

산학연 연구실 소개(3)

한양대학교 기초과학융합연구소

(Research Institute for Convergence of Basic Science, Hanyang University)

주소: 서울시 성동구 왕십리로 222 자연과학대학 (우: 04763)

전화: 02-2220-1705

E-mail: dsohn@hanyang.ac.kr, Homepage: <http://ricbs.hanyang.ac.kr>



연구책임자 | 손대원 교수
한양대학교 화학과

1. 연구실 소개

기초과학융합연구소(Research Institute for Convergence of Basic Science, RICBS)는 한양대학교 자연과학대학에 소속된 수학과(응용통계학과)/물리학과/화학과/생명과학과의 융합연구를 지향하고 21세기 과학기술의 급격한 변화, 특히 나노 기술(NT), 정보통신 기술(IT), 바이오 기술(BT), 환경 기술(ET)의 융합(컨버전스, convergence) 요구에 신속히 부응하며, 기초과학 기반의 원천기술을 효과적으로 선점하기 위해 2010년 설립되었다. 현재 기초과학 융합연구를 기반으로 첨단 4차 산업혁명 시대 대응 차세대 U-healthcare 연구 특성화, 차세대 유세포분석 특성화, 4차 산업혁명 대비 전문 미래인재 양성, 산학연 네트워크 구축, 연구소 기반 국제협력 등에 초점을 두어 운영을 하고 있다. 특히, 기초과학융합연구소는 2020년 이공분야 대학중점연구소로 지정되었으며, “의료진단을 위한 빅데이터 기반 분광분석” 연구 과제를 수행하고 있다.

진단용 시료들은 수십 가지 이상 다른 종류의 세포들로 구성되어 있는 heterogeneous mixture이며, 예를 들어, 같은 종류의 세포의 경우에도 그 주변 환경이나 세포의 성장단계에 따라 서로 상이한 반응 양상을 보이는 경우가 많다. 따라서 임상 시료의 heterogeneity에 대한 정보를 얻을 수 있는 다차원적인 분광 분석 방법 개발은 시료의 평균적인 특징만을 측정하는 기존의 방법을 크게 개선할 수 있다.

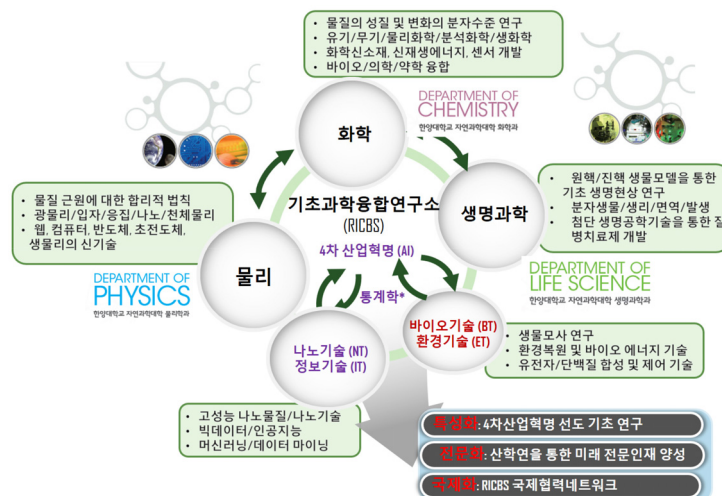


그림 1. 한양대학교 기초과학융합연구소 분야 및 상호 연계도.

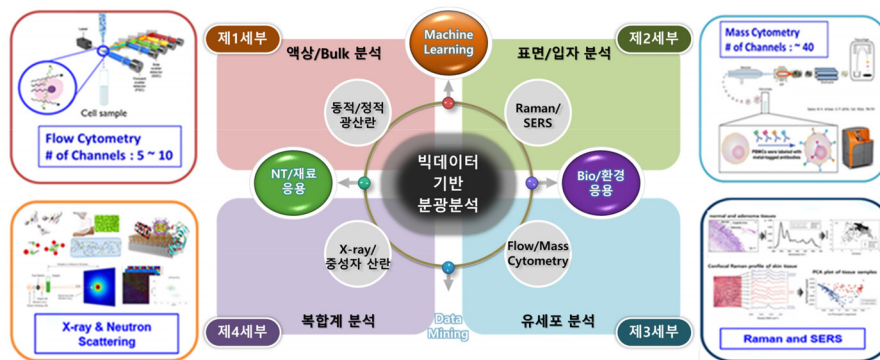


그림 2. 의료 진단을 위한 빅데이터 기반 분광분석 연구팀 구성.

본 연구소의 의료진단을 위한 빅데이터 기반 분광분석 연구는 수학(통계)/물리/화학/생명과학의 융합을 통하여, 주요 질병(예: 뇌졸중, 패혈증, 혈액암, 당뇨병 등)의 조기 진단에 활용될 수 있는 multi-modal, multi-omics cytometry 기반의 멀티레벨 질환진단모델을 제공하는 것을 목표로, 4차 산업혁명 기반의 연구력 향상과 인재양성을 도모하고 있다.

이를 위해, 물리화학, 분석화학, 고분자화학, 생명과학, 의학, 통계학, 물리학 분야의 전문가를 중심으로 4개의 세부 과제를 구성하고 빅데이터 기반 분석을 매개로 하여 세부 과제별 유기적인 연결을 통해 과제를 수행하고 있다. 데이터 정보 기술과 나노 입자 분석 기술의 융합을 통해, 기존에 관찰이 어려웠던 데이터 수집과 질환 관련 인자를 추출하여, 혁신적인 진단 기술 개발의 원천기술을 마련하는 전략을 추진하고 있다. 또한 연구력 향상을 위한 국제교류와 산학협력을 꾸준히 확대 운영하고 있다.

2. 주요연구분야

2.1. Flow Cytometry 원천기술 개발 및 실용성 증대

진단을 위한 flow cytometry는 질환과 관련된 DNA를 인지할 수 있는 항체를 bead particle에 화학적으로 결합시켜 활용된다. 또한 mass cytometry와 같이 특정 금속을 항체에 붙는 염료로써 사용하는 경우, 적합한 bead 선택은 더욱 중

요하다. Bead와 항체 사이의 상호작용은 검출 세기와 정확도에 큰 영향을 미치므로, 항체 및 염료의 종류에 따라 최적화된 bead를 도입하는 것이 flow cytometry의 실용성을 증대하는 데 필수적이다. 본 연구진은 화학적 특성, 모폴로지, 표면 특성 조절 등을 통해 다양한 bead를 개발하고 항체와의 상호작용을 조사함으로써, flow cytometry 분석의 적용 및 진단 시스템 개발을 추진하고 있다.

실리카나 polystyrene 등 입자를 활용하여 모양(구형, 판상형, 실린더형)과 크기(0.1-10 μm)를 다양하게 합성하고, 이를 박테리아와 인간 혈액 세포에 대한 모델로 적용하는 연구를 수행하고 있다. 또한 란타넘족 원소(La, Eu, Nd)가 표지된 bead 개발을 통해, mass cytometry에서의 검출 능력 향상과 보다 정확한 정량적 정보의 획득할 수 있는 기술로 활용하고자 한다.

입자에 대한 flow cytometry 측정 개선 연구도 동시에 수행하고 있다. Flow cytometry 측정은 레이저가 한 번에 한 개의 입자를 검출할 경우 가장 이상적이지만, 입자가 주입될 때, 대부분 불규칙하게 주입된다. 이렇게 여러 개의 입자가 함께 검출되면, 여러 입자가 동시에 레이저에 의해 excite되어 부가적인 signal이 생길 수 있다. 이를 방지하기 위해 acoustic focusing system을 적용하고 있다. 입자가 지날 때 acoustic field를 사용하여 세포를 정렬하여 순서대로 레이저에 검출 되도록 하는 것이다. 이는 기존 hydrodynamic focusing 방법에 비해 sheath fluid의 사용량을 줄일 뿐만 아니라 세포가 지나는 속도를 조절할 수 있게 하며, 분해능 향상 등 개선된 측정 기술로 제안된다.

2.2. Omics 및 Mass Cytometry 데이터분석 원천기술 개발 및 질병진단 기술 개발

혈액, 혈장과 같은 생물학적 체액 내 바이오 콜로이드 입자들과 혈구, 엑소좀에는 생물학적 정보인 다양한 DNA, RNA, protein들이 함께 존재하는 것으로 알려져 있다. 특히 혈액 속에는 질병 조직 세포에서 유래된 circulating cell-free



그림 3. Flow cytometry용 입자 제작 및 반응 메커니즘.

DNA 조각들이 미량 존재하고 있어, 이를 효율적으로 증폭하고, 감지할 수 있는 기술을 개발하면, 앞으로 혈액암, 감염성 질환 및 유전병 등을 진단하는데 있어서 획기적인 전환점이 될 것으로 기대된다.

특히 단핵혈구(peripheral blood mononucleic cell) 중에는 innate immune 관련 세포(monocyte, macrophage, NK cells 등)와 adaptive immune 관련 세포(B cell, T cell, Treg 등)가 다양하게 존재하고 있는데, 이러한 면역 세포 중에서 특정 질병에 의해서 활성화되거나 변형된 세포들을 유전체/전사체/단백체 수준에서 분리하는 것은 질병을 진단하고 예후를 예측하는데 상당히 중요한 의미를 가진다. 또한 암, 순환계 질환 조직에서 유래된 암세포, 면역 세포 등을 단일세포 수준에서 구분하고 이들의 종류와 양을 전사체/단백체 수준으로 규명하는 것은 혈액 내 입자들의 광산란, 형광 특성 등 기존의 cytometry에서 얻는 인자들만큼 중요한 의미를 가질 수 있다. 이러한 분석을 위해 omics 기반의 in silico cytometry와 mass cytometry 원천기술을 개발하는 것이 중요하다. 또한 수백~수천만개의 세포로부터 얻은 데이터를 자동 탐색하고 분석할 수 있는 딥러닝 기반의 기계학습 알고리즘과 이를 통합 분석할 수 있는 분석 workflow를 필요로 한다.

현재 immune cell phenotyping의 경우엔 일반적으로 많이 사용되고 있는 surface marker들에 대하여 개발된 metal probe 및 panel kit들이 상업적으로 판매되고 있다. 그러나 특정 질환에 대한 specific marker들의 발굴이나 이들에 해당하는 metal probe 및 panel kit들은 개발되어 있지 않으므로 본 과제에서는 조기진단/예후 예측 모델을 설계할 때 사용될 대상 질환 특이적 marker, metal probe 및 panel kit를 소규모(n=6-10)의 단일세포 RNA시퀀싱(scRNA-seq) 사전실험 및 데이터 분석과정을 통하여 개발하고, 이후 이어지는 대규모(n=60-100) 질량기반 유세포분석 실험에 활용한다.

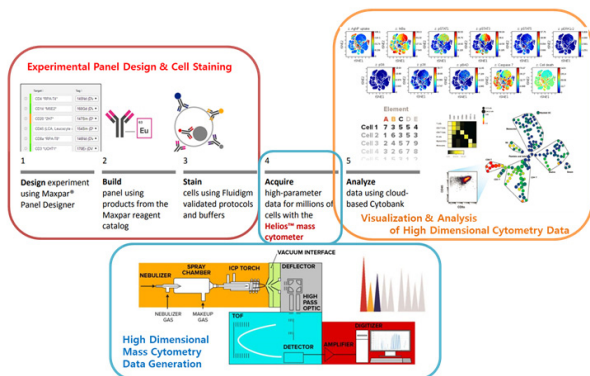


그림 4. 질량기반 유세포분석 실험의 시료준비, 측정, 데이터분석 등 전과정 요약도.

2.3. Raman등 표면 분광학을 활용한 질병 조기진단 및 빅데이터 분석 임상 적용 연구

질병 진단 기술이 발전함에도 불구하고 조기 발견이 어려운 암(예: 담낭암)은 전이 및 암이 진행된 후에 발견되는 경우가 많다. 정기적인 초음파, CT 및 MRI 검사 등을 통한 이미지 분석을 하지만, 이미지 상으로는 단순 용종과 악성 용종을 구분할 수 없는 단점이 있기 때문이다.

적외선 분광기로 스펙트럼을 얻고, 그 피크들의 특징을 분석하면 암과 용종의 차이가 존재함을 확인할 수 있다. 암 세포의 구성성분이 정상세포의 성분과 다르다는 것을 화학적으로 규명하는 것이다. 이 경우, 얻어진 스펙트럼의 변별력을 높이는 분광학적 시도가 필요하며 적외선분광법 뿐만 아니라 시료의 다른 화학적 정보를 제공하는 표면증강라만 분광법(surface enhanced Raman spectroscopy: SERS)과 레이저유도플라즈마분광법(laser induced breakdown spectroscopy, LIBS)을 추가하여 얻어진 스펙트럼 정보를 통합하고 빅데이터 분석을 통하여 변별력을 동시에 향상시킬 수 있다.

본 연구진은 균일한 표면증강라만신호를 제공할 수 있는 대면적 나노필라(nano pillar) 및 니켈황화합물 기반 표면증강라만 금기판을 개발하고, 측정된 라만피크들과의 질병연관성과 대표성 있는 LIBS 스펙트럼 측정을 위한 최적의 조건 탐색 및 측정된 LIBS 원소피크들과 질병연관성을 조사하고 있다. 각각의 분광법을 개별적으로 사용 시 판별 정확도 규명이 어렵기 때문에, 가장 연관성이 높은 변수들을 추출하기 위해 IAMB(Incremental Association Markov Blanket)를 이용하고, 각 질병의 판별을 위해 machine learning 방법들인 ANN(Artificial Neural Network), random forest, SVM(Support Vector Machine)과 딥러닝 기반의 방법 등을 사용한다. 또한 이들의 데이터를 연계하여 빅데이터 기반 케모메트릭스 분석을 수행한다.

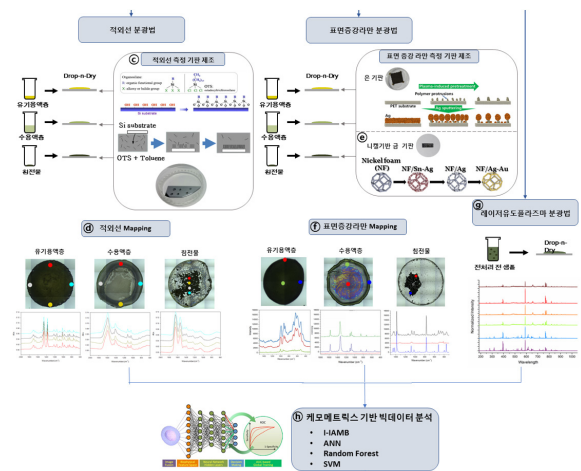


그림 5. 레이저유도플라즈마 기반 시료준비, 측정, 데이터분석 등 전과정 요약도.

릭스 방법을 활용하여 판별정확도 향상 연구를 추진 중이다.

최근, 적외선 분광법 및 표면증강라만 분광법을 이용하여 일반 담낭 용종과 악성 담낭 종양(암)을 구분하였다. 총 10개의 담낭 용종 환자 유래 담즙과 4개의 담낭암 환자 유래 담즙을 사용하였으며, SERS 측정을 위한 시료 처리, 기관의 표면 특성을 조절하였으며, 외부 전압을 걸어주어 기관 표면의 물질들의 전기화학적 특성에 따른 구조(거동)변화를 유도함으로써, 선택적으로 물질을 측정할 수 있도록 하였다. 담즙 수용액층의 주성분인 담색소와 담즙산의 개별적인 SERS 측정 결과와 비교한 결과, 담즙 내 주된 색소인 빌리루빈 및 이들의 유도체의 스펙트럼과 유사함을 발견하였다. 기타 다른 담즙산의 SERS 스펙트럼은 거의 나타나지 않아, 담즙 수용액 내 SERS-active한 물질들이 주로 빌리루빈과 이의 유도체임을 확인하였다.

2.4. X-ray/중성자 산란 기반 Bio 시편의 분자 수준 특성 연구

X-ray/중성자 산란 측정은 물질 내부의 1-100 나노미터 수준의 구조적 정보를 제공하는 유용한 기술로 활용되어 왔다. X-ray/중성자 산란을 이용한 검출 및 분석은 비파괴 방법으로 내부구조를 실시간으로 획득할 수 있고, 물리화학적 특성 및 복합계(연성 물질 등)를 관찰 할 수 있는 기술이다. X-선과 중성자를 이용한 측정은 재료에 대한 빔 특성에 따라 큰 차이를 보이며, 이를 이용하여 다중 성분 재료에서 선택적인 정보 검출이 가능하다. 특히 중성자 동위원소 치환은 의도적으로 특정 성분을 약화시켜 산란 세기 대비 효과를 극대화할 수 있다.

본 연구진은 생체 재료의 기능과 적합성 및 구조 특성을 직접적으로 탐지할 수 있는 산란 측정-분석플랫폼 구축을 목표로, 바이오 콜로이드와 바이오 시료 및 모델 물질 등 연구팀에서 제공되는 소재의 분자 단위에서의 데이터 정보를 수집·제공하고 있다. 산란 측정을 통해 획득되는 구조 정보는 바이오 입자의 모양, 크기, 두께, 상호작용, 샘플 전체의 특성을 포함하며, 다성분 복합 시료에서 불균일 정보, 위계적 시스템 및 성분간 상호작용 인자들이 해당된다. 예컨대, 고

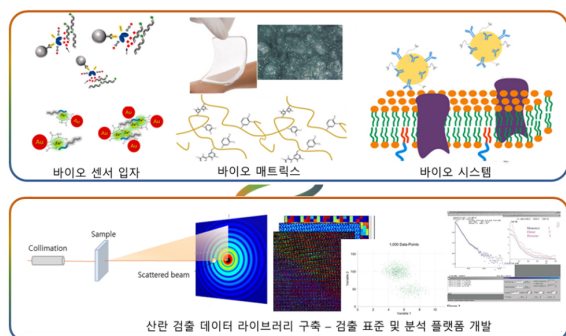


그림 6. X-ray/중성자 산란을 통한 바이오시편의 구조 연구 개략도.

분자 네트워크 모델 샘플을 합성하고, 고분자 모노머의 크기, 결합 단위, 체인 특성, 노출 환경에 따른 측정 결과로부터 고분자 상관거리, 불균일성, 상호작용 정보를 해석하고 있다.

산란 특성을 기반으로 바이오 시스템 내부의 생체 구조를 직접적으로 관찰함으로써, 바이오 시스템의 관찰 영역 확대를 통한 진단, 바이오 소재(약물전달물질, 조영제, 조직공학용 재료)의 기능성 모니터링, 바이오 계면 재료 등 미래 소재 개발 및 성능 검증 등에 쓰일 수 있을 것으로 기대하고 있다.

3. 연구소 현황 및 비전

“기초과학융합연구소”는 2021년 현재 수학과(2명), 물리학과(7명), 화학과(16명), 생명과학과(12명) 교수 37명이 직간접적으로 관여하고 있으며, 4명의 국제저명학자를 포함하는 국제자문단, 연구소의 운영을 담당하는 6명의 교수로 구성된 운영위원회, 8명의 연구소 전임연구원 (화학과 6명, 수학과 1명, 생명과학과 1명)으로 구성된 연구위원회를 중심으로, 컨버전스 기술과 관련된 연구의 전반적인 수행, 교육, 관리, 지원 및 체제 구축 등의 사업을 수행하는 것에 중점을 두고 있다.

“4차 산업혁명 시대를 선도하는 기초과학융합 연구”를 비전으로, 더 나은 세상을 위한 최고의 융합 인재 양성 및 최고의 지식 창출을 위한 핵심가치를 공유하고 있다. 2020년 대학중점연구소 지정을 계기로 자연과학분야 핵심가치를 선도하는 구심점의 역할을 수행하며, 순수기초연구의 집중, 글로벌 역량과 창의적 교육 역량 확산, 4차 산업혁명 요소기술 개발, 세계적 수준의 연구를 통한 브랜드화 및 시스템을 구축하고 있다.

국제 자문단 설치와 미국, 일본, 중국, EU 등과의 적극적인 국제 연구 교류 활동을 하고, 이를 통해 기초과학분야의 융복합이 가능한 의료 및 바이오, 연성 물질 분야에서 창의적·도전적인 연구를 격려하고, 신진연구자들이 글로벌 경쟁력을 확보한 선도적 연구에 도전할 수 있도록 지원하고 있다.



그림 7. 한양대학교 자연과학대학 구성원의 융합을 위한 행사(TGIF Convergence) 개최.