



서론

테라헤르츠 포토닉스(THz photonics)는 현대광학에서도 가장 최근에 연구가 시작된 분야로서 테라헤르츠(Terahertz, 1 THz = 10^{12} Hz) 영역의 빛은 일반적으로 0.1~수십 THz 정도의 주파수를 가진 전자기파를 말한다. THz 주파수 대역은 기존의 밀리미터파와 원적외선 영역과도 일부 겹치지는 부분이 있으나 ps 이하의 짧은 시간 동안 일어나는 전자파 현상을 직접 측정한다는 관점에서 기존의 밀리미터파와 원적외선 영역과 방법론적으로 확실히 구별된다고 할 수 있다.

THz 대역의 경우 과거에는 주로 순수과학적인 관점에서 흥미로운 연구대상으로 인식되어 왔으나, 그 동안 레이저와 반도체 기술을 바탕으로 한 THz 소자 및 측정기

THz 시영역 분광기술

일반적으로 펄스 형태의 THz 광원이라고 할 때는 펄스 폭이 1 ps 보다 짧은 경우를 말한다. 이 경우 THz 광원의 출력이 주파수 영역에서 볼 때 0.5~1 THz의 중심주파수를 기준으로 수 THz 이상의 대역폭을 가지게 되어 반도체 및 생화학 물질의 특성을 측정하기에 적합해짐을 알 수 있다. THz 펄스 광원은 여러 가지 방식으로 구현할 수 있는데 주로 광전도 안테나(photoconductive antenna), 광정류(optical rectification), 반도체 표면전계(semiconductor surface field) 등을 이용되고 있다^{1,3}. 현재 펄스 형태의 THz파는 대부분 펄스 레이저를 기반으로 작동되며 THz파를 발생시키고 측정하는 전체 실험 장치는 방법에 따라 약간의 차이는 있으나 기본적으로

특집 | 나노포토닉스

THz 바이오 센서 및 의료영상 기술

정은아, 박흥규, 김정희, 조민수, 한연호, 한해욱*

술의 눈부신 발전에 힘입어 현재 THz 기술은 전자, 재료, 생명, 의료 영상, 환경 및 우주기술에 이르기까지 실질적으로 응용가능한 분야가 급속히 확대되고 있다.

특히 의료 및 생명과학 분야는 최근에 전세계의 많은 연구진들이 THz 포토닉스 기술을 응용하기 위한 연구를 진행하고 있는 분야로서, 분자생물학과 의료영상 분야에 있어서 THz 포토닉스는 새로운 측정 및 분석도구로서의 가능성을 높여가고 있는 상황이다.

본 논문에서는 THz 펄스 광원과 측정기술을 이용한 THz 시간영역 분광기술(time-domain spectroscopy)과 이를 응용한 THz 바이오 센서, THz 의료영상 기술에 대하여 현재까지 진행되고 있는 연구동향에 대하여 논하고자 한다.

그림 1과 같이 구성되어 있으며 그림 2와 같은 optical gating 방식을 기초로 측정되고 있다⁴.

THz 펄스의 검출기는 광전도 안테나와 Pockels 효과를 이용한 전광샘플링(electro-optical sampling) 방식이 주로 사용되고 있다. 광전도 안테나의 경우, 기존의 액체 헬륨 온도에서 작동하는 볼로미터에 비해 100~1000 배 이상의 매우 높은 측정감도를 가지고 있는 장점을 가지고 있으나 일반적으로 측정주파수가 수 THz에 국한 되는 단점이 있다. 이에 비해 전광샘플링 방식은 광전도 안테나에 비해 측정감도가 낮으나 측정주파수가 수십 THz 이상인 장점을 가지고 있다. 그림 3은 광정류 방식과 광전도 안테나로 발생, 측정된 결과이다⁴. 최근에는 광전도 안테나와 전광샘플링 방식 모두 100 THz (3 μ m) 이상까지 측정된 실험결과가 보고되고 있는 등 가까운 장래

* 나노-테라 포토닉스 국가지정연구실 포항공과대학교 전기컴퓨터공학부
 경북 포항시 남구 효자동 산31 (우) 790-784
 TEL : 054-279-2240, FAX : 054-279-5263, E-mail : hhan@postech.ac.kr

THz 바이오 센서 및 의료영상 기술

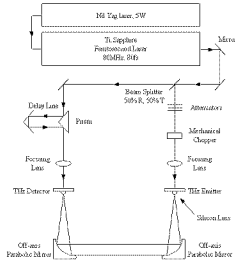


그림 1. THz 펄스의 발생 및 측정 실험 장치

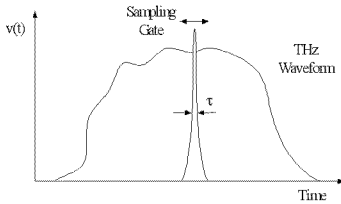
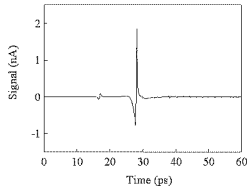
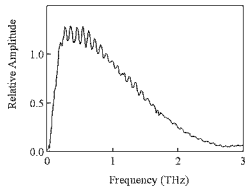


그림 2. Optical gating의 원리



(a)



(b)

그림 3. THz 펄스의 측정신호. (a) 시간영역, (b) 주파수 영역

에 THz 검출기술이 기존의 IR 영역까지 확대될 것으로 전망되고 있다¹⁹⁾.

THz 시 영역 분광 기술(THz time-domain spectroscopy)은 이러한 THz 펄스 광원과 측정기술을 바탕으로 하며 기존에 사용되어 오던 주파수영역 분광기술(frequency-domain spectroscopy)인 FTIR(Fourier transformed infrared) 기술에 비하여 THz와 전기장을 시간에 따른 함수로 직접 측정하기 때문에 푸리에 변환을 통하여 전기장의 크기와 위상을 동시에 실험적으로 정확히 측정할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 반면에 FTIR의 경우에는 일반적으로 전기장의 출력에 대한 크기만 실험적으로 측정하며, 전기장의 위상에 대해서는 인위적인 수치해석적인 방법을 통하여 구하고 있기 때문에 상대적으로 정확도가 있어서 신뢰도가 떨어지는 단점이 있다고 할 수 있다.

THz 바이오 센서

최근 수 년간 DNA, 단백질 등 여러 가지 생화학 분자들의 집합적 진동모드의 주파수가 THz 영역에 속한다는 사실에 기인하여 미국, 유럽, 일본 등의 많은 연구실에서 의학 및 생명과학 분야에 테라헤르츠 기술을 적용하는 연구 결과가 급증하고 있다. 예를 들어, THz파를 이용하여, 염색이나 표지를 이용한 기존의 검출 방법과는 달리 DNA의 결합상태를 직접 측정(label-free)할 뿐 아니라 DNA에 돌연변이(mutation)가 발생한 경우에 대해서도 검출이 가능하다는 연구결과들이 보고되고 있다. DNA 외에도 생체 시스템에서 중요한 기능을 하는 단백질을 비롯한 여러 생화학 분자들을 검출해 내는 연구 결과들은 THz 기술을 이용한 바이오 센서 제작의 가능성을 충분히 보여주고 있다.

그림 4는 미국 RPI의 X.-C. Zhang 교수가 이끄는 THz 연구센터에서 발표된 결과로서 당단백질(glycoprotein) 중의 하나인 avidin 분자를 검출하기 위해 사용된 샘플과 검출 결과이다²⁰⁾. Avidin 분자를 검출하기 위해 avidin 분자와 vitamin H로 알려진 biotin 분자의 강한 친화성을 이용함으로써 avidin을 높은 감도로 검출할 수 있는 테라헤르츠 바이오 센서로서의 가능성을 극대화하였다. 이외에도 RPI 그룹은 단층으로 이

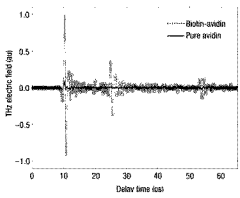
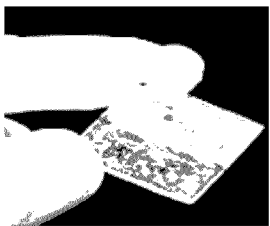


그림 4. 테라헤르츠 바이오 센서 및 당단백질 avidin 검출 결과

투어진 초박막 단백질이나 DNA를 측정할 수 있는 고감도 THz 측정기술을 개발하는 등 이 분야의 연구를 선도하고 있다.

THz파를 이용한 DNA 분자의 투과계수를 측정된 결과는 그림 5에 나타내었다. 위쪽은 상대 습도(relative humidity)를 변화시키가면서 측정한 DNA 샘플들의 흡수 스펙트럼(absorbance spectrum)이고, 아래쪽은 상대 습도가 5%보다 작은 변성된 BSA(bovin serum albumin)와 상대 습도를 변화시키가면서 측정한 BSA의 흡수 스펙트럼이며 결합상태에 따라 투과계수 값의 차이가 크게 나타나는 것을 볼 수 있다¹⁷⁾. 비슷한 연구 결과는 국내에서 수행된 DNA 어레이에 대한 측정결과에서도 볼 수 있으며 그림 6과 같이 DNA의 결합상태에 따라 굴절률이 10% 정도 달라지는 것이 관측되었다¹⁸⁾. 이러한 방법들은 기존의 바이오칩(Bio-chip)을 이용한 DNA 분석에 비해 THz 측정방식이 감도(sensitivity)가 비슷하거나 경우에 따라 더 좋아질 수 있을 뿐만 아니라 실험과정도 간단하다는 장점이 있으며, THz파를 이용한 시명역 분광법이 DNA와 단백질분자를 검출하고 해석하는데 효과적으로 사용될 수 있음을 보여주고 있다.

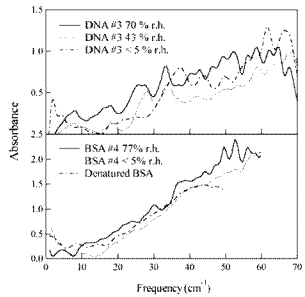


그림 5. 여러 가지 DNA의 흡수 스펙트럼.

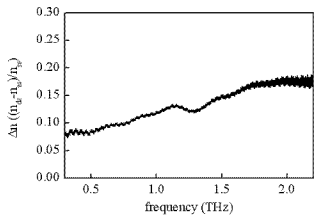
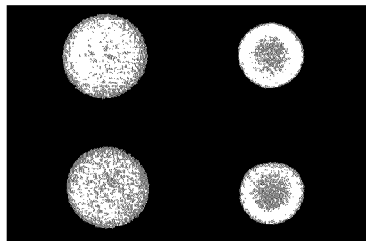


그림 6. DNA결합상태에 따른 굴절률 차이.

THz 의료영상 기술

THz파는 생체 조직을 통과하면서 그 조직의 화학성분에 따라 흡수되는 양이나 신호의 형태가 달라지게 된다. 또한 THz파는 매우 낮은 광자 에너지를 가지고 있기 때

문에 무이온화 광원(nonionizing source)으로서 인체에 무해한 특성을 지닌다. 따라서 이러한 테라헤르츠 파의 성질을 의료 영상 분야에 이용하려는 시도가 다방면에서 이루어지고 있는데, 특히 피부암이나 유방암, 간암과 같은 질병의 조기진단 및 정확한 진단을 위한 THz 의료영상 기기의 개발을 위한 연구가 유럽과 미국, 일본을 중심으로 활발히 진행되고 있는 실정이다. 그림 7, 8은 서양인들에게 공통적으로 발생확률이 높은 기저세포암(basal cell carcinoma)이라는 피부암 조직에 대해 각각 in vivo와 ex vivo에서 수행한 광학 이미지와 THz 이미지를 나타낸다¹⁰⁾. 보이는 바와 같이 광학 이미지에서는 쉽게 구별하기 어렵던 피부암 조직에 대한 특성이 THz 이미지에서는 피부암 조직의 분포를 뚜렷하게 관찰할 수 있음을 확인할 수 있다. 피부암을 비롯한 생체 조직의 결빙을 진단할 때에는 in vivo에서 정확한 진단을 하는 것이 중요한 이슈임을 고려하면 그림 7의 THz 이미지 결과는 의료 영상기기로서의 가능성을 충분히 확인할 수 있다. 이 연구는 실제로 영국의 Teraview사에서 발표한 결과로 THz 의료영상 기기를 상용화하기 위한 노력이 활발히 진행되고 있다.

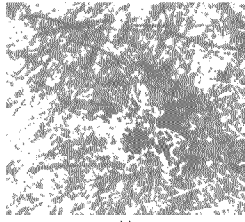
피부암 외에도 유방암에 대한 테라헤르츠 기술을 적용한 연구도 보고되고 있다. 모든 암조직과 마찬가지로 유방암 역시 암조직의 정확한 조기진단을 필요로 한다. 현재 유방암 제거 수술을 받은 환자의 약 15%가 재수술을 받는 것으로 알려져 있으며 이는 현재 사용되고 있는 의료 영상장비가 정확한 유방암 진단을 하기에 미흡한 점이 많다는 것을 시사한다. 앞서 이미 언급한 영국의 Teraview사에서 피부암 진단 외에도 여러 의과대학과의 공동연구를 통해 사람의 유방암 샘플을 준비하여 테라헤르츠 이미지를 얻은 결과를 보고하고 있다. 그림 9는 유방암 조직에 대한 테라헤르츠 이미지와 histology 이미지이다¹⁰⁾. Histology 상에서는 구별하기 어려운 유방암 조직의 분포를 테라헤르츠 이미지에서는 확연히 구별될 수 있음을 확인할 수 있다.

최근에는 국내에서도 포스텍과 아주대 의대와의 공동 연구를 통해 사람의 관절 연골조직에 대한 THz 펄스 이미징이 수행된 바 있다. 연골조직은 아주대 의대에서 인공관절 수술을 받은 60세 노인으로부터 추출되었으며 퇴행성 관절염이 진행된 조직과 정상조직에 대한 THz 이미지를 얻었다. 일반적으로 고등생물의 관절 연골조직은

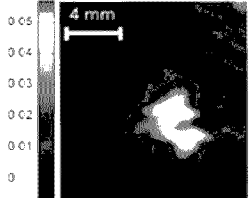
다층구조로 이루어져 있으며 superficial zone, transitional zone, deep zone, calcified zone의 4개의 층으로 구분된다. 이러한 연골조직 내부의 층들은 독특한 생화학적 구성성분과 구조적 배열을 가지고 있으며 각각 특수한 기능을 담당하고 있다. 따라서 연골조직의 특성을 분석하고 퇴행성 관절염을 진단하기 위한 시도로서 퇴행성 관절염이 많이 진행된 비정상 조직과 정상조직에 대해 THz 펄스 이미징 실험을 진행하였다. 그림 10은 건조시킨 관절연골조직에 대한 광학 이미지와 THz 이미지를 보여주고 있다¹¹⁾. 보이는 바와 같이 광학 이미지에서는 나타나지 않은 연골조직의 층들을 THz 이미지에서는 확연히 관찰할 수 있고, 각 조직의 퇴화 정도에 따라 테라헤르츠 이미지에서 나타나는 컬러지도의 값이 달라지는 것을 확인할 수 있다. 이는 아직 초보적인 단계이지만 THz 이미징 기술의 새로운 의료영상 기술로서의 가능성을 충분히 보여주고 있다고 할 수 있다.

전망

테라헤르츠 기술은 2004년도 미국의 MIT 테크놀로지 리뷰에서 미래 10대 유망 기술로, 그리고 2005년도에는 일본 물부과학성에서 10대 기간 기술로 선정됨에 따라 현재 전세계적으로 새롭게 주목 받는 유망 기술 중의 하나로 그 위상이 급부상하고 있다. THz 포토닉스는 연구의 양적, 질적인 측면에서 매우 빠른 속도로 발전하고 있으며, 그 응용에 있어서도 다양한 분야에서 시도되고 있다. THz 바이오 센서와 의료영상 분야는 아직 초보적인 수준에 머물고 있으나 현재의 발전속도로 판단할 때 가까운 장래에 해당분야에 중요한 위치를 차지할 것으로 전망된다. 그러나 이를 위해서는, THz 소자와 측정기술 자체의 연구와는 달리, 대부분의 THz 응용연구의 경우 다학제적인 공동연구가 필수적이다. 대표적인 예는 THz 바이오센서와 의료영상 분야로서, 외국의 경우 다학제적인 연구공동체가 많이 활성화되어 있으나 국내의 경우 아직 일부 연구를 제외하면 다학제적 연구진의 구성에 많은 어려움을 겪고 있는 상황이다. 따라서 국내에서도 관련분야 연구자들의 좀 더 적극적인이고 개방적인 자제가 필요한 시점이라고 판단된다.

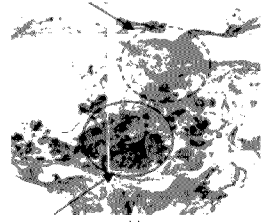


(a)

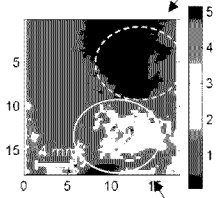


(b)

그림 7. THz파를 이용한 피부암 진단영상 (in vivo)

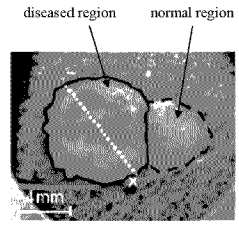


(a)

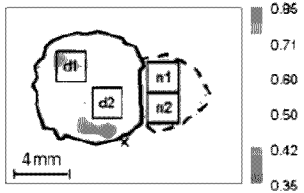


(b)

그림 9. 테라헤르츠파를 이용한 유방암 진단 영상



(a)



(b)

그림 8. THz파를 이용한 피부암 진단영상 (ex vivo)

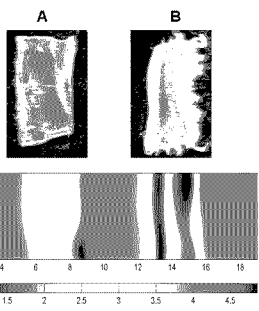


그림 10. 관상연골조직의 광학이미지(상)와 THz 이미(하) A: 비정상 조직, B: 정상 조직

참고문헌

- (1) M. van Erter and D. R. Grischkowsky, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* 38, 1684 (1990).
- (2) B. B. Hu, X.-C. Zhang, and D. H. Auston, *Appl. Phys. Lett.* 56, 506 (1990)
- (3) X.-C. Zhang and D. H. Auston, *J. Appl. Phys.* 71, 326 (1992).
- (4) Nano-THz Photonics Lab, POSTECH.
- (5) C. Kübler, R. Huber, S. Tubel, and A. Leitenstorfer, *Appl. Phys. Lett.* 85, 3360 (2004).
- (6) S. P. Micken, A. Menikoff, H. Liu, C. A. Mannella, R. MacColl, D. Abbott, J. Munch and X.-C. Zhang, *Phys. Med. Biol.* 47, 3789 (2002).
- (7) A. G. Markez, A. Roitberg and E. J. Heilwell, *Chem. Phys. Lett.* 320, 42 (2000).
- (8) Unpublished data, Nano-THz Photonics Lab, POSTECH.
- (9) R. M. Woodward, V. P. Wallace, R. J. Pye, B. E. Cole, D. D. Arnone, E. H. Linfield, and M. Pepper, *J. Investigative Dermatol.*, vol. 120, no. 1, pp. 72-78, Jan. 2003
- (10) A. J. Fitzgerald, V. P. Wallace, M. Jimenez-Linan, L. Bobrow, R. J. Pye, A. D. Purushotham, and D. D. Arnone, *Radiology* 239, 533 (2006).
- (11) E. Jung, H. Park, J. Kim, Y. Han, and H. Han, S. Kim, I. Park, J. Cui, B. Min, and H. Lim, 2006 IRMMW-THz Conf., Shanghai, China (2006)