

- 성과명** 생체 조직의 경화도를 초음파로 정확하게 탐지할 수 있는 나노-자성 버블 개발
- 대표연구자** 천진우 (기초과학연구원 나노의학연구단 연구단장)

## 나노의학으로 인류를 위한 의료혁신 이끈다

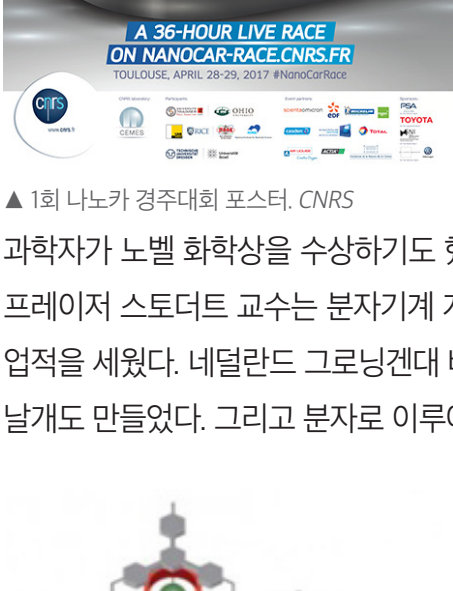


▲ 제1회 나노카 레이스에 참가한 나노 자동차 모습. CNRS

“*Although it is a very wild idea, it would be interesting in surgery if you could swallow the surgeon.*”  
(영동한 생각이지만 수술에서 외과 의사를 삼킬 수 있다면 흥미로울 것 같습니다.)

- 1959년 리처드 파인만 강의 중

### 현실로 다가온 나노과학, 그리고 나노의학



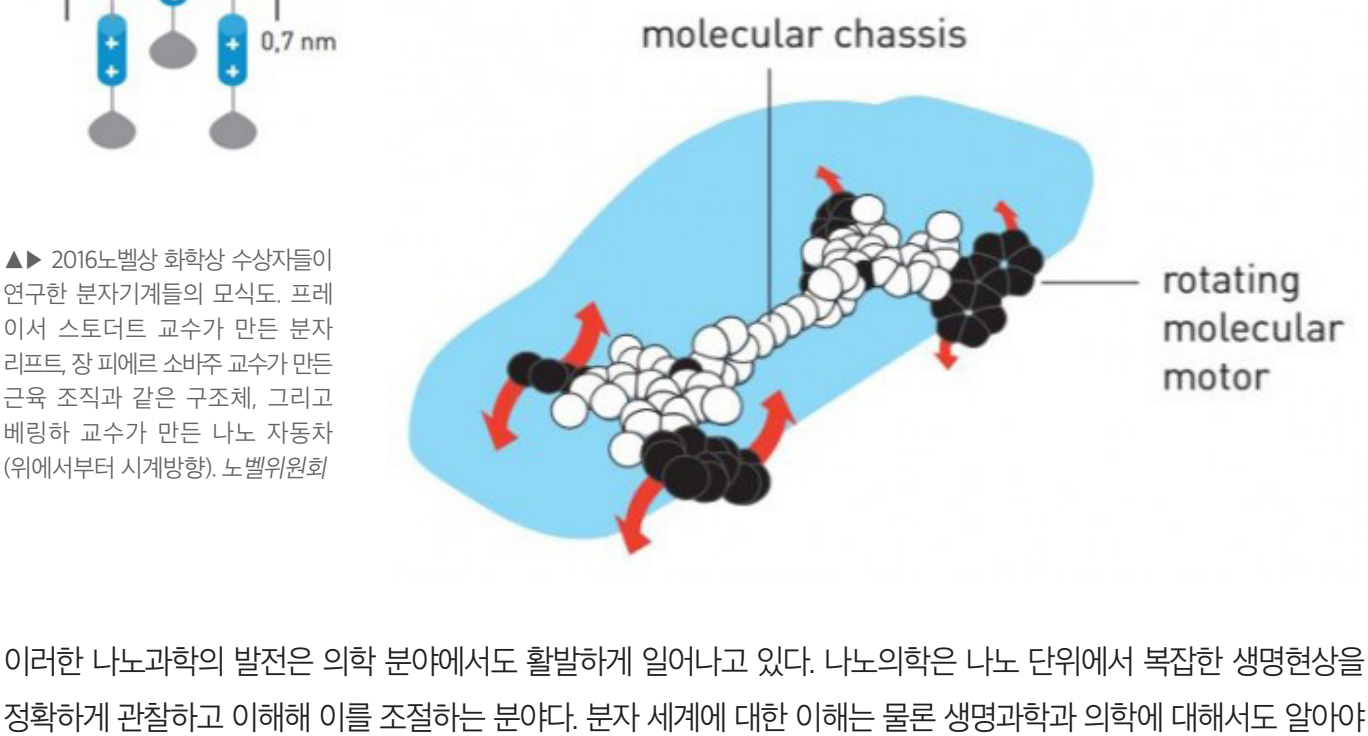
▲ 13회 나노카 경주대회 포스터. CNRS

지난 2017년 4월 프랑스 툴루즈에서는 사람 눈에는 보이지 않는 자동차 경주대회가 세계 최초로 열렸다. 5nm보다 작은 분자 수준의 나노 자동차들이 영하 268°C의 100nm 트랙을 36시간 동안 달리는 대회인 '나노카 레이스'였다.

나노 자동차는 분자를 조항해 만든 일종의 분자기체다. 이 대회에서는 순수한 금 결정 표면에 자연스럽게 생긴 너비 4-6nm 홈을 트랙 삼아 나노 자동차가 얼마나 빨리 달리는지를 겨룬다.

첫 대회에서는 미국 라이스대학교와 오스트리아 그레즈대학교로 이뤄진 나노프릭스팀과, 스위스 바젤대학교 팀이 공동 1등을 차지했다. 대회를 주최한 프랑스 국립과학연구소(CNRS)는 분자모터와 분자 자동차에 대한 관심을 일으키기 위해 대회를 기획했다고 밝혔다.

이보다 앞선 2016년에는 분자기체를 설계하고 합성한 공로를 세운 세 명의 과학자가 노벨 화학상을 수상하기도 했다. 프랑스 스트라우스부르그대 장 피에르 소바주 교수, 미국 노스웨스턴대 프레이저 스토더트 교수는 분자기체 개발을 위해 필요한 결합과 실 모양의 고리 등을 설계하고 움직임을 증명하는 업적을 세웠다. 네덜란드 그로닝겐대 베르나르트 페링하 교수는 1999년 분자모터를 처음 개발하고, 회전하는 분자 날개도 만들었다. 그리고 분자로 이루어진 나노 자동차를 만드는 데에도 성공했다.

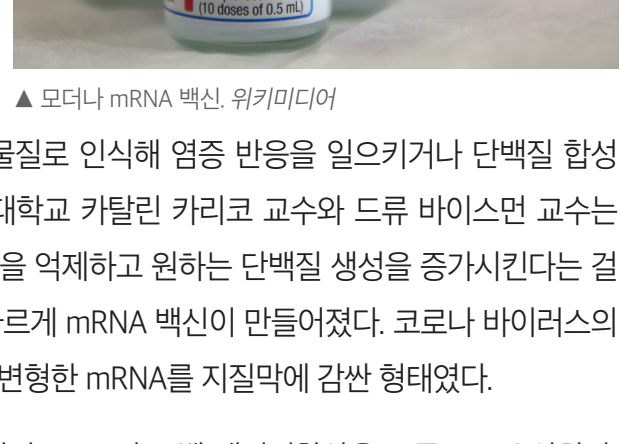


▲ 2016노벨상 화학상 수상자들이 연구한 분자기체의 모습. 프레이저 스토더트 교수가 만든 분자 리프트, 장 피에르 소바주 교수가 만든 근육 조직과 같은 구조체, 그리고 베링하 교수가 만든 나노 자동차 (위에서부터 시계방향). 노벨위원회

이러한 나노과학의 발전은 의학 분야에서도 활발하게 일어나고 있다. 나노의학은 나노 단위에서 복잡한 생명현상을 정확하게 관찰하고 이해해 이를 조절하는 분야다. 분자 세계에 대한 이해는 물론 생명과학의 의학에 대해서도 알아야 하는 융합과학이기도 하다.

지난 2019년 시작된 코로나 팬데믹에서 많은 사람들의 목숨을 구해낸 코로나 백신은 나노의학의 대표적인 사례로 손꼽힌다. 2020년 11월 미국의 화이자사와 독일 바이오엔테크사가 공동으로 개발한 'BNT162b2'가 가장 먼저 FDA 승인을 받았고, 곧이어 12월에는 미국의 모더나와 국립알레르기전염병연구소(NIAID)가 공동으로 개발한 'mRNA-1273'이 승인을 받았다. 둘 다 mRNA 백신으로, 전통적인 백신보다 훨씬 빠르게 개발되며 mRNA를 이용한 백신의 유용성을 세상에 알렸다.

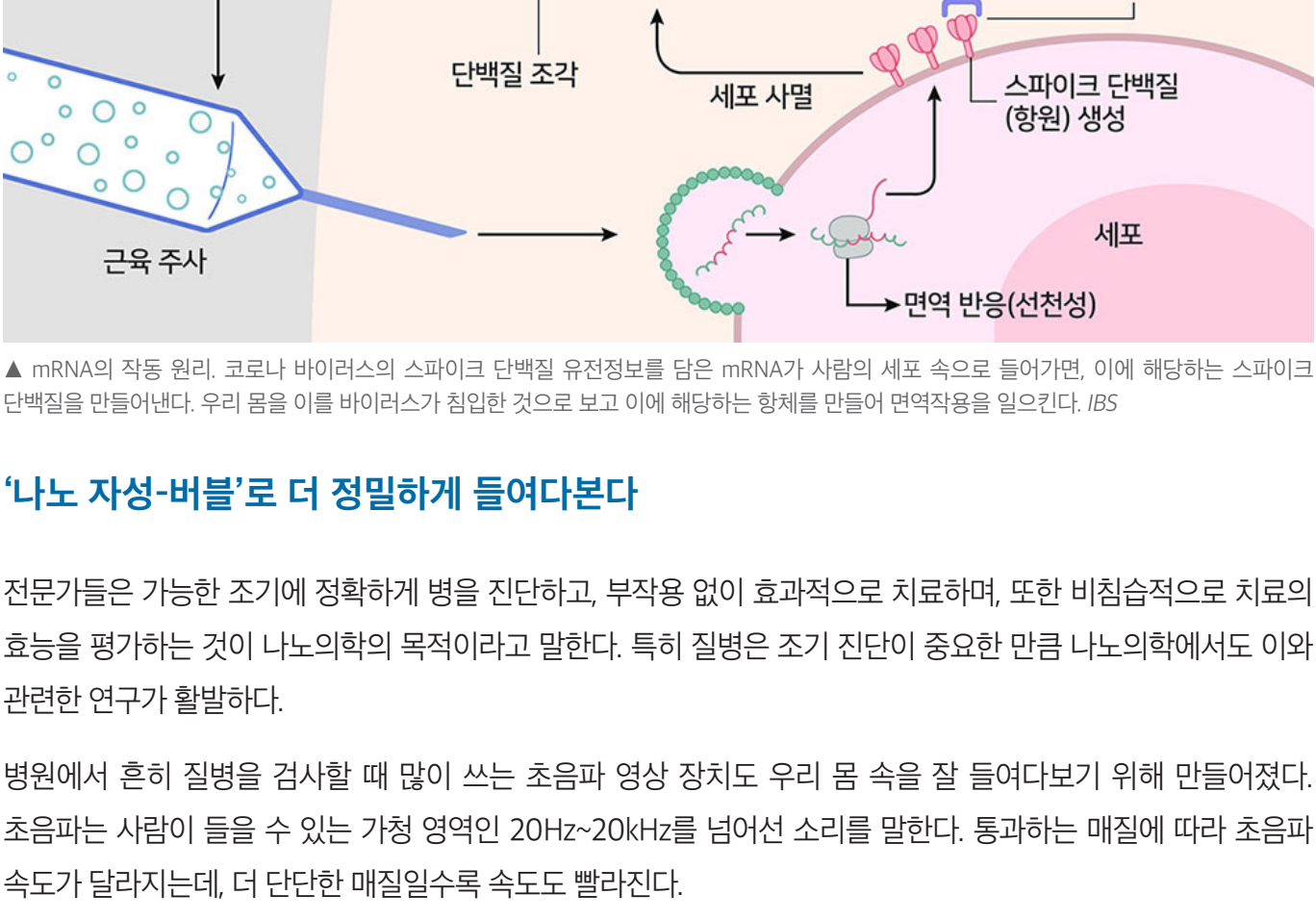
우리 몸은 바이러스(항원)가 침투했을 때 이에 대응하는 항체를 만드는 면역반응 체계를 갖고 있다. 전통적인 백신은 약하게 만든 바이러스를 일부러 몸에 주입해 항체를 갖게 하는 원리다. 하지만 mRNA 백신은 항체를 만들 수 있는 유전정보를 mRNA에 달아 몸에 넣고, 이후 단백질이 만들어지는 과정(센트럴 도그마)을 통해 항체를 생산하는 원리다. 과학자들은 이 방법을 이용하면 기존보다 훨씬 빠르고 간단하게 백신을 만들 수 있을 거라고 생각했다.



▲ 모더나 mRNA 백신. 위키미디어

하지만 mRNA가 세포로 들어가면 우리 몸에서는 이를 외부 물질로 인식해 염증 반응을 일으키거나 단백질 합성 과정을 억제하는 선천면역반응이 일어났다. 미국 펜실베이니아대학교 카탈린 카리코 교수와 드루 바이스먼 교수는 2005년 공동연구를 통해 mRNA의 구조를 변형하면 염증반응을 억제하고 원하는 단백질 생성을 증가시킨다는 걸 알아냈다. 이 기본 원리를 바탕으로 코로나 팬데믹 상황에서 빠르게 mRNA 백신이 만들어졌다. 코로나 바이러스의 특징인 '스파이크 단백질'에 해당하는 유전정보를 넣고 구조를 변형한 mRNA를 지지막에 감싼 형태였다.

카탈린 카리코 교수와 드루 바이스먼 교수는 이 공로를 인정받아 2023년 노벨 생리학상을 공동으로 수상한다. 당시 노벨위원회에서는 "수상자들의 발견은 놀랄게도 15년 후 파괴적인 팬데믹을 통제하고 수백만 명의 생명을 구하는 데 도움이 된 획기적인 백신의 개발을 가능하게 했다"며, "올해의 상은 인류에게 최대의 이익을 가져다주는 데 기여한다는 알프레드 노벨의 뜻에 크게 부합한다"고 선정 이유를 밝혔다.



▲ mRNA의 작동 원리. 코로나 바이러스의 스파이크 단백질 유전정보를 담은 mRNA가 사람의 세포 속으로 들어가면, 이에 해당하는 스파이크 단백질을 만들어낸다. 우리 몸을 이룰 바이러스가 침입한 것으로 보고 이에 해당하는 항체를 만들어 면역작용을 일으킨다. IBS

### '나노 자성-버블'로 더 정밀하게 들여다본다

전문가들은 가능한 조기에 정확하게 병을 진단하고, 부작용 없이 효과적으로 치료하며, 또한 비침습적으로 치료의 효능을 평가하는 것이 나노의학의 목적이라고 말한다. 특히 질병은 조기 진단이 중요한 만큼 나노의학에서도 이와 관련한 연구가 활발하다.

병원에서 흔히 질병을 검사할 때 많이 쓰는 초음파 영상 장치도 우리 몸 속을 잘 들여다보기 위해 만들어졌다. 초음파는 사람이 들을 수 있는 가청 영역인 20Hz~20kHz를 넘어선 소리를 말한다. 통과하는 매질에 따라 초음파 속도가 달라지는데, 더 단단한 매질일수록 속도도 빨라진다.

초음파 장치도 매질에 따른 속도 차이를 이용한다. 우리 몸속에는 다양한 장기가 들어 있기 때문에 초음파를 쏘면 부기에 부딪혀 다시 되돌아오는 신호가 각기 다른 값을 나타낸다. 이것을 음향 저항값이다. 이 값에 따라 밝고 어두운 부분으로 나뉘고, 이를 영상으로 만든 것이 우리가 보는 초음파 영상이다. 예를 들어 물은 음향 저항값이 매우 낮아서 수침되어, 영상 상 신호가 약하기 때문에 초음파 영상에서 어둡게 나타난다. 반면 뼈는 음향 저항값이 커서 신호의 강도가 높기 때문에 가장 밝은 형태로 나타난다. 또한 장기에 물이 들어 있는 낭종이 있는 경우에는 초음파 영상에서는 정상보다 어둡게 나타난다.

이처럼 초음파 장치는 비침습적, 즉 몸 밖에서 장치를 이용해 질병을 확인할 수 있다는 점에서 유용하다. 하지만 인체 조직이 딱딱하게 굳는 경화되는 경우에는 정밀하게 확인할 수 없다는 단점이 있다. 그래서 폐섬유화나 간경화, 암 등 다양한 질병에서 조직이 굳어가는 섬유화증은 지금까지는 조직검사를 해야만 발병 여부와 진행 정도를 정확히 알 수 있었다.

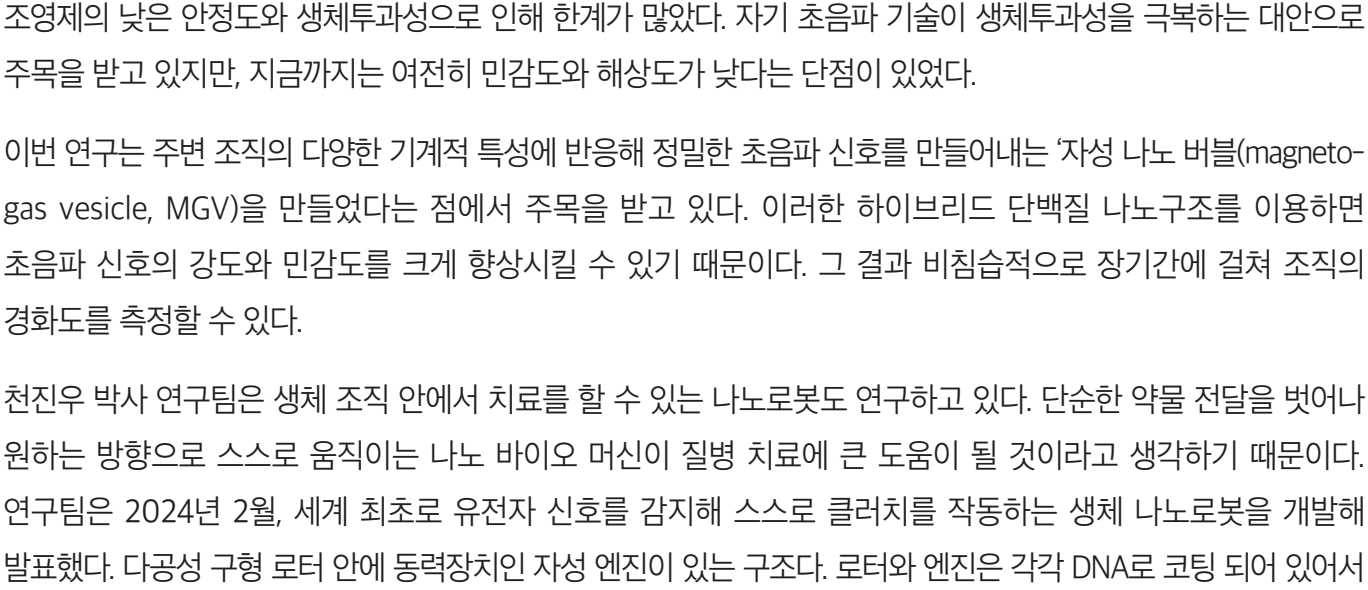


▲ 나노 자성-버블 현미경 사진과 모습. 500nm의 원형형 나노버블과 자성나노입자가 결합된 형태(다위). 자기장(노란색)과 음파(보라색)에 민감하게 반응하도록 설계되어 조직 경화도를 정밀하게 탐지할 수 있다(아래). IBS 나노의학연구단

그런데 나노기술을 이용해 기존 초음파의 단점을 해결하는 기술이 국내 연구진에 의해 개발됐다. 기초과학연구원(IBS) 나노의학 연구단 천진우 박사팀이 그 주인공이다.

연구팀이 2023년 개발한 '나노 자성-버블'은 한 단계 발전한 초음파 조영제라고 할 수 있다. 가스로 채워진 단백질이 자성을 띠는 나노 입자를 결합한 형태로, 작은 자기장에 진동하는 음파를 산란 시킨다. 즉, 외부에서 자성을 걸어주면 나노자성-버블이 이에 반응하는데, 주변 조직의 강도에 따라 초음파의 진동 정도가 다르게 나타나 경직화나 섬유화 정도를 파악할 수 있다.

실제로 연구팀은 나노자성-버블을 이용해 기존 조영제보다 4~8배 더 밝고 정밀한 초음파 영상을 얻을 수 있었다. 게다가 나노자성-버블의 표면은 높은 생체적합성을 갖도록 개선해 부작용 없이 생체 안에서 장기간 추적할 수 있게 만들었다. 실제로 연구팀은 생쥐를 이용한 실험에서 조직 경직화와 간 섬유화를 조직검사 없이 정확히 진단할 수 있었다. 또한 인체를 본 떠 만든 인공장기인 오가노이드 실험에서도 폐 섬유화의 발병과 진행을 확인하는 데 성공했다.



▲ 나노 자성-버블 초음파 영상 원리. IBS 나노의학연구단

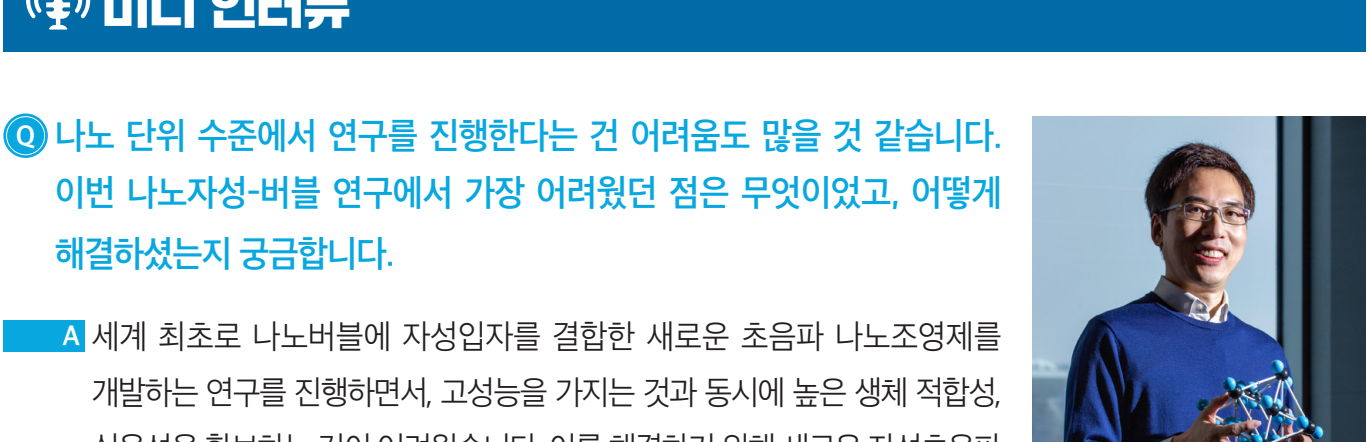
### 파인만의 상상은 현실이 된다

살아 있는 유기체의 조직을 연구하는 것은 생리학적으로나 의학적으로나 중요도가 높다. 하지만 기존의 기술로는 조영제의 낮은 안정도와 생체투과성으로 인해 한계가 많았다. 자기 초음파 기술이 생체투과성을 극복하는 대안으로 주목을 받고 있지만, 지금까지는 여전히 민감도와 해상도가 낮다는 단점이 있었다.

이번 연구는 주변 조직의 다양한 기계적 특성에 반응해 정밀한 초음파 신호를 만들어내는 '자성 나노 버블(magnetogas vesicle, MGV)'을 만들었다는 점에서 주목을 받고 있다. 이러한 하이브리드 단백질 나노구조를 이용하면 초음파 신호의 강도와 민감도를 크게 향상시킬 수 있기 때문이다. 그 결과 비침습적으로 장기간에 걸쳐 조직의 경화도를 측정할 수 있다.

천진우 박사 연구팀은 생체 조직 안에서 치료를 할 수 있는 나노로봇도 연구하고 있다. 단순한 약물 전달을 벗어나 원하는 방향으로 스스로 움직이는 나노 바이오 머신으로 질병 치료에 큰 도움이 될 거라고 생각하기 때문이다. 연구팀은 2024년 2월, 세계 최초로 유전자 신호를 감지해 스스로 클러치를 작동하는 생체 나노로봇을 개발해 발표했다. 다공성 구형 로터 안에 동력장치인 자성 엔진이 있는 구조다. 로터와 엔진은 각각 DNA로 코팅 되어 있어서 구멍을 통해 외부의 특정 유전자 신호가 감지되면 코팅된 DNA 가닥이 서로 결합한다. 그 결과 엔진의 힘을 로터로 전달하는 클러치 역할을 하게 되면서 나노로봇이 회전하여 이동한다.

200nm라는 아주 작은 공간에서 일어나는 일로, 질병이 생겼을 때 외부에서 자성을 조절해 원하는 대로 나노로봇을 움직일 수 있다는 점에서 가장 발전된 나노 바이오 머신으로 주목을 받았다. 또한 DNA 클러치의 염기서열은 무한히 프로그래밍할 수 있기 때문에 향후 나노로봇 지능화에 대한 기대도 크다.



▲ 나노로봇의 구조와 작동 원리. 외부에서 유입된 유전자정보에 따라 DNA 가닥이 결합하며 동력을 전달하는 원리다. IBS 나노의학연구단

천재 물리학자 리처드 파인만이 꿀꺽 삼키고 싶다고 상상했던 외과 의사는 나노의학 이 발전함에 따라 점점 현실이 되고 있다. 1959년 강연 당시 파인만은 "우리 몸을 돌아다니면서 수술을 할 수 있게 만들어진 아주 작은 기계를 만들 수 있다면? 의학에는 혁신이 일어날 것이다"라고도 말했다. 나노자성-버블과 나노로봇 등 천진우 박사팀의 연구성과는 우리나라 나노의학 연구가 그 혁신의 맨 앞을 서 있다는 것을 보여주고 있다.

### (☞) 미니 인터뷰

① 나노 단위 수준에서 연구를 진행한다는 건 어려움도 많을 것 같습니다. 이번 나노자성-버블 연구에서 가장 어려웠던 점은 무엇이었고, 어떻게 해결하셨는지 궁금합니다.

▲ 세계 최초로 나노버블에 자성입자를 결합한 새로운 초음파 나노조영제를 개발하는 연구를 진행하면서, 고성능을 가지는 것과 동시에 높은 생체 적합성, 실용성을 확보하는 것이 어려웠습니다. 이를 해결하기 위해 새로운 자성초음파 기술 구축부터 실제 인체 섬유화증과 유사한 모델 설정까지 연구 전진을 세부적으로 최적화하여 접근했습니다.

특히 조직 경화도를 정밀하게 측정하기 위해 경화도만 변하는 생체 재료를 찾아 내고, 실제 인체와 유사한 환경에서 반복적으로 검증했습니다. 또한, 나노 기술, 바이오, 공학, 초음파 등 다양한 분야의 전문가들과 함께 전문성을 융합하여 다각적인 연구를 수행함으로써 어려움을 극복할 수 있었습니다.

② 100선 선정 R&D 성과를 만들어 내기까지 연구해 온 기간은 얼마나 되나요?

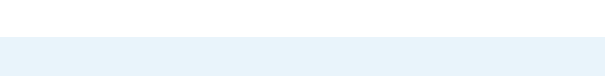
▲ 본 연구 자체는 약 4년이라는 시간이 소요되었지만, 이를 가능하게 한 원천기술들은 그보다 훨씬 이전부터 축적되어 왔습니다. 초음파 조영제로 활용되는 나노버블 기술과 자기장에 반응하면서도 안정성이 높은 자성 입자 개발 연구는 이미 진행되고 있었던 결과물입니다. 비침습적인 방법으로 경화도를 조기에 측정하는 기존 기술의 한계를 인지했을 때, 이러한 기반 기술들이 존재했기에 자성 초음파 기술을 새로운 방식으로 응용하고 발전시킬 수 있었습니다.

③ 진행 중인 연구들이 모두 독창적인 아이디어가 돋보입니다. 과학 연구를 할 때 아이디어는 얼마나 중요 한지, 또 그런 아이디어를 얻는 노하우가 있을까요?

▲ 과학 연구에서 아이디어는 문제 해결의 출발점이자 방향성과 독창성을 결정하는 핵심이라고 생각합니다. 저는 연구를 시작할 때 항상 사회에서 무엇이 필요로 하는지, 그리고 각 분야에서 느끼는 한계는 무엇인지를 파악하려고 노력합니다. 특히, 다양한 분야의 전문가들과 대화하며 서로의 필요와 문제점을 이해하는 과정 에서 새로운 시각이 열리곤 합니다. 또한 제 기술과 연구가 단순히 실험실 수준에 머무르지 않고, 실질적으로 적용될 수 있도록 고민하고 이를 실행하기 위해 여러 사람들과 함께 협업합니다. 그러다 보면 이 모든 과정이 유기적으로 연결되어, 연구의 독창성과 실효성을 높이는 데 큰 도움이 된다고 생각합니다.

④ 이번에 연구성과를 내는 데 있어서 가장 주춤했던 점을 꼽는다면 무엇일까요?

▲ 기존 기술의 한계점을 이해하고 이를 극복할 수 있는 시너지 조합을 고민한 것이 주춤했다고 생각합니다. 각각의 기술이 가진 단점을 정확히 파악하고, 이를 보완하거나 새로운 가능성을 열 수 있는 융합 방안을 끊임없이 모색했습니다. 특히, 평소 다른 분야나 국가의 연구자들과 지속적으로 교류하며 다양한 시각을 접하고 관계를 유지했던 것이 큰 도움이 되었습니다. 이러한 네트워크는 연구 과정에서 새로운 통찰을 제공하고, 언제든지 협업할 수 있는 원동력이 되었습니다.



▲ 연구를 진행한 연구팀의 모습. IBS

글 고선아(과학칼럼니스트)  
기획 한국과학기술기획평가원  
\*본 원고는 과학기술정보통신부가 선정한 2024 국가연구개발 우수성과 100선 최우수성과에 대한 이해를 돕고자 작성하였습니다.\*