나노구조물의 바이오·의학에의 응용

DOI: 10.3938/PhiT.22.008

허 채 정

Application of Nanostructures in Biomedicine

Chaejeong HEO

Recently, along with the rapid development of nano-technology, the convergence of the nano and the biomedical areas has emerged as a new discipline. Bio-friendly nano-scale research is able to observe new phenomena in the biomedical field. Here, research related to nanostructures and biomedical subjects will be introduced.

나노구조물의 바이오·의학적 연구

나노재료의 대표급인 카본나노물질은 10년 전 노벨상을 수여받은 물질, 풀러렌(Fullerene)을 시작으로 2010년 노벨상을 수여받은 그래핀(Graphene)에 이어 각광받는 신물질을 탄생시키는 나노물질로,^[2] 탄소는 기본으로 형성된 물질들로 구성되어, Graphite, Carbon nanotube, Fullerene, Graphene, Diamond 등으로, 지구상에 그 원료가 풍부하고, 가볍고, 무게 대비 강도가 월등하고, 투과성이 좋고, 전기 전도도가 매우 높으며, 도체 또는 반도체의 성질을 가질 수 있는 등, 다양한 특성으로 인하여 각종 나노, 전자, 에너지, 광학, 섬유 등 다양한 분야에서 연구개발되고 있다.^[3,4]

최근, 카본나노튜브는 무게, 농도 대비 표면적이 가장 넓은 특성, 바이오물질과의 결합이 용이한 특징 등으로 바이오분야에서 약물 전달체, 의료영상 Agent, DNA 결합체, Biosensor, biochip 등으로 활용 연구 개발되고 있다.^[5] 따라서 카본나노물질들은 세포와 생체의 연구에 매우 독보적인 물질로 자리

잡아있고, 본 연구단은 특히 이러한 탄소나노튜브, 그래파이트, 그래핀 성장 및 응용연구에 관련된 다양한 업적을 보유하고 있다.^[6-8]

나노구조물과 생체시료의 상호작용

세포와 나노구조물에 대한 연구는 다양하게 진행되고 있다. 스탠포드 대학의 연구팀은 나노구조물이 신경 줄기 세포의 axon을 유인하거나 성장 방향성을 조절할 수 있음을 제안하였다. 이를 위하여 높이 700 nm에서 2 μ m까지이고, 지름 400 nm 이하인 백금 nanopillar array를 제작하여, neural cell 위치를 고정하고, 세포의 전기활성도를 측정하였다. 신경세포의 cell body는 nanopillar 내에 고정되고, 세포의 axon과 dendrite는 주변 세포와 network를 형성하였다. 이때 전기활성도는 기존의 평평한 세포배양기 바닥에서보다 nano-

REFERENCES

- [1] U. J. Kim, I. H. Lee, J. J. Bae, S. Lee, G. H. Han, S. J. Chae, F. Günes, J. H. Choi, C. W. Baik, S. I. Kim, J. M. Kim and Y. H. Lee, *Advanced Materials* **23**, 3809 (2011).
- [2] A. K. Geim and K. S. Novoselov, *Nat. Mater.* **6**, 138 (2007).
- [3] X. Li, W. Cai, J. An, S. Kim, J. Nah, D. Yang, R. Piner, A. Velamakanni, I. Jung, E. Tutuc, S. K. Banerjee, L. Colombo and R. S. Ruoff, *Science* **324**, 1312 (2008).
- [4] S. Bae, H. Kim, Y. Lee, X. Xu, J. S. Park, Y. Zheng, J. Balakrishnan, T. Lei, H. R. Kim, Y. I. Song, Y. J. Kim, K. S. Kim, B. Özyilmaz, J. H. Ahn, B. H. Hong and S. Lijima, *Nat. Nanotechnol.* **5**, 574 (2010).
- [5] W. Yang, P. Thordarson, J. J. Gooding, S. P. Ringer and F. Braet, *Nanotechnol.* **18**, 412001 (2007).
- [6] S. J. Chae, F. Günes, K. K. Kim, E. S. Kim, G. H. Han, S. M. Kim, H. J. Shin, S. M. Yoon, J. Y. Choi, M. H. Park, C. W. Yang, D. Prihat and Y. H. Lee, *Adv. Mater.* **21**, 2328 (2009).
- [7] F. Günes, G. H. Han, K. K. Kim, E. S. Kim, S. J. Chae, M. H. Park, H. K. Jeong, S. C. Lim and Y. H. Lee, *Nano* **4**, 83 (2009).
- [8] G. H. Han, S. J. Chae, E. S. Kim, F. Günes, I. H. Lee, S. W. Lee, S. Y. Lee, S. C. Lim, H. K. Jeong, M. S. Jeong and Y. H. Lee, *ACS Nano* **5**, 263 (2011).

저자약력

허채정 박사는 서울대학교 뇌과학전공 박사(2006)로서 2008년부터 현재 성균관대학교 나노구조물리 연구단에서 재직 중으로 나노과학의 바이오의학 응용에 대한 연구에 참여하고 있다. (cjheo@skku.edu)

Fig. 1. (right to left) Illustration of the several types of CNT, SEM image for vertically growth of CNT,^[1] Illustration of the single layer of graphene, 1 cm² of graphene on the glass,^[2] a large area of graphene (30 inch) with flexible and transparent.^[3]

Fig. 2. (a) Neural cells cultured on the MEA (multichannel electrode array) and micro electrodes marked with arrow. Circular form (b) and lattice form (c) of Pt nanopillar. (d) SEM image of the neural cells on the nanopillar. (e) the neurite from neural axon encoding on the single nanopillar.^[9]

pillar가 있을 때 더 cell activity가 활발하였다.^[9] 이렇듯 나노 구조물은 세포와의 접촉만으로도 세포에 변화를 가져다 줄 수 있다.

또한, 신경세포를 수직성장한 탄소섬유(vertically aligned carbon nanofiber, VACNF) array 위에 접촉시켜 배양한 연구에서는, 탄소나노섬유의 구조가 세포와 상호작용하여 전기화학적, 물리적 신호를 조절하거나 국부적으로 자극을 효과적으로 전달할 수 있음을 밝혔고, 나노섬유에 의한 세포 신호 측정법은 뛰어난 시공간적 해상도를 제시하였다.^[10] 이러한 연구는 실제 조직의 미세환경과 유사한 나노구조물 설계의 유용성을 보여주며, 초미세환경에서의 세포변화를 관찰하는데 있어 나노스케일의 시공간적 해상도의 제공은 지금까지 알려지지 않은 다양한 질환 모델의 세포에서 그 변화를 관찰함으로써 향후 다양한 질환의 병리역학적 연구 및 치료방법 개발에 사

Fig. 3. Growing cells on the VACNF (A) and contact on the each VACNF (B).^[10]

Fig. 4. Pretreatment with a-SWNT-protected animals following ischaemia-reperfusion. (left, a) Reduction of apoptosis in a-SWNT-treated animals (right, e and f).^[12]

용될 수 있음을 암시하고 있다.

그 외에도, 일본 연구팀은 기능화된 CNT를 dorsal root ganglion(DRG) neuron culture에 이용하여 세포 내 ERK signaling pathway를 activation 시킴으로써 neurite outgrowth를 증가시킴을 보고하였고, 탄소나노튜브에 의한 neurite out-

REFERENCES

- [9] C. Xie, L. Hanson, W. Xie, Z. Lin, B. Cui and Y. Cui, Nano Lett. **10**, 4020 (2010).
- [10] B. T. D. Nguyen-Vu, H. Chen, A. M. Cassell, R. J. Andrews, M. Meyyappan and J. Li, IEEE Trans. Biomed. Eng. **54**, 1121 (2007).
- [11] K. Matsumoto, C. Sato, Y. Naka, R. Whitby and N. Shimizu, Nanotechnol. **21**, 115101 (2010).

Fig. 5. Schematic diagram for the embryonic stem cells on the gold nanoparticles and in vitro electric stimulation system (Top image). molecular marker study for differentiation of stem cells with electric stimulation (group C) or without (group A, B). The group C strong express the markers (CBFA1, COL1) for osteoblast.^[13]

growth의 세포학적 mechanism을 연구하였다.^[11] 탄소 나노튜브는 전도체 역할을 할 수 있기 때문에 신호전달 능력을 요구하는 뉴런들에서 구조적, 기능적인 재연결의 가능성 있음을 많은 연구결과들에서 말해주고 있다. 최근 국내 연구팀에서는 뇌경색 동물모델에서 아민기능화탄소나노튜브(amine-modified single-walled carbon nanotubes, a-SWNT)를 scaffold로 하여 줄기세포를 함께 이식한 결과, 줄기세포만을 이식한 경우보다 이식된 줄기세포의 생존 및 뇌경색의 치료효과를 높일 수 있음을 밝혔다.^[12]

탄소나노튜브의 기능화를 통하여 생체 안정성 있는 뇌질환 치료를 위한 나노구조물질을 제안하였다. 이러한 연구결과는 나노구조물은 세포가 필요로 하는 초미세환경을 제공해 줌으로써 치료 효과를 증가시킬 수 있다는 것을 말해준다. 그렇다면 이러한 나노물질을 통하여 외부에서 물리적인 자극을 인가하게 되었을 때 세포는 어떠한 반응을 보일까? 작은 환경에도 성장 및 분화에 예민하게 반응하는 줄기세포를 이용하여 세포

Fig. 6. (A) The images of the 2.5 μ m thick electrode on the biodegradable silk film. The feature of electrode after dissolving silk on the artificial brain model (insert). (B) Bio-resorbable, silk-based electronics for neural monitoring. In vivo testing on an animal model and the average evoked response from each electrode (right) with the colour showing the each average electrode response in the 200 ms after the presentation of the visual stimulus. (C) Representative voltage data from a single electrode in a 2.5 μ m mesh electrode array showing a sleep spindle.^[14]

의 반응을 살펴보았다. 국내 연구진은 금나노입자를 통하여 전기자극(전류)을 전달하였고 그 결과 금나노입자가 없는 경우에 비해 줄기세포의 분화를 많이 유도할 수 있다고 보고하였다. 연구팀은 직경 20 nm 크기의 금나노입자를 extracellular matrix 물질과 함께 세포배양기에 깔고 전기자극을 가하여 인간배아줄기세포를 골원세포로 분화를 유도시킬 수 있었다.^[13]

지금까지 많은 연구는 생체시료의 변화를 유도하기 위한 접근방법으로 화학적인 방법을 이용했으나, 이렇게 물리적인 방법을 이용한 자극으로 줄기세포 분화를 유도하는 실험 결과는 바이오연구에 있어서 새로운 연구 분야로 떠오르고 있으며, 아직도 많은 이해와 연구가 필요한 융합연구 분야라고 할 수

REFERENCES

- [12] H. J. Lee, J. Park, O. J. Yoon, H. W. Kim, D. Y. Lee, D. H. Kim, W. B. Lee, N. E. Lee, J. V. Bonventre and S. S. Kim, Nat. Nanotechnol. **6**, 121 (2011).
- [13] D. G. Woo, M. S. Shim, J. S. Park, H. N. Yang, D. R. Lee and K. H. Park, Biomaterials **30**, 5631 (2009).

Fig. 7. Schematic illustrating the morphological features of the graphene electric field stimulator and electric field stimulation protocol. (a) Side view and (b) top view of the PET/graphene film stimulator. The electrical field forms between two graphene electrodes.^[15]

Fig. 8. (A) Schematic illustrations of cell-to-cell interactive reactions between two separated cells under electric field stimulation and categorized each cell's behavior pattern into four groups. (B) A bar graph categorizing behavioral reactions to electric field strengths. The percentage of cells categorized as CC (red) is the highest at 4.5 mV/mm and the second highest is at 22.5 mV/mm.^[15]

있다.

세포뿐 아니라, 동물에서도 전기자극을 인가/측정하기 위한 연구가 진행되고 있고, 미국 일리노이대학의 연구팀은 실크를 이용한 미세한 그물망 형태의 박막형 백금 전극을 개발하여, 생체에 적합성(bio-compatibility)을 높이고 유연성을 최적화하여 굴곡으로 이루어진 뇌표면의 전기적 활동을 정밀하게 측정할 수 있었다.^[14] 위와 같은 연구결과를 토대로 미국 일리노이대학의 연구팀은 새로운 형태의 실크 박막 전극의 인터페이스를 간질 환자에 적용함으로써 고해상도로 간질파를 진단할 수 있음을 제시하였다.

본 연구단은 투명하고 유연하며, 전기전도도가 매우 높은 나노 물질인 그래핀을 이용한 자극기를 개발하였다. 밀착력이 좋아 생체 자극기로서 최적화되고, 또한 뇌의학적 연구에 적합하도록 구부릴 수 있으며 투명하고 얇고 가벼운 박막 형태의 전기 자극기를 개발하고 있다. 이 자극기는 세포뿐만 아니라, 실험동물 나아가 환자의 자극기에 대한 이질감을 없애 전기자극을 가하는 동안 자극기에 대한 부작용을 최소화할 뿐만

Fig. 9. RNA expression of the control (No Stim) and stimulated cells (4.5 mV/mm, low stim). Enhanced cytoskeleton expression under weak electrical field influence. (B) The stimulated neuronal cells shows the higher fibronectin signal intensity.^[15]

아니라, 투명하여 자극을 가함과 동시에 이미징이 가능하며, 다양한 in vitro 광학이미징뿐만 아니라, in vivo 동물모델에서 혈류동역학적 이미징(Hemodynamic optical imaging)을 이용하여 혈류량의 증감을 관찰할 수 있다. 또한, 본 연구팀은 물리적 자극의 하나로서 지금까지 주로 연구된 전류 주입식 자극이 아닌 비 접촉성 전기장자극을 인가하여 세포 및 뇌에서의 다양한 생물현상을 연구하고 있다.

전기장 자극기에서 배양된 세포는 세포사를 유발하지 않고, 정상적인 세포 증식이 가능함을 확인하면서 전기 자극기의 안정성을 검증하였다.^[15] 투명한 그래핀 전기장 자극기는 일반적인 도립형 광학현미경 자극기 위에서 자라고 있는 세포를 영상화할 수 있어, 전기장 인가되는 내내 세포의 변화를 관찰할 수 있다. 그 결과 신경세포에 전기장 자극을 가함으로써 세포의 운동성이 증가하거나,^[16] 세포 간 접합이 강화되는 것을 관찰하였고, 이때 분자수준에서는 세포골격 관련 단백질의 발현을 변화시킨다는 것을 확인하였다.^[15]

그러나 이러한 새로운 생물 현상의 해석을 위해서는 나노물질 및 나노장비와 생물학적 지식을 모두 활용할 수 있는 연구자들이 한자리에서 연구하는 것이 매우 중요하다. 본 연구단에서는 고급나노기술이 잘 확립되어 있어서, 바이오·의학 분야와의 융합 연구가 효율적으로 이루어질 수 있을 것으로 기대하며, 다양한 나노재료 및 나노기술을 통하여 생체 재료의 자극인가 및 검출, 및 생물리학적 특성들을 연구할 것이다.

REFERENCES

- [14] D. H. Kim, J. Viventi, J. J. Amsden, J. Xiao, L. Vigeland, Y. S. Kim, J. A. Blanco, B. Panilaitis, E. S. Frechette, D. Contreras, D. L. Kaplan, F. G. Omenetto, Y. Huang, K. C. Hwang, M. R. Zakin, B. Litt and J. A. Rogers, *Nat. Mater.* **9**, 511 (2010).
- [15] C. Heo, J. Yoo, S. Lee, H. Yoo, A. Jo, S. Jung, Y. H. Lee and M. Suh, *Biomaterials* **32**, 19 (2011).
- [16] C. Heo, J. Yoo, S. Y. Lee, S. Lee, E. Y. Joo, S. B. Hong, Y. H. Lee and M. Suh, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **12**, 5222 (2012).