 문제점은 해결해야 할 과제이다.

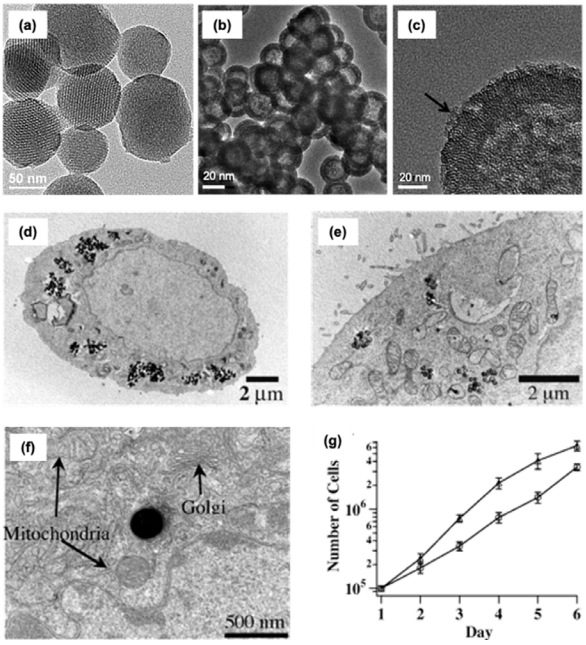

그림 4. (a-c) 다공성 실리카 나노입자의 기공구조, (d-f) 세포 내부에 유입된 나노입자에 대한 TEM 분석, (g) 나노입자 노출 환경에서의 세포 증식 결과 비교 결과, 특별한 독성이 없음을 확인할 수 있음.[11]

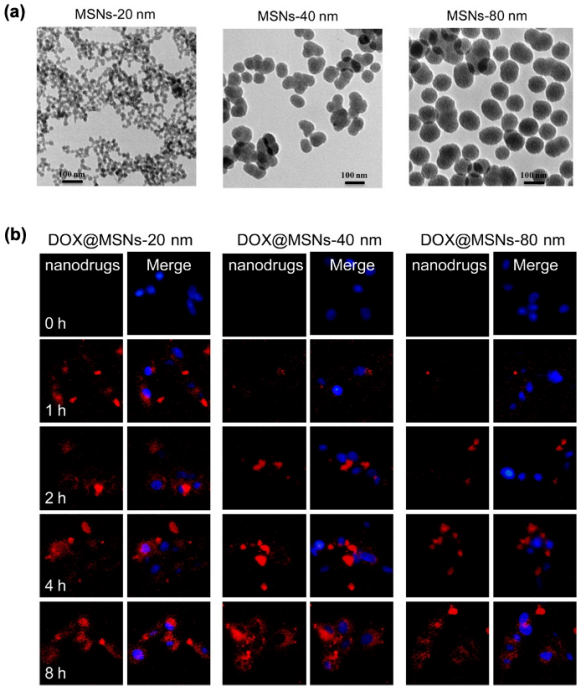

그림 5. (a) 다양한 크기의 다공성 실리카 나노입자에 대한 TEM 분석 결과 및 (b) 세포 유입 정도 비교.[15]

2.2.2 실리콘 나노입자(Silicon Nanoparticle)

다공성 실리콘 나노입자(porous silicon nanoparticle, PSiNP)는 MSN과 비슷하게 실리콘 기반으로 제작되지만, 실리콘 산화물이 아닌 결정질 실리콘으로 구성되어 있으며, 주로 전기화학적 에칭 공정을 통해 제작된다. 따라서 계면 활성제가 아닌, 전해질의 종류나 전류의 세기 등의 조건에 따라 다양한 구조의 기공과 기공율로 조절이 가능하다(그림 6a-c). 기공의 구조는 일반적으로 수직방향으로 정렬되어 있고, 기공 크기가 MSN에 비해 넓은 범위로 조절이 가능

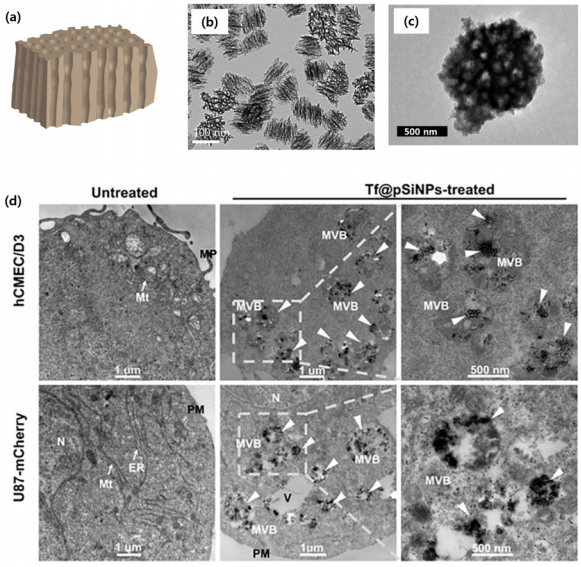

그림 6. (a-c) 다공성 실리콘 나노입자 모식도 및 전기화학적 에칭 공정을 통해 제작된 나노입자의 TEM 사진,[19] (d) Tf@PSiNP의 세포 내 표저 및 유입 과정 모니터링 결과.[20]

하기 때문에 크기가 큰 약물도 높은 적재량을 가질 수 있다. 또한, 상대적으로 안정한 화합물인 실리콘 산화물에 비해, 이온화 과정이 빠르고 생분해성이 우수하기 때문에 체내에서 무독성, 조기 배출이 가능한 특성을 지니고 있다.[17] 특히, 결정질 실리콘의 반도체적 구조에 의해 독특한 광학적 특성을 지니고 있기 때문에, 별도의 형광체 추가 결합 없이도 생체 내에서의 거동을 비침습적 영상 모니터링 할 수 있는 장점을 가진다.[18] 이러한 장점을 바탕으로 다양한 약물 전달체로 활용되고 있는데, 뇌 내 약물 전달을 위해서는 트렌스페린(transferrin)을 표면에 부착한 Tf@PSiNP를 이용하여 교모세포종에 많이 발현된 트렌스페린 수용체와의 결합을 통한 표적 기능으로 BBB를 투과하여 약물을 전달 할 수 있는 것으로 보고되고 있다(그림 6d).[20] 이를 통해 약물(doxorubicin)만 투여했을 때보다 더 많은 양을 교모세포종에 축적할 수 있으며, 낮은 pH를 갖는 교모세포종에 특이적으로 약물 방출을 하기 때문에, off-target 효과에 의해 다른 기관에서 유도될 수 있는 부작용을 줄일 수 있다. Doxorubicin 외에도, 단백질, 효소, 유전자와 같은 유기체를 효과적으로 전달하는 연구도 보고되고 있으며, 실리콘 표면은 다양한 생체 분자를 결합하기에 용이한 다양한 화학 반응이 알려져 있기에 표적 펩타이드 또는 생체 신호인자들을 부착한 연구에서 괄목할 만한 성과들을 보이고 있다. 이러한 표면 개질 용이성은 다공성 실리콘 나노 입자가 표적기관에 특이적으로 전달될 수 있도록 돕거나, 나노 입자의 혈액내 순환시간을 연장하는 역할을 하고 있다. 최근, RVG 펩타이드가 고정화된 다공성 실리콘 나노 입자를 이용하여 외상성 뇌송상 모델에서 아세틸콜린 수용체를 표적하여 신경세포에 침투하여 치료 효과를 보이는 연구가 보고된 바 있으며, 화합 약물 뿐만 아니라 siRNA와 같은 유전자 치료제도 효과적으로 전달 할 수 있음을 보였다.[21] 다공성 실리콘 나노입자는 다른 무기물 나노입자들에 비해 단기간에 많은 양의 약물을 봉입하고 방출시킬 수 있으므로, 뇌 내 표적 약물 전달 기술에 있어 전도 유망한 소재로 평가되고 있다.

2.2.3 금 나노입자(Gold Nanoparticle)

금은 무기물 중에 가장 다양한 모양(구형, 막대형, 별 모양 등)의 나노입자를 제작 할 수 있는 소재로 알려져 있으며, 크기 또한 넓은 범위에서 쉽게 조절 할 수 있다. 금 나노입자는 일반적으로 빛에 의한 손상(photobleaching)이 없고, 세포와의 반응성 및 독성 작용이 거의 없어, 진단과 치료, 바이오이미징 등의 분야에 다양하게 활용되고 있다.[22] 또한, 표면에 항체나 펩타이드 등 여러가지 생체 분자를 비교적 쉽고 안정적으로 고정화 할 수 있는 화학 결합 기술이 알려져 있어, 암 또는 감염 질환을 표적 치료하는 약물 전달체로 많이 사용되고 있다. 뇌 내 약물 전달 분야에서는 뇌종양치료를 위해 교모세포종 표면에 다량 존재하는 EGFR(epidermal growth factor receptor)과 결합 가능한 EGF(epidermal growth factor)와 결합한 금 나노입자에 광역학치료(photodynamic therapy)가 가능한 활성물질 Pc4를 흡착하여 우수한 전달 효과 및 치료 효율을 보인 연구가 보고되었다. 이 과정에서 금 나노입자의 우수한 생체적합성과 긴 혈액 내 순환시간 및 EGF에 의한 표적 효과로 인해 다른 장기에 미치는 부작용을 최소화 할 수 있다. 금 나노입자 표면에 혈액 내 단백질이 비특이적으로 응집되어 표적 효율을 낮추는 것을 억제하기 위해 PEG(polyethylene glycol)를 부착할 수 있고, 이에 따라 교모세포종 및 뇌종양혈관-뇌 장벽 투과 효과가 향상됨을 보인다. 이외에도, 금 나노입자 내부의 자유 전자 이동성으로 인해, 빛에 의한 진동 과정을 열로 방출하여 표적 세포를 치료하는 광열치료(photothermal therapy)로의 활용도 가능하다. 또한, 이러한 원리를 활용하여 초음파나 적외선을 조사를 통한 진동 유발 과정을 통해 세포막에 인위적 균열을 유발하여 세포 내부로 약물이 전달되는 효과를 극대화하는 것도 가능한 것으로 알려져 있다.[23]

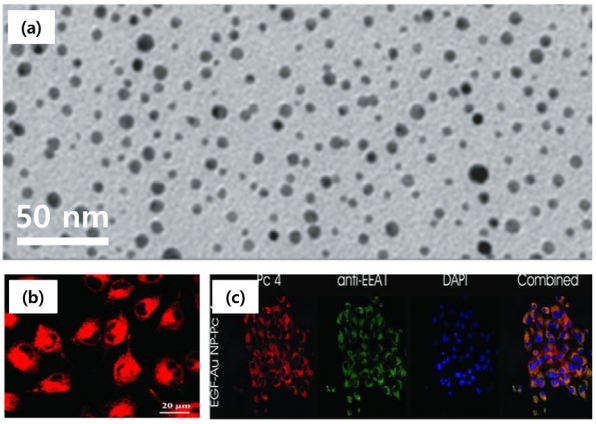

그림 7. (a) 금 나노입자의 TEM 분석 사진, (b,c) 신경 교종세포에 표적된 금 나노입자에 대한 형광 현미경 사진.[24]

2.2.4 산화철 나노입자(Iron Oxide Nanoparticle)

산화철은 비교적 독성이 적고, 표면 처리가 용이하기 때문에 표적 기관 결합 능력을 조절 할 수 있어 무기물 나노 입자 중에서 가장 많은 FDA 승인을 받고 안정성이 입증된 소재이다. 특히, 철 이온은 인체 내에서 다양한 대사 과정에 참여하며, 지속적인 처리와 배출이 가능하기에 조직 내의 불필요한 축적을 방지할 수 있다. 산화철 나노입자 중에 결정(crystal) 크기가 30 nm 이하인 경우, 초상자성(superparamagnetic) 특성을 가지는데, 이로인해 외부 자기장 인가에 따라 체내에서 산화철 나노입자의 거동을 조종하는 것이 가능하여 표적 조직에 높은 전달율을 이끌 수 있고, MRI 조영제로도 활용이 가능하다. 산화철 나노입자의 철

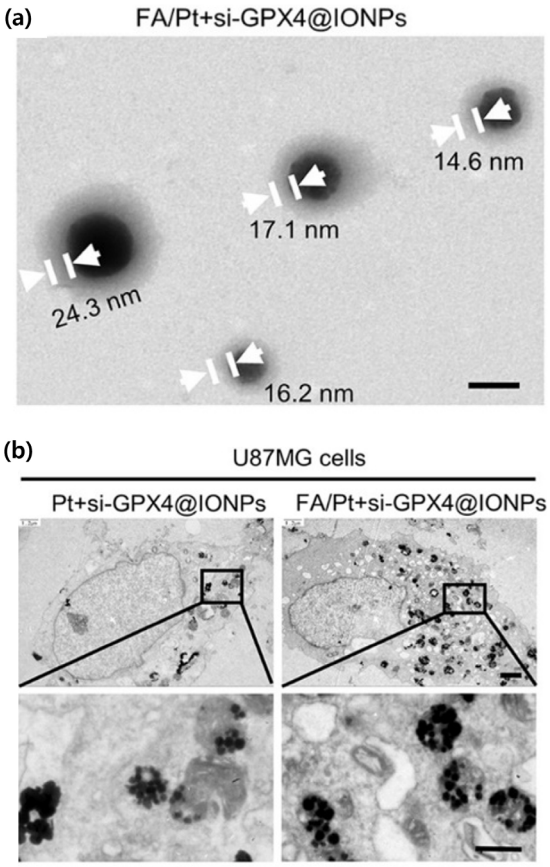

그림 8. (a) cisplatin과 siRNA가 봉입된 산화철 나노입자 TEM 사진 (scale bar: 80 nm), (b) 교모세포종 (U87MG) 내부에 유입된 나노입자 (scale bar: (위) 1.2 μm, (아래) 0.6 μm).[25]

성분은 생체 내에서 페로토시스(ferroptosis)를 유발하여 항암 효율을 지니기도 하는데, 최근 연구 결과에 따르면, 엽산(folate) 기능화된 산화철 나노입자에 cisplatin과 siRNA를 함께 담지하여 뇌 종양 치료 가능성을 보이기도 하였다.[25] 이 연구에서 산화철 나노입자는 교모세포종 특이적 유입과 체내 미세 환경에서의 pH 변화에 감응하여 glutathione peroxidase 4 (GPX4)의 발현을 억제하는 siGPX와 cisplatin 방출을 통해, 페로토시스를 유발하고, cisplatin이 미토콘드리아 DNA에 손상을 입혀 세포사멸(apoptosis)를 유도한다. 이 외에도, 산화철 나노입자의 철 이온은 펜톤 반응(fenton reaction)을 통한 페로토시스 과정을 통해 교모세포종의 사멸과 항암 작용을 이끌 수 있는 것으로 알려져 있다.

이와 같이 산화철 나노입자는 생체친화성이 높은 소재로 다양한 의학적 활용이 기대되고 있으며, BBB 투과 과정을 MRI 등의 영상적 분석을 통해 확인 가능하다는 장점이 있어 차세대 약물 전달체로 크게 각광받고 있다. 다만, 생체 내에서의 뭉침(aggregation) 현상을 억제하기 위한 표면 화학 개질에도 불구하고, 일정 크기 이상으로 클러스터를 형성하여 BBB 투과 효율 감소 및 세포 내 부작용 가능성도 보고되고 있어, 이에 대한 보완이 필요하다.

2.3 BBB 투과율 향상을 위한 나노입자의 화학적 기능화

앞에서 제시한 무기물 나노입자들의 가장 큰 장점은 합성 후에도 다양한 표면 처리가 가능하다는 것이다. 이러한 장점을 사용하여 나노입자에 특정 생체분자 또는 기능성 화합물을 부착한다면 혈액-뇌 장벽 투과율을 더욱 향상시킬 수 있다. 표면 기능화에 사용되는 화합물은 다양한 기작으로 BBB 투과율을 높이는 것으로 알려져 있는데, 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 또는 펩타이드로 구성된 압타머(aptamer)의 경우에는 세포 표면의 수용체와의 상호작용을 통해 세포 내 유입을 쉽게 유도 할 수 있다.[26] 또한, 표적 분자의 기능 억제나 활성화를 조절에 활용 될 수도 있으므로, BBB에 과발현되어 있는 수용체와 나노입자의 결합 친화력 향상을 통해 BBB 투과성을 증가시킬 수 있다. 또 다른 방법으로는 만니톨(mannitol)과 같이 독성이 없고 침투 속도가 느린 화합물을 활용하여 내피세포 주변의 삼투압을 높임으로써 나노입자의 BBB 투과율을 높이는 것이다. 국소적으로 삼투압이 높아짐에 따라, BBB의 내피세포는 물을 방출하여 수축하고 이 과정에서 내피세포를 연결하는 밀착 연접이 확장되면서 접합부 사이의 누출 공간을 통해 소낭 형태로 나노입자가 투과 할 수 있게 된다. 순간적인 삼투압 상승 반응 이후에는 올레산(oleic acid)과 리소인산(lysophosphatidic acid) 등을 사용하여 밀착 연접을 원래 상태로 복원할 수 있다.[27,28] 하지만 이러한 방법은 BBB의 구조적 변화를 인위적으로 일으키는 방법이기 때문에 혈관이나 세포에 손상을 줄 수 있다는 점을 고려해야 한다. 마지막으로, 지질 이중층으로 구성된 BBB의 기저막(basement membrane)에 대한 물리적인 변형을 일으키는 방법이 있는데, 나노입자 내부에 DMSO, 에탄올, SDS와 같은 계면활성제를 담지했다가 BBB에서 선택적으로 방출시키면 계면활성제가 지질 이중층을 녹여 BBB의 기저막에 작은 기공을 형성하여 나노입자의 투과율을 향상 시킬 수 있다. 이 경우, 뇌 내 특정 영역에서만 나노 입자의 계면활성제 방출을 유도함으로써 타 조직에서의 과 유입은 억제할 수 있으므로 부작용도 감소시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 기저막에 틈을 만드는 이 방법은 다른 방법들과 다르게, 면역 보조제도 유입 가능한 경로이므로 내생항체(endogenous antibody)가 BBB 내로 들어가 면역 반응을 일으킬 수 있으며, 나노입자 외에도 다양한 치료제 약물의 전달을 통한 통합 치료도 가능하다.[29-32]

2.4 BBB 투과 향상을 위한 물리적 방법

앞서 제시한 화학적 방법과 다르게 무기물 나노입자가 가지는 고유한 특성과 외부 자극을 활용한 BBB 투과 방법들도 보고 되고 있다. 이 방법은 집속 초음파(focused ultrasound, FUS), 자기장, 적외선(IR) 레이저를 통한 에너

지를 받고, 이를 열 또는 진동 에너지로 전환하는 특성을 사용한 방법이다. 즉, 나노입자가 생성한 열과 진동 에너지로 혈액-뇌 장벽을 물리적으로 투과하여 약물 전달력을 높이는 방법이다. 앞서 언급한 산화철 나노입자는 집속 초음파를 이용한 자극을 통해, 혈관 내에서 미세거품(microbubble)과 결합하여 진동을 발생시킴으로서 BBB의 순간적 구조 붕괴를 유발하여 투과율을 높일 수 있다.[33] 또한, 이때 생성된 진동 에너지는 추가적으로 열 에너지로 변환되어 2차적인 BBB 손상을 유도하여 물질의 투과성을 증가시킨다. 하지만 이 과정에서 단백질과 DNA 변성 및 인접한 뇌 조직 손상의 위험성이 따르는 단점도 존재한다. 이 외에도, 집속 초음파의 에너지 손실과 조사 부위의 출혈도 고려해야할 사항이지만 최근에는 정교한 조절이 가능한 기술이 개발됨에 따라 국소 부위에만 선택적, 비침습적 자극이 가능해졌다. 또한, 물리적 투과 효율 증대를 위해 미세거품을 발생시킬 수 있는 화합물이 탑재된 나노입자를 함께 사용한다면, 약물의 BBB 투과에 더욱 효과적일 것으로 기대되고 있다. 산화철 나노입자는 외부 자기장에도 민감하게 반응하여 열(40-44 ℃)을 발생시킴으로써, BBB 투과 효율을 향상 시킬 수 있는 것으로 알려져있다.[34] 무선 주파수 조정을 통해 국소 부위에만 선택적으로 열을 발생시킬 수 있는 기술이 보고되고 있으며, BBB 외에 인접 내피세포와 주변 밀착 연접에 영향을 주지 않고 투과 할 수 있으므로 부작용이 적은 편이다. 하지만 열에 의한 스트레스가 중추신경계에 독성을 미치고 부종을 일으킬 수도 있다는 사례가 보고되고 있음에 따라 더욱 안전한 활용법 개발이 요구되고 있다. 적외선(IR) 레이저를 조사하는 방법 역시 위의 두 방법과 마찬가지로 뇌 내 해당 부위에 열을 발생시켜 뇌의 피질의 확산을 유발하여 나노입자의 BBB 투과를 증가시키는 방법이다. 레이저의 국부 조사를 통해 BBB의 온도를 순간적으로 약 80 ℃까지 상승시킬 수 있으며, 이를 통해 나노입자가 투과할 수 있도록 유도한다.[35] 이 방법 또한 국소적으로 원하는 영역에서 적외선 조사 시간에 따라 온도 조절이 가능하며, 비침습적 방법이기 때문에 부작용이 적은 편이다. 특히, 적외선 감응에 따라 열 에너지 방출이 높은 무기물 나노입자의 경우에는 더욱 활용성이 높다. 하지만, 뇌 내 국소부위 열 발생으로 인한 주변 신경세포 영향에 대한 연구가 아직 부족한 편이므로, 이에 대한 깊이 있는 연구와 부작용 가능성에 대한 연구가 추가적으로 활발하게 이루어지고 있다.

3. 결론

지금까지 살펴본 바와 같이 무기물 나노입자를 이용한 BBB 투과와 약물 전달은 타 약물전달 기술에 비해 여러가지 장점이 있다. 우선, 다양한 기능성 나노입자를 활용하여 BBB 투과율을 높일 수 있는 전략이 풍부하며, 국소적으로 직접 뇌에 약물을 주입하는 것이 비해 편의성과 안전성이 높다. 또한, 무기물 나노입자는 대량 생산을 통한 경제성 확보와 보관, 이동에 대한 용이성도 있기에 향후 중개 의학 플랫폼으로서의 활용 가치가 매우 높다. 무엇보다도, 나노입자 표면에 다양한 생체화합물 기능화가 가능하기 때문에 표적 전달 효율이 높고 약물의 방출 시간과 양을 조절 할 수 있다는 장점을 가진다. 물론, 이와 같은 장점에도 불구하고, 다양한 나노입자의 크기, 모양, 표면 전하 등에 따른 체내 거동에 대한 완벽한 이해가 되지 않은 점이 아직 극복해야 할 한계로 지적되고 있으며, 뇌 내 약물 전달 효율 향상을 위해 BBB 투과 외에도 혈관 순환 시간을 증가시키는 전략에 대한 필요성이 대두되고 있다. 특히, 인위적으로 합성된 무기물 나노입자가 생체 시스템에 노출될 때, 혈액 내에 존재하는 여러 생체 분자에 의한 단백질 코로나(protein corona) 형성에 대한 이해와 이로 인한 표적 전달 효율 감소를 해결할 방안에 대한 연구가 요구되고 있다. 현재까지 FDA 승인을 받은 무기물 나노입자 기반 약물전달 기술은 매우 소수에 불과하지만, 고유의 기능성에서 기인하는 확장성과 범용적 활용 가능성으로 인해, 무기물 나노입자의 뇌 내 약물 전달 기술은 앞으로도 크게 각광받으며 연구될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. M. Nowak, M. E. Helgeson, and S. Mitragotri, *Adv. Therap.*, **3**, 1900073 (2020).
2. V. Agrahari, *Neural Regen. Res.*, **12**, 197 (2017).
3. X. Zhou, Q. R. Smith, and X. Liu, *WIREs: Nanomed. Nanobiotechnol.*, e1695 (2021).
4. M. Azarmi, H. Maleki, N. Nikkam, and H. Malekinejad, *Int. J. Pharm.*, **586**, 119582 (2020).
5. S. Neves-Coelho, R. P. Eleutério, F. J. Enguita, V. Neves, and M. A. Castanho, *Molecules*, **22**, 1753 (2017).
6. I. Martín, M. Teixidó, and E. Giralt, *ChemBioChem*, **12**, 896 (2011).
7. S. Ohtsuki and T. Terasaki, *Pharm. Res.*, **24**, 1745 (2007).
8. J. Lalani, Y. Raichandani, R. Mathur, M. Lalan, K. Chutani, A. K. Mishra, and A. Misra, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **8**, 918 (2012).
9. J. K. Ramge, P. Petrov, S. Hamm, S. Gelperina, and R. Engelhardt, *Pharm. Res.*, **20**, 416 (2003).
10. J. L. Vivero-Escoto, I. I. Slowing, B. G. Trewyn, and V. S. Y. Lin, *Small*, **6**, 1952 (2010).
11. D. R. Radu, C. Y. Lai, K. Jeftinija, E. W. Rowe, S. Jeftinija, and V. S. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13216 (2004).
12. X. Ma, Y. Zhao, K. W. Ng, and Y. Zhao, *Chem. A: Eur. J.*, **19**, 15593 (2013).
13. C. Bharti, U. Nagaich, A. K. Pal, and N. Gulati, *Int. J. Pharm.*

Investig., **5**, 124 (2015).
14. J. Zhang, Z.-F. Yuan, Y. Wang, W.-H. Chen, G.-F. Luo, S.-X. Cheng, R.-X. Zhuo, and X.-Z. Zhang, *J. Ame. Chem. Soc.*, **135**, 5068 (2013).
15. J. B. Mo, L. Z. He, B. Ma, T. F. Chen, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 6811 (2016).
16. Y. You, L. Yang, L. He, and T. Chen, *J. Mater. Chem. B*, **4**, 5980 (2016).
17. E. J. Anglin, L. Cheng, W. R. Freeman, and M. J. Sailor, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1266 (2008).
18. J. Joo, X. Y. Liu, V. R. Kotamraju, E. Ruoslahti, Y. Nam, and M. J. Sailor, *ACS Nano*, **9**, 6233 (2015).
19. Y. S. Jin, D. Kim, H. Roh, S. Kim, S. Hussain, J. Y. Kang, C. G. Pack, J. K. Kim, S. J. Myung, E. Ruoslahti, M. J. Sailor, S. C. Kim, and J. Joo, *Adv. Mater.*, **30**, e1802878 (2018).
20. M. H. Luo, G. Lewik, J. C. Ratcliffe, C. H. J. Choi, E. Makila, W. Y. Tong, and N. H. Voelcker, *ACS Appl. Mater. Interfacers*, **11**, 33637 (2019).
21. J. Joo, E. J. Kwon, J. Kang, M. Skalak, E. J. Anglin, A. P. Mann, E. Ruoslahti, S. N. Bhatia, and M. J. Sailor, *Nanoscale Horizons*, **1**, 407 (2016).
22. W. Yang, H. Liang, S. Ma, D. Wang, and J. Huang, *Sustain. Mater. Technol.*, **22**, e00109 (2019).
23. A. G. Skirtach, A. Munoz Javier, O. Kreft, K. Köhler, A. Piera Alberola, H. Möhwald, W. J. Parak, and G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4612 (2006).
24. Y. Cheng, J. D. Meyers, R. S. Agnes, T. L. Doane, M. E. Kenney, A. M. Broome, C. Burda, and J. P. Basilion, *Small*, **7**, 2301 (2011).
25. Y. L. Zhang, X. Fu, J. S. Jia, T. Wikerholmen, K. Y. Xi, Y. Kong, J. P. Wang, H. J. Chen, Y. Ma, Z. W. Li, C. W. Wang, Q. C. Qi, F. Thorsen, J. Wang, J. W. Cui, X. G. Li, and S. L. Ni, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 43408 (2020).
26. X. Li, Y. Yang, H. Zhao, T. Zhu, Z. Yang, H. Xu, Y. Fu, F. Lin, X. Pan, L. Li, C. Cui, M. Hong, L. Yang, K. K. Wang, and W. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 3862 (2020).
27. N. H. On, S. Savant, M. Toews, and D. W. Miller, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **33**, 1944 (2013).
28. A. L. Betz, *Brain Res.*, **550**, 257 (1991).
29. A. G. Rabchevsky, J.-D. Degos, P. A. Dreyfus, *Brain Res.*, **832**, 84 (1999).
30. A. Saija, P. Princi, D. Trombetta, M. Lanza, and A. De Pasquale, *Exp. Brain Res.*, **115**, 546 (1997).
31. J. P. Hanig, J. M. Morrison Jr, and S. Krop, *Eur. J. Pharmacol.*, **18**, 79 (1972).
32. R. D. Broadwell, M. Salcman, and R. S. Kaplan, *Science*, **217**, 164 (1982).
33. J. O. Szablowski, A. Lee-Gosselin, B. Lue, D. Malounda, and M. G. Shapiro, *Nat. Biomed. Eng.*, **2**, 475 (2018).
34. J. Kreuter, R. N. Alyautdin, D. A. Kharkevich, and A. A. Ivanov, *Brain Res.*, **674**, 171 (1995).
35. P. Schlett, S. Mottaghi, O. Buchholz, and U. G. Hofmann, *Curr. Dir. Biomed. Engi.*, **5**, 211 (2019).