

## 자성 나노입자의 생의학적 응용

정 영 근

요업기술원 나노세라믹센터

스웨덴 Royal Institute of Technology, 재료공학과 초청연구원

### Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles

Young-Keun Jeong

Nano-Ceramic Center, Korea Institute of Ceramic Engineering and Technology

21세기를 선도할 기술로 전 세계적으로 각광을 받고 연구가 활발히 진행되고 있는 분야는 나노기술(NT), 생명공학기술(BT), 정보통신기술(IT)이라고 할 수 있다. 우리나라에서도 최근 이에 대한 연구 및 교육 지원 프로그램을 세워 범정부적으로 지원을 하고 있다. 특히 나노기술은 다른 분야와의 기술융합이 가장 활발하게 진행되고 있다. 이러한 분야들은 우리나라와 같이 부존자원이 매우 적은 나라로써는 세계열강과 경쟁하기 위한 새로운 돌파구로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 본 고에서는 신기술 분야 중에서 나노기술과 생명공학기술의 접목분야로써 자성 나노입자의 생의학적 응용(biomedical applications)에 대하여 알아보려고 한다.

MRI 조영제는 그 자체가 신호를 생성시키는 것이 아니고, 수소의 핵(주로 물의 양성자)에 영향을 미쳐, 그로부터 신호가 발생되어 영상화된다. 이러한 조영제의 간접적 기능은 조직 내의 농도뿐만이 아니라, 영상의 화적소(voxel) 내의 분포, 조직 내의 양성자의 밀도, 환경, 움직임과 같은 환경에도 의존한다. 효과적인 MRI 조영제를 위한 기본 조건은 자장과 수소 핵과의 상호작용이다. 조영제는 반드시 양성자와 음성 강화제로 분류되는 자성적으로 활성인 물질이어야 한다. 이 양성/음성 강화제는 자성 물질의 종류에 의하여 결정된다. MRI 조영제는 그 주위의 물의 양성자와 일시적인 상호작용을 하여야 하므로, 반드시 상자

### 1. 자기공명영상 조영제

#### 1.1. 조영제의 종류

1970년대 말에 자기공명영상(Magnetic Resonance Image, MRI)이 처음 개발되었을 당시에는 조영제(造影劑, contrast media)가 필요할 것이라는 생각을 하지 못하였다. 물론, 현재에도 조영제의 도움 없이도 많은 경우에 선명한 영상을 얻을 수 있고, 그로부터 충분한 정보를 얻을 수 있다 (Fig. 1). 그러나 질병이 초기단계일 경우, 예를 들어 매우 작은 암 조직은 조영제를 사용하지 않은 MRI 진단으로는 발견할 수 없다. 이러한 경우에는 진단 영상의 감도를 증가시키기 위하여 조영제를 사용하여야만 암 조직을 발견할 수 있다.

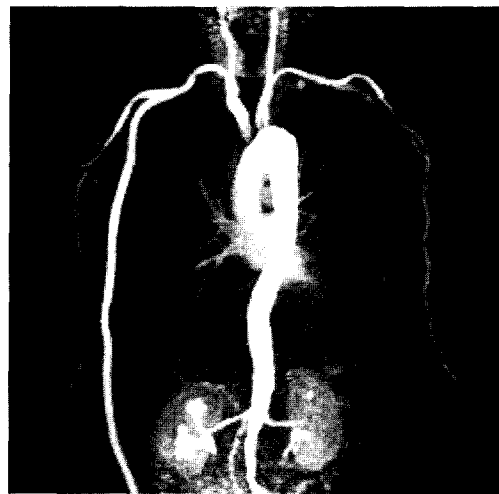


Fig. 1. MRI 조영술의 예.

성 물질(초상자성체 포함)이어야 한다. 반자성 물질은 MR 신호에 대한 영향이 거의 없으며, 강자성 물질은 잔류자화가 있기 때문에 사용할 수 없다.

Fe, Mg, Gd, Dy와 같은 여러 금속의 이온들이 상자성물질에 속하며, 이들의 자기적 특성으로 인하여 Fe<sup>3+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Gd<sup>3+</sup>는 주로 양성 강화를, Dy<sup>3+</sup>는 음성 강화를 나타낸다. 상자성의 중금속 이온들의 문제는 그들의 독성에 있다. 따라서 조영제로의 응용을 위한 연구의 초점은 안전한 상자성 이온 복합체를 만드는 것이다. 금속 이온과 유기 리간드는 비결합 상태에서 독성을 나타낸다. 그러나 두 가지가 결합을 하게 되면 열역학적으로 안정한 화합물이 되어 독성이 매우 적어진다.

가돌리늄-DTPA 복합체가 미국 FDA로부터 MRI 조영제로 최초로 승인을 받은 이후로, Gd<sup>3+</sup>에 대한 새로운 리간드를 찾는 연구가 진행되고 왔고, 현재에도 많은 관심을 받고 있다. 가돌리늄을 기본으로 하는 조영제로써는 비이온성 유도체 Gd-DTPA-BMA, 이온성과 비이온성 마크로사이클릭 킬레이트 유도체 Gd-DOTA와 Gd-DO3A 등이 허가되었다. 이들 조영제의 가장 큰 차이점은, 점도에 영향을 주는 킬레이트와 안정성에 영향을 주는 킬레이트 리간드의 전하량이다. 이러한 비교적 작은 분자량의 조영제는 중추 신경계를 제외한 혈관 밖의 공간으로 자유롭게 확산이 되어, 혈관의 조영제로 분류된다. 이러한 복합체들 중의 일부는 Gd-DTPA 보다 성능이 약간 우수한 것도 있으나, 어떠한 것도 Gd-DTPA 만큼의 관심을 받지 못하고 있다. 현재 Gd-DTPA가 가장 우수한 조영제는 아니지만, 의사들에게 잘 알려져 있고, 많은 MRI 시설에서 널리 사용되고 있고 있기 때문에 선택되어 지고 있다. 또한 지금 까지 사용되어 오면서 축적된 경험으로 Gd-DTPA 조영제의 단점을 극복하고 있어, 앞으로도 이 조영제의 역할은 지속될 것이다.

현재 새롭게 개발되고 있는 조영제는 초상자성 산화철(superparamagnetic iron oxide, SPIO)을 기본으로 하는 콜로이드이다. 이것은 나노크기의 마그네타이트 코어와 이를 코팅하고 있는 텍스트란 또는 실록산으로 구성되어 있다. SPIO는 최근에 개발되지 시작하였으나, MRI 조영제로써 많은 관심을 받고 있다. SPIO 조영제는 상자성체의 조영제에 비하여 매우 효과적이며, 독성이 없으며 생체 안에서 빠르게

Table 1. 대표적인 초상자성 산화철 조영제

Compound	Mean particle size(nm)
Dextran-coated SPIO (AMI-25)	50-100
Carboxydextran-coated SPIO (SHU-555)	30-50
Ultrasmall SPIO (USPIO, AMI-227)	17-20
Monocrystalline iron oxide nanocompound (MION-46)	18-24
Ferromagnetic iron lignosulfonate (Lignosite FML)	10

배출된다. 이에 대해서는 특정 조직을 관찰하기 위한 MRI 조영제로 사용하기 위하여 많은 연구가 진행되고 있다.

산화철 결정은 직경 5 nm 이상의 크기에서 초상자성 특성을 나타내며 대표적인 조영제를 Table 1에 나타내었다. 따라서 이 분류의 조영제의 최소 크기는 10-20 nm이며, 콜로이드의 형태로 물에 용해될 수 있는 표면개질(surface modification)이 필요하다. 대표적인 SPIO 들은 직경이 20 nm이며, 이는 720 kDa의 분자량을 갖는 구상 단백질에 상당한다. 비록 SPIO가 강력한 T2 label이지만, 이러한 비교적 큰 크기는 조직으로의 효과적인 전달에 있어서 고려되어야 할 것이다. Transferrin, ferritin, hemosiderin, hemoglobin과 같은 통상의 신진대사에서 사용되듯이 철은 비교적 낮은 독성을 나타내므로, SPIO는 조영제로써 광범위하게 사용되고 있다. 철의 임상적 투여량 (50-100 mg, 약 0.01-0.02 mM Fe/Kg) 역시 인체 안에 있는 전체양(약 3500 mg)에 비하여 매우 적다. 전산화 단층촬영술(X-ray computed tomography, CT)에 사용되는 조영제와는 달리 MR 조영제는 직접적으로 영상화되는 것이 아니고, 물의 양성자 신호를 바꾼다. 따라서, Gd-DTPA의 투약량은 CT를 위한 조영제 양의 약 1/100에 지나지 않는다.

## 1.2. 조영제의 크기 의존성

투약경로는 조영제의 특정된 전달을 위해 가장 기본이 된다. 정맥주사(intravenous, IV) 투여는 혈액공급으로 인하여 기관이나 조직에 효과적인 전달을 위한 주요 방법이다. 조영제가 특정 조직에 퍼지게 하기 위해서는 조영제는 반드시 혈관의 모세관 벽을 통과하여야 한다. 따라서 혈관 벽의 투과도(permeability)는 IV 조영제의 전달에 가장 중요한 요소이다. 핏속

의 분자나 입자가 조직의 間質로의 빠른 전달은 확산에 근거하기 때문에, 혈관 내피 라이닝 세포 (capillary endothelial lining cell)의 기공 크기는 조영제의 투과도를 좌우한다.

중추신경계에서는 혈관 내피 라이닝 세포가 매우 치밀하게 연결되어 있어서 (blood-brain barrier, BBB), Gd-DTPA와 같은 작은 분자의 조영제도 혈관 밖의 공간으로 확산되어 나아갈 수 없다. 병적 조직은 BBB가 부족하여 조영제에 의하여 영상이 강조되고 주변의 정상 조직과 구별되기 때문에, 이러한 조영제는 중추신경계를 위한 특정 표적 조영제 (specific targeting agent)라 불린다.

근육, 피부, 폐, 결합조직과 같은 대부분의 조직은 연속적인 모세관을 갖고 있다. 크기가 6-50 nm인 입자는 이러한 조직으로 자유롭게 확산될 수 없고, 열린 모세관 (fenestrated capillary)을 갖는 신장으로부터 소변에 의하여 배출된다. 물론, 투과도에 대한 분자 크기의 영향은 전하량이나 형태의 차이에 의하여 복잡하게 된다. 이 크기의 조영제는 혈액 풀을 형성화 하기에 충분한 시간동안 혈액 속에 남아 있을 수 있으며, 일반적으로 더 큰 투과성을 보이는 모세관을 갖는 병적 조직에 수동적으로 전달될 수 있기 때문에, 혈액풀이나 병적 조직을 위한 특정 조영제가 될 수 있다. 약 6 nm의 기공 크기에 상당하는 거대분자 (macromolecular) 조영제의 최소 크기는 구형의 입자일 경우 약 20 kDa이며, 선형 형태의 입자의 경우에는 50 kDa이다.

혈액 속에 존재하는 거대분자인 알부민은 복수의 Gd-DTPA ( $n = 15-35$ )를 연결하여 거대분자 조영제를 형성시키기 위한 골격 (backbone)으로 이용된다. 이것은 MR 조영술의 영상을 위한 용도, 정상 및 비정상 조직의 관류 영상을 얻기 위한 용도, 종양의 모세관 투과도의 측정을 위한 용도 등으로 동물실험에 사용되었다. 종양의 모세관은 연속 모세관보다 큰 투과도를 갖고, 거의 열려있는 모세관의 형태이다. 종양의 증가된 투과도는 종양 표적 조영제의 전달에 매우 유용하다.

Albumin-(Gd-DTPA) $n$ 의 높은 면역원성에 근거하여 텍스트란과 폴리리신과 같은 합성 골격 (synthetic backbone)을 개발하게 되었다. Dextran-(Gd-DTPA) 15와 polylysine-(Gd-DTPA) 40-60은 알부민과 같은 분자량과 생분해 특성을 갖고 있어서, 혈액 내에서

오랜 시간 머물러 있을 수 있으며, 인체로부터 적절히 제거될 수 있다. 혈관 내로의 더 효과적인 전달을 위해서는, 조직으로의 이동을 감소시키며, 간에 존재하는 Kupffer 세포와 같은 RES에 의하여 제거되지 않도록 blood pool agent는 거대분자이어야 한다. 이러한 개념에 의하여 110개의 Gd-DTPA 그룹을 함유하는 조영제를 개발하였다.

혈액 속의 수십 nm 이상의 입자들은 간의 Kupffer 세포와 비장, 골수, 림프절에 있는 小食세포 (macrophage)와 같은 RES에 의하여만 제거될 수 있다. 이들의 모세관은 洞 모양 혈관 (sinusoid)으로써 100 nm 이상의 기공을 갖는다. 이러한 모세관 구조에 근거하여, RES로의 선택적 전달이 크기를 조절하여 가능하다. 텍스트란 코팅 마그네타이트 (AMI-25, SPIO)는 평균 80 nm의 크기를 갖고, 간 조영제로써 임상적으로 승인되었다. 간에 대한 이러한 종류의 조영제의 유용성은 종양의 검출 및 식별에 있다. 경계성 악성종양을 제외하고, 악성종양은 RES를 함유하고 있지 않아서 그 부분은 영상강도가 일어나지 않는다. 따라서 종양과 실질조직간의 명암 차가 증가하게 된다.

AMI-25 (80 nm)와 SHU-555A (60 nm)와 같은 비교적 큰 SPIO 입자들은 각각 8분과 10분의 반감기를 가질 정도로 간에 의하여 혈액순환으로부터 빨리 제거된다. 이러한 입자들은 거의 골수 또는 림프절에 도달하지 못한다. 간과 비장의 RES 제거에 대한 threshold 크기는 약 20 nm이기 때문에, AMI-227 (20 nm, 혈액 반감기 약 200분), MION-46 (18-24 nm, 쥐에서의 반감기 180분), Gd-DTPA-PGM (18 nm, 쥐에서의 반감기 120분)와 같은 작은 SPIO들은 혈액뿐 조영제로써 충분한 시간동안 혈액 속에 머물러 있으며, 일부는 간질 (interstitium)에 들어가거나, 세포간 이동에 의하여 모세관 내피 (capillary endothelium)를 통과할 수 있다. 간질에서 입자들은 단핵 식세포계 (mononuclear phagocytic system)에 의하여 제거되거나, 림프계를 통하여 빠지므로, 결과적으로 림프절에 축적이 된다. 따라서 약 20 nm 크기의 입자들은 림프절로의 이동을 위한 IV 조영제로 연구되고 있으며, 덧붙여 혈액 풀 조영제 또는 표적세포 조영제로써의 응용을 위해서도 연구되었다.

항체 (antibody)는 그들의 높은 특정성으로 인하여

**Table 2. 조영제의 세계시장 규모 (Frost & Sullivan)**

연도	세계시장(백만불)
1996	3,350
1997	3,350
1998	3,340
1999	3,390
2000	3,410
2001	3,460
2002	3,550
2003	3,700
2004	3,870
2005	4,050
2006	4,220

특정 조직을 표적으로 하는 전달체로써 가장 이상적이다. 병적 조직을 표적으로 하는 단일 클론성 항체(monoclonal antibody)는 SPIO 또는 상자성 킬레이트와 같은 자성 라벨로 식별하게 된다. 더욱 강한 자성입자를 위해서는 그들의 크기를 키워야 하지만, 이것은 모세혈관 벽을 통과하기 어렵게 하고, RES에 의해 쉽게 제거될 수 있는 문제가 발생한다. 직경 20 nm 정도의 입자 크기가 RES에 의해 인식되는 크기이므로, 혈액 중에서 오랜 순환시간을 얻기 위해서는 직경 20 nm 이하의 입자가 만들어져야 한다.

### 1.3. 시장 규모

Frost & Sullivan (Table 2)의 자료에 따르면 1999년의 조영제 세계시장은 34억불에 이르며, 2006년에는 42억불 규모로 성장할 것으로 예측하고 있다. 1999년의 시장 규모 중에서 X-선/CT용 조영제가 86.4%를 차지하고 있고, MRI용이 13.5%, 초음파 진단용이 0.06%를 차지하고 있다. 이러한 3분야의 조영제 중에서 X-선/CT용 조영제의 시장은 성숙단계에 와 있는 반면에 MRI용 조영제의 시장은 급격하게 증가하고 있다. Advanced Nanoparticles사의 자료에 따르면 2004년의 MRI 조영제 시장은 11억불에 이를 것으로 예측할 정도로 빠른 신장세를 보이고 있다.

조영제 시장에서 가장 특징적인 현상은 업체간에 많은 전략적 제휴가 이루어지고 있다는 것이다. 전략적 제휴는 시장과 유통을 위하여 제조업체 사이에서, 그리고 새로운 제품을 개발하기 위하여 제조업체와 연구개발 중심의 업체사이에서 맺어지고 있다. 초기단계에서의 이러한 제휴는 개발을 가속화시켜, 제품을

시장에 더 빠른 시일 안에 내놓을 수 있게 하고 있다.

## 2. 자성체를 이용한 약물전달 (Magnetic Drug Targeting)

암환자는 국소성 질병을 갖고 있다. 그러나 아직까지 외과적 제거술이나 방사선 치료가 항상 가능하거나 의미가 있는 것은 아니다. 표적지향성 약물은 국소성 항암치료방법의 하나이다. 자성제어 표적지향성 약물은 표적지향성 약물의 여러 기능성 중의 하나이다. 이 기술 바탕은 자장에 의하여 원하는 부위에 약물을 집중시키기 위하여 자성유체와 항암제를 결합시키는 것이다. 이 약물은 자성유체로부터 배출되어, 활동기전을 감싼다.

암은 세포제어와 정상적인 성숙기전의 감소 또는 상실에 기인한다. 암의 특징은 과대 세포성장, 미분화 세포와 조직, 인접조직으로의 성장과 전이 등이 있다. 암의 치료방법으로는 암조직의 전체적인 절제나 인접조직의 가능한 부위의 제거, 화학요법, 면역요법, 방사선 치료, 그리고 이들 방법의 조합이 있다. 암세포의 완전한 제거는 성공적인 치료에 필수불가결하기 때문에, 전체적인 절제술은 가능만 하다면 선택되어야할 치료술이다. 그러나, 주위 조직과 암세포의 관련성 또는 위치에 따라서 외과술이 항상 가능한 것은 아니다. 그러한 상황에서는 방사선 또는 화학요법이 필요하게 된다. 그러나 이 방법들은 심각한 부작용들이 발생된다는 보고가 있어왔다. 따라서 생체기관의 건강한 조직에서 약물의 농도를 높이지 않으면서, 질병이 있는 위치로 선택적으로 약물을 전달할 수 있는 기술의 개발이 현재 암 연구에 있어서 가장 활발한 분야중의 하나이다. 이론적으로 선택적 또는 표적지향성 약물 전달체는 다음과 같은 과정으로 화학요법의 효과를 증대시킬 수 있다.

가) 정상세포에는 나쁜 영향을 주지 않으면서 암세포에만 배타적으로 작용을 하도록 약물전달을 하는 방법

나) 암세포 부위에만 약물의 선택적으로 분포되게 하는 방법

### 2.1. 자성제어에 의한 약물이동과 입자의 검출

자성에 의한 표적화 약물은 일반적으로 어느 특정

목표지점의 약물의 농도를 높이며, 더욱 중요한 것은 자장의 도움으로 細網內皮系(reticuloendothelial system, RES)로부터 격리시킬 수 있다는 것이다. 원하는 약물과 적당한 자성 화합물을 약리학적으로 안정된 형태로 만들 수는 있으나, 아직까지 동물실험에서 성공한 예는 거의 없다. 이 화합물은 적절한 외부 자장 하에서 암 조직으로 연결되는 동맥을 통하여 주입된다.

자장에 반응하는 미세 입자는 단백질과 세포 분리 등의 생의학적 응용에 이용되고 있다. 또한 단일 세포군의 항체, 렉틴, 펩티드, 호르몬 등으로 개질된 자성입자는 이러한 응용에서 더욱 효과적이며 특정화시킬 수 있다. 예를 들어, 암 세포에 의해 오염된 골수 세포의, 소위 immunomagnetic bead를 사용한 정제는 임상 치료법에서 잘 정립된 방법으로 받아들여지고 있다.

자성 약물 전달체에 있어서 기술적으로 어려운 것은, 자장을 좁은 영역에 집중시키고, 조직내의 혈류 속도(동맥: > 10 cm/s, 모세혈관: > 0.05 cm/s)를 이겨낼 수 있을 정도로 충분히 강한 자장을 형성시키는 것이다. 이것이 가능해야만 자성 약물 전달체를 목표 지점에 이르게 할 수 있으며, 특정영역에 유지시킬 수 있다.

또 한 가지 극복해야할 점은 자성 전달체를 어떻

게 정상세포에 의해 제거되지 않도록 하고, 목표지점까지 전달하는가 하는 문제이다. 순환시간은 입자의 크기에 반비례하는 반면, 개개 입자의 자화율은 입자의 크기에 비례한다. 따라서 원하지 않는 RES에 의한 제거가 최소화되고, 인체 내의 기관에서 순환되는 시간을 늘리기 위하여, 입자의 크기와 자기적 특성은 최적화되어야 한다. 이것은 목표지점에서 자성입자의 농도를 높이고 약물방출을 위한 최대한의 시간을 제공해 준다. 따라서 약물이나 국부적 온도상승(온열치료)용으로 사용될 방사능 핵종의 직접적인 이동 및 제어된 방출, 그리고 MRI의 해상도를 올리기 위한 생체호환성 자성 전달체의 개발에 대하여 깊이 있는 연구가 진행 중이다.

최근에 진행된 약물 전달체 응용연구는 금-마그네타이트로 이루어진 코어-셸 구조의 나노입자의 개발에 대한 것이다 (M. Toprak, D.K. Kim, M. Mikhailova, Y. Zhang, Y.K. Jeong and M. Muhammed, 2001 MRS Fall Meeting Online Proceedings vol. 29, W6.29). 나노입자는 콜로이드 입자를 템플릿으로 사용하여 Fig. 2와 같이 몇 단계를 걸쳐서 제조되었다. 첫 번째 단계는 원하는 크기의 단분산 구형 실리카 나노입자를 제조하는 것이고, 다음은 이것을 실리카 표면에 기공을 갖는 골드 셸의 형태로 코팅을 하게 된다. 그 후 골드 셸 내부의 실리카는 제거한 뒤, 마

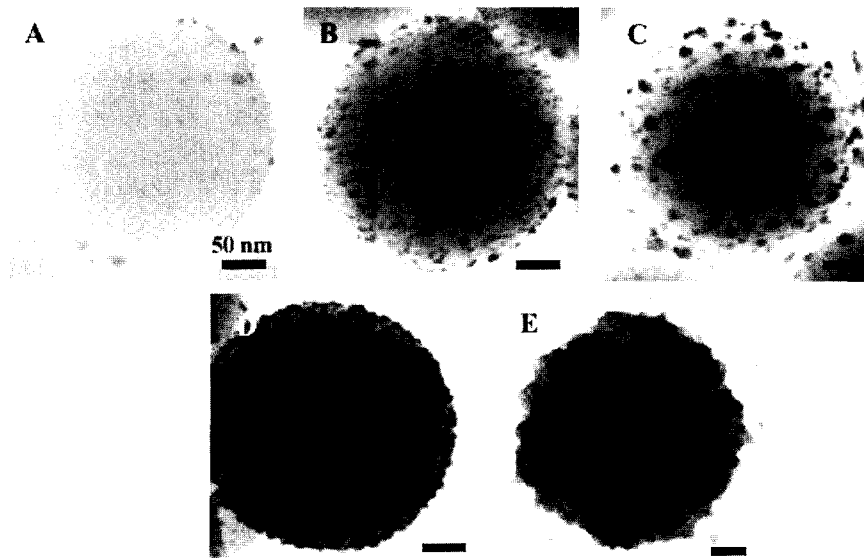


Fig. 2. 실리카 나노입자 표면에 형성되는 골드 셸의 성장과정에 대한 TEM 사진.

지막 단계로 실리카가 제거된 코어 부분에 마그네타이트를 형성시키게 된다. 금은 독성이 전혀 없는 물질이기 때문에 인체에 사용이 가능하며, 용도에 따라서 금 표면에 폴리머로 코팅을 하여 사용할 수도 있다.

**2.2. 자성제어 약물 전달체 임상 실험**

Epirubicin은 충실성 종양(solid tumor) 치료를 위해 광범위하게 응용되는 잘 알려진 항생제이다. 자성 약물전달체를 이용한 최초의 임상실험은 Lübke 등에 의하여 보고 되었다. 이 보고에 의하면 epirubicin 약제가 화학적으로 결합된 자성 유체(입자 크기 100 nm)를 이용하였다. 이것은 특정 녹말을 음이온 기를 갖는 황산염과 함께 자성입자를 코팅하여 양이온으로 하전된 epirubicin의 아미노당에 결합될 수 있도록 하였다. 전 임상 단계의 동물실험에서 자성유체에 대한 LD50은 발견되지 않았고, 약제가 결합된 자성 유체에 대하여 어떠한 과민증이나 주요한 실험실적 혼란은 나타나지 않았다.

Phase I/II 단계의 임상실험에서 자성유체는 영구자석에 의하여 인체표면 부근에 위치한 종양에 모일 수 있도록 하였다. 9명의 실험 환자 중에서 절반 정도의 환자에서 자성유체를 종양부위로 성공적으로 이동시킬 수 있었다. 처치에 따른 생체기관의 독성은 증가하지 않았고, 약물의 양이 많아짐에 따라 약물과 관련된 일부 독성이 나타났다. 자성유체를 이용한 약물 전달체는 짧은 반감기 또는 높은 독성을 갖는 고가의 약물에 대하여 효과적으로 이용할 수 있다.

자성제어 약물 전달체의 높은 효과를 위해 가장 중요한 변수는 자성유체의 혈관내 생체 호환성, 자화율, 생체 안에서의 약물 배출 시간이다. 이와 함께 고려되어야 할 사항은 다음과 같다.

1. 자성유체의 특성 (입자크기, 입자의 표면 특성,

유체의 농도, 유체의 체적, 약물과 자성유체간의 결합력, 배출 특성)

2. 기관에의 전달 방법 (주입 경로, 주입 간격, 주사 속도, 주입시간)
3. 외부 자장의 분포와 세기
4. 외부자장의 유지 시간
5. 환자의 생리학적 요인 (질병관련 기관의 크기, 몸무게, 피부, 혈액량, 심박출량, 전신의 혈관 저항, 순환 시간, 종양의 부피 및 위치 등)

**3. 자장을 이용한 세포분리**

세포의 자성 분리(magnetic separation)는 같은 목적으로 사용되는 다른 기술들에 비하여 여러 가지 장점을 갖고 있다. 이 방법은 혈액, 골수, 조직균질액(tissue homogenate), 음식, 물, 토양 등과 같은 원료 표본에서 표적 세포를 직접 분리해 낼 수 있다. 세포 분리를 위한 다른 일반적인 방법에 비하여 자성 분리는 비교적 간단하고 빠르며, 한편으로는 크로마토그래피 또는 electromigratory 분석을 위한 표본 농축과정으로 이용될 수 있다. 자기장은 전기장과는 달리 이온이나 하전된 용액의 움직임에 방해를 주지 않는다. 더욱이, 자성체와 비자성체의 자화율의 차이가 매우 크므로, 매우 선택성이 높은 분리 방법이 될 수 있다. 일반적인 방법에서 수율을 높이기 위한 원심분리 또는 필터링 과정에 비하여, 결합과 세척에 따른 전단력도 매우 작다. 많은 표본 처리량과 고순도화를 위한 자동화는, 복잡한 절차나 고가의 장비의 도움 없이 자성 분리기만으로 가능하다. 전체 분리과정은 하나의 튜브 안에서 처리될 수 있으면, 여러 개의 표본을 동시에 처리 가능하다 (Fig. 3).

일반적으로 세포의 자성 분리는 두 가지 형태가

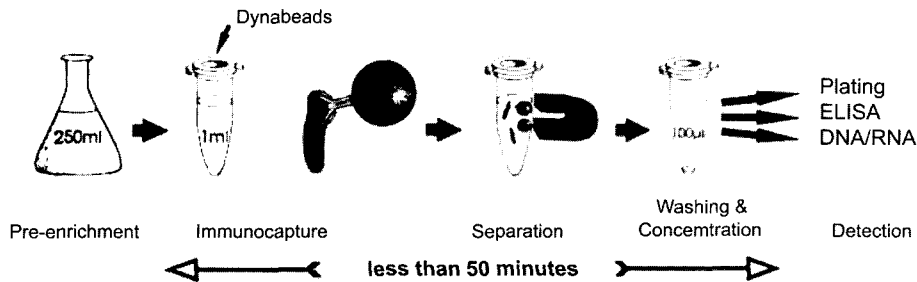


Fig. 3. 자성 분리 과정의 예.

있다. 첫 번째는 분리할 세포 자체가 충분한 자기 모멘트를 갖고 있어서, 어떤 다른 수식이 없이 자성 분리를 할 수 있는 것이다. 자연에서 이러한 세포는 단지 두 가지만 존재하는 데, 그것은 높은 농도의 상자성 헤모글로빈을 함유하고 있는 적혈구(erythrocyte)와 세포 안에 작은 자성입자를 갖고 있는 magnetotactic bacteria이다. 두 번째 형태는 세포와 매체간의 자화율의 차이를 주기 위하여 자성입자를 부착하는 것이다. 자성입자의 부착은 여러 가지 자연으로 존재하는 친화성 리간드에 의하여 개재되며, 이것은 세포 표면의 목표구조와 작용을 하게 된다. 가장 많이 사용되는 방법으로는, 특정 세포 표면의 항원 결정기(epitope)에 대응하는 항체(antibody)가 사용된다. 그러나 다른 특정 리간드들도 사용될 수 있다. 새롭게 형성된 복합물은 자성특성을 갖으며, 적절한 자성 분리를 이용하여 사용되게 된다.

자성입자와 자성 분리를 이용하여 표적 세포를 정제하기 위한 분리과정은 기본적으로 다음과 같이 3단계로 이루어진다. (1) 관심대상의 세포를 함유하는 현탁액을 입자와 혼합한다. 표적 세포와 자성입자와의 상호작용이 배양과정 (통상 30-60분 이하)에서 일어난다. 그 후, 형성된 자성 복합체는 적절한 자성 분리기에 의하여 분리되고, 부유물은 버려지거나 다른 용도로 사용된다. (2) 자성 복합체는 원하지 않는 오염물을 제거하기 위하여 수 회 세척한다. 이와 같이 하여 얻어진 자성입자가 부착된 세포는 배양 실험 등에 직접 사용될 수 있다. 또는 세포를 분리한 다음, 여러 가지 방법(chromatography, electrophoresis, PCR 등)을 사용하여 함유량을 분석할 수 있다. (3) 특정 목적을 위하여 자성입자를 분리된 세포로부터 여러 가지 방법을 이용하여 떼어낼 경우가 있다. 떨

어진 자성입자는 분리를 이용하여 현탁액으로부터 제거되고, 세포는 다른 분석이나 응용을 위하여 이용된다.

대부분의 자성분리는  $Fe_3O_4$  또는  $-Fe_2O_3$  입자를 이용하며, 간혹 페라이트 입자 또는 이산화 크롬의 입자가 사용된다. 사용되는 자성입자는  $1\mu m$  또는 그 이상의 큰 입자와 50-200 nm의 작은 입자 두 가지가 사용된다. 두 가지 형태의 입자는 모두 많은 응용분야에서 성공적으로 사용되었으나, 특정 목적을 위해서는 둘 중의 어느 한 가지의 형태가 유리하게 작용된다.

#### 4. 맺음말

국내에서 의료용 자성 나노입자에 대한 연구는 요업기술원, 경북대 등 극히 일부분에서 MRI 조영제, 약물 전달체에 대하여 연구를 수행하고 있으나 아직 시작 단계라 할 수 있다. 의료용 나노자성입자를 개발하기 위해서는, 일정한 크기의 나노입자를 제조하기 위한 합성기술, 액상 속에서 나노입자간의 응집이 발생하지 않도록 하는 분산기술, 용도에 적절한 폴리머를 나노입자에 코팅하는 기술 등의 핵심기술을 확보해야만 하겠다. 더불어, 이 재료는 인체에 투입되어 사용되므로, 의료분야와 공동으로 연구가 진행되어야만 그 성과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

#### 감사의 글

이 글은 산업자원부의 차세대 신기술 개발과제의 지원에 의한 것입니다. (No. N11-A08-1402-07-1-3)