

고감도 분자영상을 위한 다기능성 MRI 나노조영제

허용민 · 양재문 · 함승주

1. 서론

대표적인 단층 촬영 영상 장비인 자기공명영상(MRI, magnetic resonance imaging)은 비침습적으로 3차원 영상을 얻을 수 있으며, 대조도(contrast)와 공간 해상도(spatial resolution)가 뛰어나 질병의 진단을 위해 널리 사용되고 있다. 그리고 1980년대 후반 천연 고분자인 덱스트란(dextran)으로 코팅된 산화철 자성 나노입자(feridex, resovist)가 개발된 이후 MRI 조영제(contrast agent)는 전 세계적으로 약 9천억원 정도의 시장을 보유하고 있으며, 조직간의 대조도를 보다 증강시켜 특정 조직의 신호 증강 영상을 얻을 수 있는 새로운 조영제 개발에 대한 지속적인 연구 성과가 보고되고 있다. 하지만, 상용화되어 있는 MRI 조영제는 수동형 표적지향에 머무르고 있고 자기 민감도가 낮아, 획득한 MRI 영상은 특이 질병에 대한 생물학적 정보를 제공하기 위해서는 모호하며, 능동형 표적지향의 경우에는 아직 연구 단계에 머무르고 있다. 그러므로, 우리나라의 높은 의료 영상 기술 수준을 바탕으로 기기의 기초 성능 발전에 새로운 조영제 및 표적 지향 진단 기법을 개발하여 질병의 조기진단의 가능성을 높인다면 그 효과의 시너지는 극대화될 것으로 기대된다.

MRI 조영제를 이용한 병변의 조기 진단 및 고감도 분자영상을 위해서는, 1) 고감도 초상자성 나노입자의 합성 기술, 2) 안정한 수용상 분

산 기술, 3) 표적 지향 전달을 위한 표면 작용기의 조절 능력, 그리고 4) 다기능성 및 응용성 기술이 필요하다. 그리하여 본 원고에서는 고감도 및 다기능성 MRI 조영제의 진단 원리와 상용 조영제의 종류를 설명하고, 생체친화성 고분자를 기반으로 생물학, 약리학, 나노 기술이 융합된 새로운 최근 연구 동향과 합성방법을 기술하고자 한다.

2. 본론

2.1 MRI 조영제의 기본 원리

MRI 조영제는 생체 내 주입 후 강력한 외부 자기장과 고주파 에너지에 의해 발생하는 T1, T2 완화시간(relaxation time)의 변화에서



허용민
 1988 ~ 연세대학교 의과대학(학사)
 1994
 2000 ~ 연세대학교 의과대학(석사)
 2002
 2002 ~ 연세대학교 의과대학(박사)
 2005
 2005 ~ 연세대학교 의과대학 조교수
 2009
 2009 ~ 연세대학교 의과대학 부교수
 현재



양재문
 1998 ~ 연세대학교 공과대학 화학공학과(학사)
 2002
 2002 ~ 연세대학교 공과대학 화학공학과(석사)
 2004
 2004 ~ 연세대학교 공과대학 화학공학과(박사)
 2008
 2008 ~ 연세 나노메디컬 국가핵심연구센터
 Post Doc.
 2009 ~ 연세 뇌심혈관질환 융합연구단 연구교수
 현재



함승주
 1984 ~ 연세대학교 화학공학(학사)
 1988
 1988 ~ Ohio State Univ. Chemical Engineering
 (석사)
 1990
 1990 ~ Ohio State Univ. Chemical Engineering
 (박사)
 1996
 1996 ~ Ohio State Univ. & Cleveland Clinic
 Foundation (Post. Doc.)
 1997
 1997 ~ 연세대학교 공과대학 화학공학과 조교수
 2001
 2001 ~ 연세대학교 공과대학 화공생명공학부 부교수
 2006
 2003 ~ Cleveland Clinic Foundation (Visiting
 Scholar)
 2004
 2006 ~ 연세대학교 공과대학 화공생명공학과 교수
 현재

Multifunctional MR Imaging Agents for Ultra-sensitive Molecular Imaging

연세대학교 의과대학 (Yong-Min Huh and Jaemoon Yang, Department of Radiology, Yonsei University, Seoul 120-752, Korea)

연세대학교 공과대학 화공생명공학과 (Seungjoo Haam, Department of Chemical & Biomolecular Engineering, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea) e-mail: haam@yonsei.ac.kr

오는 차이를 감지하여 정상 조직과 비정상 조직의 대조도를 증강시킴으로써 국소부위의 해부학적 혹은 기능적 영역에 대한 영상화를 가능케 하는 화학 물질로, 일반적으로 MRI 조영제는 상자성(paramagnetic) 조영제와 초상자성(superparamagnetic) 조영제로 구분된다.¹

상용 상자성 조영제는 T1 강조 영상에서 증강된(밝은) 신호를 보이기 때문에 양성(positive) 조영제로도 불리고 가돌리늄(Gd), 망간(Mn) 등의 상자성 전이금속 이온을 이용하여 제조되며, 이온 자체의 독성이 강하기 때문에 저분자인 DTPA(diethylene triamine pentaacetic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane N,N',N'',N'''-tetraacetic acid) 등의 착화합체나 착화합이 가능한 기능그룹(예: 카르복실기)이 달려있는 생체 친화적인 고분자와의 착화합물을 형성하여 T1과 T2 완화시간을 줄임으로써 T1, T2 조영제 모두 사용이 가능하다.^{2,3} 하지만, 상자성 조영제는 주로 T1 조영제로 사용되며, 이들의 조영 증강 효과는 주로 물 분자와 수화(hydration)하여 T1 완화시간을 짧게하는 내구(inner sphere) 기여로 발생하며 일부는 물 분자가 확산에 의해 조영제 스스로가 만들어 내는 자기장에 영향을 받아 자기이완 증강이 발생하는 외구(out sphere) 기여로 발생하게 된다(그림 1). 하지만 생체 독성과 mM 수준의 영상이 가능한 상자성 이온을 이용한 조영제 보다는 μM 수준의 고감도 분자 영상이 가능한 초상자성 조영제에 대한 많은 연구가 진행 중이다.^{2,4}

임상에 일반적으로 사용되는 초상자성 조영제는 텍스트라이나 텍스트란의 유도체로 표면코팅이 되어 있는 Fe_3O_4 나 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 와 같은 초상자성 나노입자를 기반으로 합성되며 음성(negative) 조영제로 구

분된다. 초상자성 조영제를 포함하고 있는 조직은 외구 기전에 따라 주변부와의 자화율(susceptibility) 차이에서 발생하는 물 분자 내 양성자 위치에서의 국부 자기장을 왜곡시켜 양성자들이 더욱 빠르게 탈위상(dephasing)하게 만들어 T2 이완이 증강된(T2 이완시간의 감소) 영상을 획득할 수 있다. 초상자성 조영제는 입자의 크기에 따라 두 군으로 나뉘며, 50 nm 보다 큰 경우 SPIO(superparamagnetic iron oxide) 그리고 50 nm 보다 작은 경우 USPIO(ultrasmall superparamagnetic iron oxide)라고 한다. SPIO의 경우 생체 내 주입 후 간(Kupffer 세포)이나 비장과 같은 내장세포계(RES, reticuloendothelial system)에 의해 빠른 시간 안에 축적되어 간 조영제로 사용되며 Feridex®나 Resovist® 등이 여기에 속한다. Sinerem®나 Combidex®과 같은 USPIO의 경우 작은 크기로 인해 SPIO에 비해 상대적으로 혈관 내 체류시간이 길어 지역적인 림프절(regional lymph node) 영상, 암세포의 신생혈관형성(angiogenesis)에 대한 정보나 죽상경화반(atherosclerosis plaque)을 진단할 수 있다.

2.2 고감도 나노조영제

2.2.1 고감도 나노조영제의 합성

앞에서 말한 바와 같이 혈액저류(blood pool) 조영제 혹은 간 조영에 주로 사용되는 기존 상용 초상자성 조영제는 공침법(CPM, co-precipitation method)을 사용하여 제조한 초상자성 나노입자를 사용한다.⁵ $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 이온과 저분자당의 텍스트라이 존재하는 상태에서 순간적으로 염기성 용액을 넣어주게 되면 산화철 나노입자가 침전이 되며, 응집된 자성체를 제거하기 위해 원심분리와 겔 여과를 통해 크기 선별 공정과 투석을 거쳐 SPIO나 USPIO와 같은 초상자성 조영제로 제조된다.⁶ 이러한 제조 방법은 조영제의 핵심인 초상자성 나노입자가 상온에서 합성되어 결정성이 낮고 다양한 크기분포가 생길 수 있어 분자영상을 하기에는 개선이 필요하다.

반면, 1990년대 초반 개발된 열분해법(TDM, thermal decomposition method)은 합성 이후 크기 선별 공정 없이 고결정성의 자성 나노입자를 합성할 수 있게 되었다.^{7,8} 일반적으로 Fe^{3+} 이온을 포함하고 있는 전구체(precursor)를 사용하여 200 °C 이상의 고온에서 가열을 하여 초상자성 나노입자가 합성되며 용매, 전구체, 리간드의 종류 및 양,

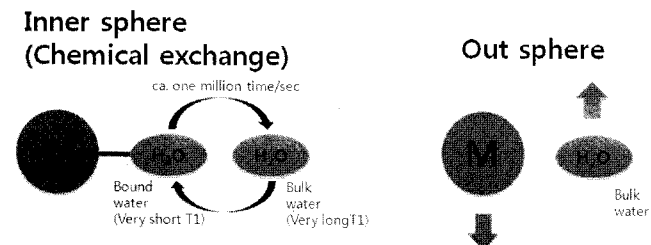


그림 1. MRI 조영제의 작용 기전.

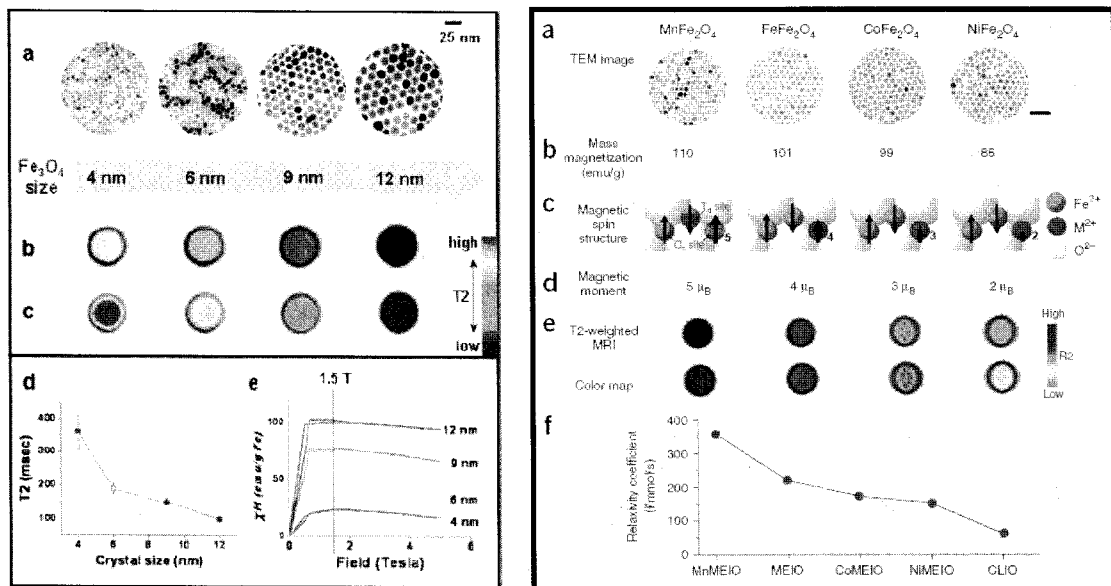


그림 2. 마그네타이트(magnetite, Fe_3O_4) 초상자성 나노입자의 크기 효과(왼쪽).¹² 금속 페라이트 나노입자의 조성에 따른 MRI 조영 특성 변화(오른쪽).⁴

열분해 시 온도변화 등과 같은 공정 변수에 따라 원하는 크기를 1 nm 수준으로 정교하게 조절할 수 있게 되었다.^{9,10}

특히, 2005년에는 국내 연구진에 의하여 합성된 초상자성 나노입자가 크기에 따라 MRI 조영제로서 T2 이완 시간이 달라지는, 즉 합성된 자성 나노입자의 크기가 커짐에 따라 조영 증강효과가 나타나는 것을 세계 최초로 확인하였다(그림 2, 왼쪽).^{11,12} 이는 크기가 작은 초상자성 나노입자일수록 입자 표면에서의 스핀-경사 효과(spin-canting effect)가 커져서 입자 전체의 자기 모멘트(net magnetic moment)의 감소로 인해 조영 감쇄효과가 나타나는 것이다.¹³ 이후 2007년에는 초상자성 나노입자를 구성하는 물질과 조성에 따라 조영 증강 효과가 나타나는 것을 확인하였다.⁴ 기존 상용 조영제는 Fe₃O₄ 혹은 Fe₂O₃로 이루어져 있어 자기 모멘트가 4 μ_B(Bohr magneton) 이하인 반면, MnFe₂O₄의 경우 고결정성과 Mn²⁺ 이온이 결정구조의 팔면체 자리(octahedral position)에 위치하게 됨으로 자성 스핀 구조(magnetic spin structure)상 5 μ_B로 높은 자기 모멘트를 유도할 수 있게 되어 nM 수준의 고감도 분자 영상이 가능하게 되었다(그림 2, 오른쪽).

2.2.2 생체친화성 고분자를 이용한 초상자성 나노입자의 수용상 분산기술

열분해 방법에 의해 합성된 고감도 초상자성 나노입자를 생체 내로 주입할 수 있는 조영제로 사용하기 위해서는 수용상 분산 기술이 매우 중요하다. 현재까지 보고된 방법 중 표면 리간드 치환법(exchange method)과 부가법(addition method)이 널리 사용되고 있다(그림 3).^{11,14,15}

우선 리간드 치환법은 초상자성 표면을 감싸고 있는 올레인산이나

라우릴산과 같은 소수성 지방산을 친수성 리간드로 치환하는 방법이다. 이때 사용 가능한 친수성 리간드는 카르복실기(carboxyl)나 다이하이드로페닐기(dihydroxyphenyl)를 포함하고 있으면 리간드 교환 후 자성체와의 안정한 결합을 유지할 수 있다.

예를 들어, 저분자량의 DMSA(2,3-dimercaptosuccinic acid)나 도파민(dopamine)과 같은 리간드부터 poly(acrylic acid)와 poly(allylamine) 같은 고분자도 수용상 초상자성 나노입자를 만드는데 사용이 가능하다.^{4,16,17} 리간드의 교환을 통해 무극성 용매에서 존재하던 자성 나노입자가 수용상에 안정하게 분산된다. 한편, 저분자량의 리간드를 사용한 경우 수용상 안정성을 보이는 pH나 염농도에 대한 범위가 좁아, 생체 내 주입이 되었을 경우 체내 단백질이나 RES에 의해 혈액 내 순환시간이 짧아질 수 있다.

초상자성 나노입자를 수용상에 안정하게 분산시키기 위한 또 다른 방법인 리간드 부가법은 소수성 나노입자를 코팅할 수 있는 양친매성 고분자를 사용하여 이루어진다. 이때 사용될 수 있는 고분자로는 poly(vinyl alcohol), Pluonic 계열 상용 계면활성제뿐만 아니라 PEG-PLGA, PEG-fatty acid, PCL-*b*-PMAA, PEG-lipid 등과 같은 합성 양친매성 고분자도 가능하다.^{15,18-23} 섞이지 않는 수상(양친매성 고분자 포함)과 유기상(소수성 초상자성 나노입자)을 강제로 유화시키고 그 액적의 크기를 나노 수준으로 낮춘 상태에서 유기 용매를 증발시키게 되면 수용상에 안정하게 분산된 초상자성 나노 조영제가 만들어진다. 이러한 수용상 분산 기술을 통해 제조된 초상자성 나노 조영제는 EPR(enhanced permeation and retention) 효과에 의해 수동적인 표적화를 통해 암 진단이 가능하다. 그림 4처럼 NIH3T6.7 세포주를 이

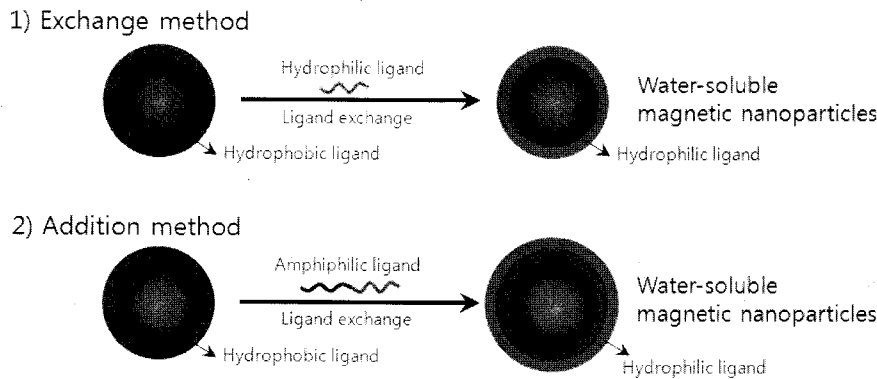


그림 3. 고감도 초상자성 나노입자를 수용상에 분산시키기 위한 리간드 치환법과 부가법.

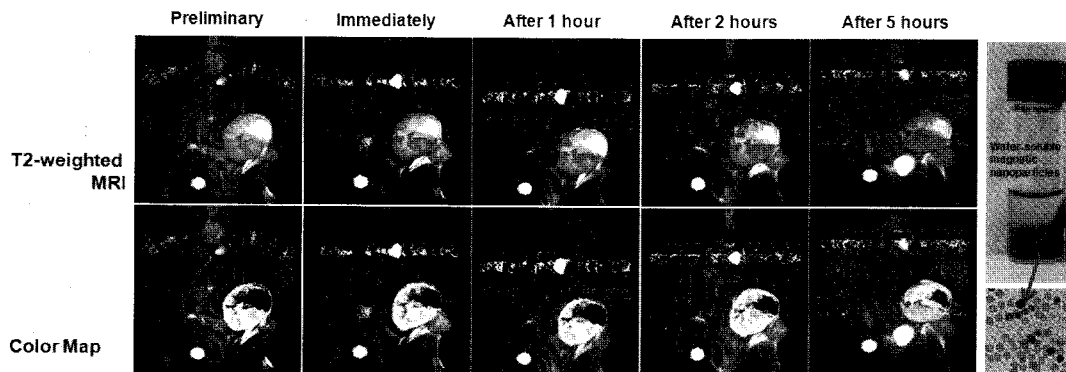


그림 4. PEG-fatty acid를 이용하여 수용상에 분산시킨 초상자성 나노조영제를 이용하여 유방암 동물모델에서의 1.5T MRI를 이용하여 조영 효과를 확인한 결과. 수용상에 분산된 사진(오른쪽 위)과 전자현미경사진(오른쪽 아래).¹⁵

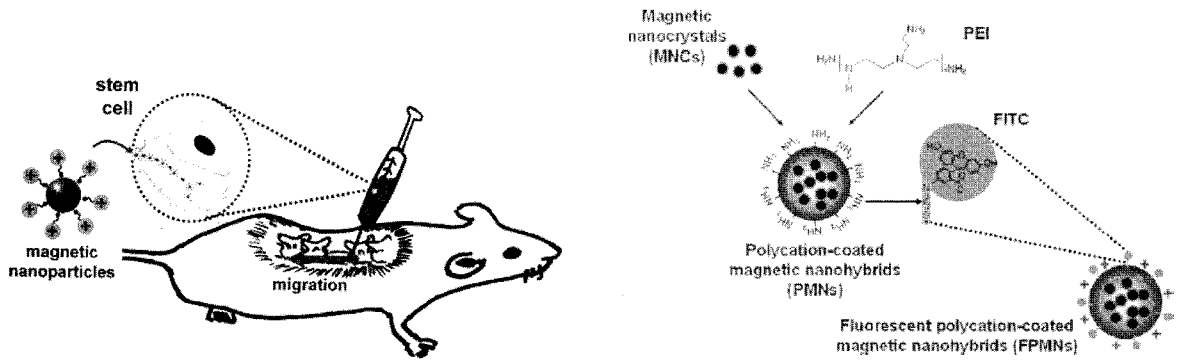


그림 5. 줄기세포의 표지자로 사용하기 위해 양이온성 고분자를 이용하여 수용상에 분산된 초상자성 나노조영제.

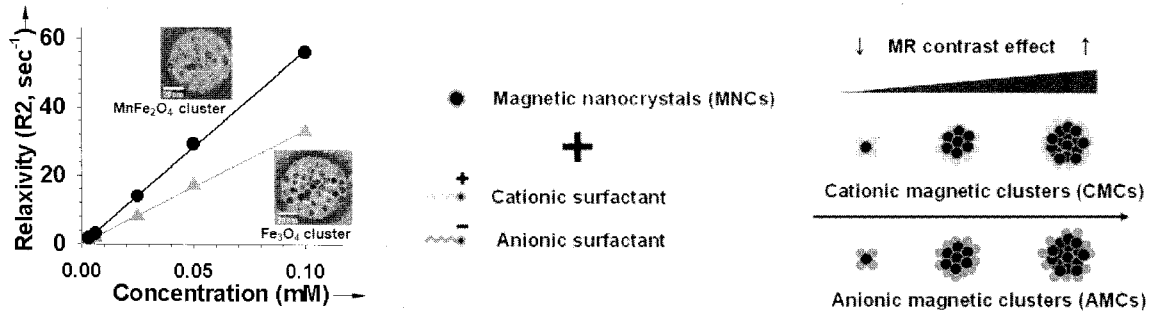


그림 6. 고감도 MRI 영상을 얻을 수 있는 초상자성 나노클러스터 형성에 대한 개념도.

용하여 누드마우스의 대퇴부 부위에 유방암 동물모델을 확립하고 꼬리 혈관으로 i.v. 주입하고 1.5T MRI를 이용하여 시간에 따른 경과를 관찰한 결과 암세포 부위가 특이적으로 강조됨을 알 수 있다.

또한, (3-carboxypropyl)trimethylammonium chloride를 이용한 리간드 치환법이나 poly ethylene imine(branched PEI, 25k)의 독특한 구조에서 나오는 양친매성으로 인해 PEI만으로도 리간드 부가법을 이용하여 초상자성 나노입자의 수용상 분산이 가능하다.^{24,25} 이렇게 합성된 초상자성 나노입자의 경우 혈관 내로 주입하는 조영제뿐만 아니라 표면에 나와있는 양이온성 작용기에 의해 줄기세포 표지 물질로 사용 가능하여 초상자성 나노입자에 의해 표지된 줄기세포가 생체 내 주입 후 MRI를 이용하여 줄기세포의 이동을 추적할 수 있는 기술도 보고되었다(그림 5).

한편, 최근에는 초상자성 나노조영제는 수~수십 개의 자성체가 응집되어 클러스터를 형성한 경우 날개로 있는 경우보다 더 많은 국소 자장의 변화를 가능케 하여 T2 이완시간을 더욱 짧게 하여 조영 증강 효과를 보였다.^{19,23,26} 이 경우 일부 합성 고분자, SDS(sodium dodecyl sulfate)나 CTAB(cetyltrimethylammonium bromide)와 같은 적절한 계면활성제를 사용한 경우 날개의 수용상 초상자성 나노조영제부터 100 nm 수준의 수용상 초상자성 나노클러스터가 제조되었다. 이러한 나노조영제 중 MnFe₂O₄를 이용하여 클러스터를 만든 경우 상용 조영제보다 4배 가까이 높은 조영 증강 효과를 보였다(그림 6).²³

2.3 MRI 기반 지능형 나노조영제

기존 상용 나노조영제는 표면이 텍스처상으로 둘러싸여 있어 일부 탐식세포(macrophage)를 표적화하는데 사용할 수 있지만, 유방암, 상피 세포암 등과 같은 다양한 표적에는 특이적으로 전달을 할 수가 없기 때문에, 표적화를 위해서는 수용상 초상자성 나노조영제의 표면 작용기에 원하는 표적 세포에 특이적으로 과발현되어 있는 특정 수용체에

대한 항체, 단백질, aptamer 등을 부착하여 원하는 부위에 대한 조영증강 효과를 얻어 암이나 특이 질병의 진단을 가능케 할 수 있다.²⁷ 생체 내 순환시간을 늘리기 위해 PEG기반 고분자를 이용하여 리간드 치환법이나 부가법에 의해 제조된 자성 나노조영제는 모두 수용상에 안정하게 분산이 되어 있고 표면 작용기에 표적지향 리간드가 부착이 된 경우 원하는 병변이 영상이 될 수 있는 지능형 나노조영제의 합성이 가능해진다. 예를 들어, 수용성 초상자성 나노입자에 허셉틴이 부착된 경우 표적 유방암 세포주에 특이적으로 고발현된 HER2/nue 수용체에 특이적으로 전달이 가능하여 MRI에 의해 선택적인 영상이 가능하게 된다. 그림의 경우 수용체 특이적 결합 능력이 없는 Immuno-globulin(IgG, irrelevant antibody)을 초상자성 나노클러스터에 부착하여 조영 효과를 비교한 결과 허셉틴이 부착된 초상자성 나노 클러스터(HER-MMPNs, Herceptin-conjugated multifunctional magnetopolymeric nanohybrids)의 경우가 3배 이상 높은 조영 증강 효과가 나타나는 것을 확인할 수 있었다(그림 7).²³

2.4 MRI 기반 다중영상 나노조영제

MRI를 기반으로 다른 영상장치와의 다중영상화가 가능한 다중기능성 나노조영제의 경우 원하는 질병을 보다 빠르고 정확하게 진단하고 치료 단계로 들어가기에 앞서 질병에 대한 정확한 인지를 가능케 할 수 있다.^{20,28} 특히 MRI와 광학영상을 이용한 다중영상의 경우 수용액 환경에서 높은 양자량을 갖는 양자점(quantum dot)과 같은 나노입자와 동시에 봉입을 하는 방법이나 Cy5.5와 같은 인체에 무해하고 투과도가 좋은 근적외선(NIR, near infrared) 형광 염료를 초상자성 나노입자의 표면에 부착하여 병변의 다중영상을 하는 연구 결과들이 보고되었다.²⁹⁻³¹ 또한, 최근에는 동위원소를 표지한 fluorodeoxy-glucose(FDG) 조영제를 초상자성 나노입자에 도입함으로써 동일 질병모델에 대해 양전자방출단층촬영장치(positron emission to-

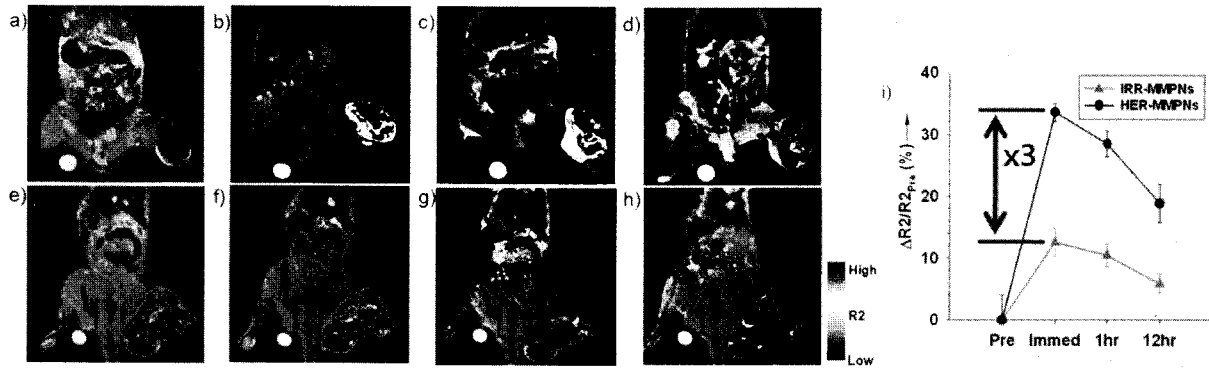


그림 7. NIH3T6.7 세포주가 이식된 동물 모델에서 획득한 허셀틴-초상자성 나노클러스터를 이용하여 암 표적화에 대한 MRI와 칼라민. HER-MMPNs (a)-(d), IRR-MMPNs(e)-(h): (a),(e) 주입 전(preinjection); (b),(f) 주입 직후(immediately); (c),(g) 주입 1시간 후; (d),(h) 주입 12시간 후. (i) 초상자성 나노클러스터 주입 후 시간에 따른 $\Delta R2/R2_{pre}$ 그래프.

graphy, PET)와 MRI를 동시에 수행할 수 있는 결과를 얻었다. MRI에 의한 모델에 대한 단층 영상과 PET에 의해 고감도 분자영상을 동시에 수행하여 결국 다중영상을 통해 병변에 대해 다양한 정보를 얻을 수 있고 서로의 단점을 보완하여 병변의 상태를 보다 확실하게 인지할 수 있는 결과를 보여주었다.³²

3. 결론

국가적 요구인 국민소득 3만불 시대 달성을 위해서는 고부가가치 및 기술 융합형의 속성과 세계 초일류 기술의 가능성을 가진 분야의 도출 및 투자가 필요한데, 신규 고감도 분자영상 나노조영제 기반 영상기술은 이러한 가능성을 모두 갖춘 고부가가치 핵심 기술 분야라고 할 수 있다. 또한, 고령화에 의한 노인의료확대, 의료시장의 세계화, 삶의 질 향상으로 인하여 맞춤 의료 및 고급 의료서비스에 대한 수요가 증가되고 있는 추세로, MRI 기반 고감도 분자 영상을 통해 보다 정확하고 신속한 질병의 조기 진단과 정확한 병변의 위치 및 상태 확인을 통해 보다 확실한 치료를 가능케 할 수 있다. 또한, 고감도 분자영상 나노조영제와 약물이나 유전자, 혹은 광열치료제와 접목하여 질병의 치료 과정을 모니터링하여 동시 진단 치료(테라노시스, theranosis=therapy+diagnosis)를 실현하기 위한 새로운 패러다임을 개척하기 위한 나노조영제 개발은 질병의 진단과 치료에 있어서 경쟁력 확보와 기술적 우위를 선점하기 위해서 필수 불가결하다. 또한, 적합한 생체친화성 표면 리간드의 선정과 합성을 통해 유무기 나노입자를 기반으로 하는 나노기술과 의학기술 영상기술을 바탕으로 임상 및 전임상 단계의 치료법 개발, 더 나아가 신약 개발을 앞당길 수 있는 발판을 제공할 것이다.

참고문헌

1. Y. Wang, S. Hussain, and G. Krestin, *Eur. Radiol.*, **11**, 2319 (2001).
2. N. Nasongkla, E. Bey, J. Ren, H. Ai, C. Khemtong, J. S. Guthi, S.-F. Chin, A. D. Sherry, D. A. Boothman, and J. Gao, *Nano Lett.*, **6**, 2427 (2006).
3. R. H. Hervé Tournier and M. Schneider, *Acad. Radiol.*, **9**, S20 (2002).

4. J.-H. Lee, Y.-M. Huh, Y.-w. Jun, J.-w. Seo, J.-t. Jang, H.-T. Song, S. Kim, E.-J. Cho, H.-G. Yoon, J.-S. Suh, and J. Cheon, *Nat. Med.*, **13**, 95 (2007).
5. R. Massart, *IEEE T. Magn.*, **17**, 1247 (1981).
6. T. Shen, R. Weissleder, M. Papisov, A. Bogdanov, and T. Brady, *Magnet. Reson. Med.*, **29**, 599 (1993).
7. J. Park, J. Joo, S. Kwon, Y. Jang, and T. Hyeon, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **46**, 4630 (2007).
8. S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, and G. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 273 (2004).
9. J. Park, K. An, Y. Hwang, J.-G. Park, H.-J. Noh, J.-Y. Kim, J.-H. Park, N.-M. Hwang, and T. Hyeon, *Nat. Mater.*, **3**, 891 (2004).
10. S. Sun and H. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8204 (2002).
11. Y.-M. Huh, Y.-w. Jun, H.-T. Song, S. Kim, J.-S. Choi, J.-H. Lee, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh, and J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12387 (2005).
12. Y.-w. Jun, Y.-M. Huh, J.-s. Choi, J.-H. Lee, H.-T. Song, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh, and J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5732 (2005).
13. M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, M. I. Montero, C. J. Serna, A. Roig, L. Casas, B. Martinez, and F. Sandiumenge, *Chem. Mater.*, **11**, 3058 (1999).
14. X. Michalet, F. F. Pinaud, L. A. Bentolila, J. M. Tsay, S. Doose, J. J. Li, G. Sundaresan, A. M. Wu, S. S. Gambhir, and S. Weiss, *Science*, **307**, 538 (2005).
15. J. Yang, T.-I. Lee, J. Lee, E.-K. Lim, W. Hyung, C.-H. Lee, Y. J. Song, J.-S. Suh, H.-G. Yoon, Y.-M. Huh, and S. Haam, *Chem. Mat.*, **19**, 3870 (2007).
16. T. Zhang, J. Ge, Y. Hu, and Y. Yin, *Nano Lett.*, **7**, 3203 (2007).
17. D. B. Robinson, H. H. Persson, H. Zeng, G. Li, N. Pourmand, S. Sun, and S. X. Wang, *Langmuir*, **21**, 3096 (2005).
18. J. Yang, C.-H. Lee, J. Park, S. Seo, E.-K. Lim, Y. J. Song, J.-S. Suh, H.-G. Yoon, Y.-M. Huh, and S. Haam, *J. Mat. Chem.*, **17**, 2695 (2007).
19. S.-B. Seo, J. Yang, T.-I. Lee, C.-H. Chung, Y. J. Song, J.-S. Suh, H.-G. Yoon, Y.-M. Huh, and S. Haam, *J. Colloid Interf. Sci.*, **319**, 429 (2008).
20. J. Yang, E.-K. Lim, H. J. Lee, J. Park, S. C. Lee, K. Lee,

- H.-G. Yoon, J.-S. Suh, Y.-M. Huh, and S. Haam, *Biomaterials*, **29**, 2548 (2008).
21. J. Yang, J. Park, J. Lee, B. Cha, Y. Song, H.-G. Yoon, Y.-M. Huh, and S. Haam, *J. Magn. Magn. Mater.*, **317**, 34 (2007).
 22. J. Lee, J. Yang, H. Ko, S. J. Oh, J. Kang, J.-H. Son, K. Lee, S.-W. Lee, H.-G. Yoon, J.-S. Suh, Y.-M. Huh, and S. Haam, *Advanced Functional Materials*, **18**, 258 (2008).
 23. J. Yang, C.-H. Lee, H.-J. Ko, J.-S. Suh, H.-G. Yoon, K. Lee, Y.-M. Huh, and S. Haam, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **46**, 8836 (2007).
 24. H.-T. Song, J.-s. Choi, Y.-M. Huh, S. Kim, Y.-w. Jun, J.-S. Suh, and J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9992 (2005).
 25. J. Yang, S.-B. Seo, E.-S. Lee, Y. Jung, K. Kim, S.-Y. Lee, D. Kim, J.-S. Suh, Y.-M. Huh, and S. Haam, *J. Mater. Chem.*, **18**, 4402 (2008).
 26. L. J. J. Manuel Perez, Terrence O'Loughlin, D. Högemann, and R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.*, **20**, 816 (2002).
 27. J. Lee, J. Yang, S.-B. Seo, H.-J. Ko, J.-S. Suh, Y.-M. Huh, and S. Haam, *Nanotechnology*, **48**, 485101 (2008).
 28. M. M. Huber, A. B. Staubli, K. Kustedjo, M. H. B. Gray, J. Shih, S. E. Fraser, R. E. Jacobs, and T. J. Meade, *Bioconjugate Chem.*, **9**, 242 (1998).
 29. L. Prinzen, R.-J. J. H. M. Miserus, A. Dirksen, T. M. Hackeng, N. Deckers, N. J. Bitsch, Megens, K. Dourma, J. W. Heemskerk, M. E. Kooi, P. M. Frederik, D. W. Slaaf, M. A. M. J. van Zandvoort, and C. P. M. Reutelingsperger, *Nano Lett.*, **7**, 93 (2007).
 30. V. S. Talanov, C. A. S. Regino, H. Kobayashi, M. Bernardo, P. L. Choyke, and M. W. Brechbiel, *Nano Lett.*, **6**, 1459 (2006).
 31. B. D. Greory Beaune, O. Cleent, C. Vayssettes, V. Cabuil, and C. Meager, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **46**, 5421 (2007).
 32. J.-W. Seo, Y.-W. Jun, S.-W. Park, H. Nah, T. Moon, B. Park, J.-G. Kim, Y.-J. Kim, and J. Cheon, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **47**, 6259 (2008).