

## 제 출 문

교육과학기술부장관 귀하

이 보고서를 미래유망 융합기술 파이오니어사업 선행기획연구과제 ("생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)")의 보고서로 제출합니다.

2012. 7.

주관연구기관명 : 성균관대학교  
산학협력단

주관연구책임자 : 윤완수

연구원 : 이초연

" : 박군배

## 보고서 요약서

과제고유번호	2012-0004809	해 당 단 계 연구 기 간	2012.04.01 ~ 2012.07.31	단 계 구 분	1/1
연구사업명	중사업명	미래유망 융합기술 파이오니어사업			
	세부사업명	미래유망 융합기술 파이오니어사업			
연구과제명	단위과제명	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)			
연구책임자	윤완수	총연구기간 참여 연구원수	총 : 3명 내부 : 3명 외부 : 명	총연구비	정부:24,000천원 기업: 0천원 계 :24,000천원
연구기관명 및 소속부서명	성균관대학교 산학협력단		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자 이내)				보고서면수	72
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 본 선행기획연구과제는 연구개발아이디어에 대한 연구의 방향과 내용을 설정하고 연구개발의 성과 목표를 제시하는 것을 핵심 내용으로 추진되었음.</li> <li>● 제안기술을 세분하여 세부기술에 대한 특허동향 분석을 실시, 제안기술의 원천성을 검토하였으며, 과제기획회의와 산·학·연 전문가 자문, 자료조사 및 분석 등을 통해, 과제의 구체적인 연구개발 목표, 내용, 대상 등 세부적인 추진계획을 수립하였음. 도출된 연구개발 과제는 아래와 같음.   <div style="margin-left: 20px;">                     [총괄과제] 능동형 나노바이오 검지기술 개발                      [제1세부과제] 탐색형 나노바이오프로브 기술 개발                      [제2세부과제] 생체분자 능동포획 유체시스템 개발                      [제3세부과제] 초고속 단분자 검지능 능동형 트랜스듀서 기술 개발                 </div> </li> <li>● 또한, 최종적으로 도출된 “능동형 나노바이오 검지기술” 과제에 대한, 기존기술 한계를 극복하는 융합 신기술로서의 가치평가, 향후 미래시장에서의 기술적·경제적 가치 및 신산업 창출 여부 등을 심층적으로 재검토하였으며, 기술 수요자의 관점을 연구개발에 반영하고자 노력하였음.</li> </ul>					
색인어 (각 5개 이상)	한글	능동검지, 나노트랜스듀서, 나노바이오프로브, 정밀바이오제어, 단분자검지			
	영어	Proactive detection, Nano-transducer, Nanobioprobe, Precision bio-control, Single molecule sensing			

## 요 약 문

### I. 제목

#### 생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술

(나노바이오 능동검지 융합연구단)

### II. 선행기획연구의 목적 및 필요성

“생체환경 내 단일 바이오 분자의 초고속 고신뢰 검출을 위한 **나노융합구조 기반 능동형 검지기술 개발**”의 효과적인 기술개발 및 특허확보를 위한 선행기획

- [문제의식의 핵심] “고속”과 “고신뢰”의 동시구현 검지기술의 부재(不在)
- [정성적 목표] 나노융합 소재/소자 기반 고속 고신뢰 능동검지 원천기술의 확보
- [개발기술의 정량적 목표] 1 $\mu$ l당 1개의 분자검지, 10분 내 검출, 10개 이상 집적

- 바이오센서의 성능은 선택성, 반응시간, 측정범위, 재현성, 수명 이 다섯 가지로서 결정된다. 이 요소들은 상호보완적이 될 수 없으며 모든 이슈에 대해 일정 수준 이상이 되어야 효과적인 바이오센서로서 사용될 수 있다.
- 단일분자 수준의 선택성과 신뢰도를 가지는 바이오센서를 위해 나노 기술을 접목하여 나노 바이오센서에 대한 연구는 오랫동안 이어져 왔지만, 현재까지의 고감도 바이오분자 검지 연구 결과들은 모두 오랜 검지시간이 필요하다. 이와는 반대로 바이오센서의 검지속도를 빠르게 한 경우에는 선택성과 신뢰도가 낮아진다.
- “단일분자 수준의 감도/신뢰도를 요구하면 검지속도가 매우 느려진다. 또한, 검지 속도를 빠르게 하면 감도/신뢰도는 매우 낮다!”는 것은 바이오검지기술이 가지고 있는 오래된 딜레마이며 기능성, 혹은 유해성 물질 모두의 검출기술에서 반드시 풀어야 할 문제로서, 기존 기술개선의 접근 방식으로는 결코 해결할 수 없었던 “기존기술의 한계”이다.
- 곧, 기존 기술에서 불가능했던 “빠르고도 정확한” 검지기술의 출현이 필요한 것이며, 구체적으로는, 기술한계 돌파 특성을 갖는 나노융합기술에 기반하여 바이오 및 의료 분야 중요 타겟에 대한 혁신적 고속 고신뢰 검지기술 개발이 필요한 것

이다. 이를 위해 반드시 풀어야 할 연구개발 과제로서 (고기능의 나노융합기술을 바이오분자제어 기술과 융합한) 생체환경 내 단일 바이오분자의 고속 나노검지 기술의 개발이 절실히 요구되고 있다.

### III. 선행기획연구의 내용 및 범위

- 본 선행기획연구는 연구개발아이디어에 대한 연구의 방향과 내용을 설정하고 연구개발의 성과 목표를 제시하는 것을 핵심 내용으로 추진되었다. 특허전문기관과 협력하여 특허 분석을 실시하고 국제원천특허 확보를 위한 목표와 전략을 설정하였으며, 연구개발에 대한 전반적인 내용을 나노바이오 검지기술 분야 전문가들의 자문을 얻어 연구개발내용에 반영하였다.
- 선행연구기획초기 특허동향조사를 시작으로 R&D컨설팅과 전문가리뷰 과정 진행하였다. 과제의 연구개발 내용의 구성과 관련 연구동향 및 성공가능성 검토 등에 관한 4차례의 기획자문회의 개최와 R&D 추진 전략 컨설팅을 받는 등의 활동을 하였다.
- 위의 단계를 거쳐 생체환경 내 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술이 갖는 기존 기술과의 차별성 및 원천성과 국가 R&D 전략과의 연계성 및 부합성에 대해 확인하고 각 세부과제별 선행연구내용과 연구결과 분석 과정을 거쳐 연구개발 내용과 범위를 정하여 원천특허 포트폴리오의 구성안을 도출하였다.

### IV. 선행기획연구결과

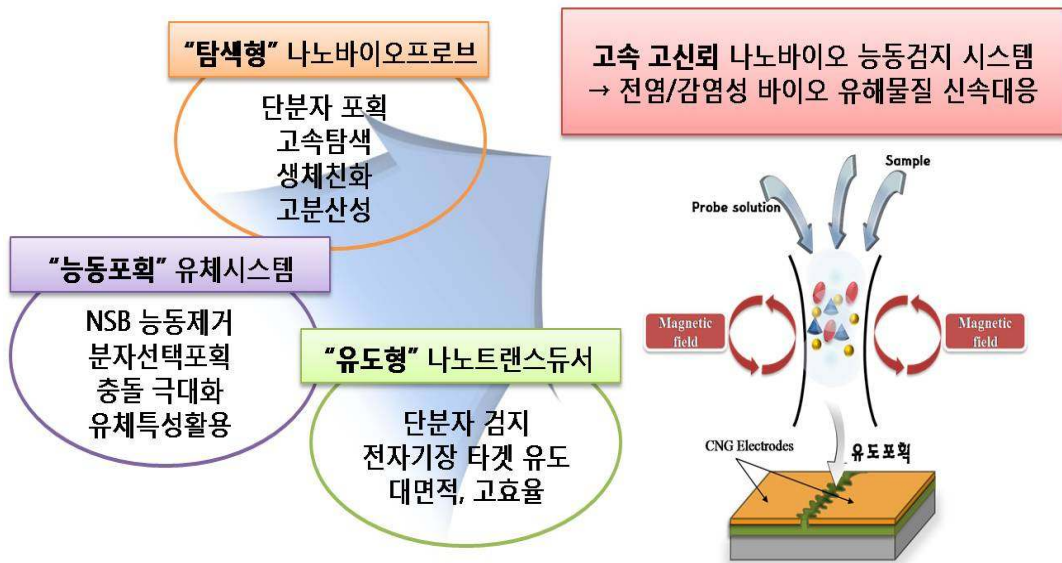
- 본 선행기획의 연구개발은 아래와 같은 핵심 주제를 중심으로 추진되었으며,

[고선택 고속 검지를 위한] 타겟탐색형 고선택성 나노바이오프로브 기술

[고효율 고감도 상호작용을 위한] NSB 능동제거 유체시스템 기술

[고감도 고속 검출을 위한] 단분자 검지능 타겟유도형 나노트랜스듀서 기술

각각의 주제는 모두 고속측정을 위한 원천기술의 개발 내용을 포함하고 있으며, 각각의 주제가 독자적으로 기능해야 하는 측면인 “확장형 나노바이오프로브”와 “능동포획형 유체 시스템”, “기반형 단분자 검지소자”와의 성능 구현을 위한 원천 기술 아이디어에 근간하고 있다. 또한 세 주제의 통합으로 구현되는 “고속 고감도/고신뢰 능동검지” 기술의 확산/전염/감염성 바이오 유해물질에 대한 적용을 포함한다.



(1) 선행기획과제 연구개발내용

■ 탐색형 나노바이오 프로브 기술 개발

- 비등방성 나노구조체를 디자인 및 합성하고 검지츠로브에 검지 라간드의 개수, 위치와 방향성을 조절 부착하여 특이도, 믹싱, 검지 시간, 신뢰도 등의 테스트를 거쳐 폴리밸런시를 갖는 다기능성 비등방형 나노바이오 프로브 구조를 확립한다.
- 블록의 길이와 구성 성분 조절을 통한 다블릭 1차원 비등방성 나노바이오 프로브를 합성하고 표면 화학처리를 통한 바이오 물질의 검지 가능성을 확인하고 이들의 물리화학적 특성을 평가하는 방법으로 자기장 조절 가능한 능동형 비등방성 나노바이오 프로브를 설계 및 구현한다.

■ 생체분자 능동포획형 유체시스템 개발 및 NSB 능동제거

- 다양한 유체조건에서 입자충돌유도에 기반한 능동포획기술 개발 및 극미량 시료의 농축, 외부에너지, 유체고유특성에 기반한 입자충돌 기술을 기발하여 능동포획단계에서의 바이오분자와 탐색형 나노바이오프로브, 유도트랜스듀서 간 입자충돌을 극대화한다.
- Flow stress 유무 및 유형에 따른 NSB 제거를 설계하고 유체역학적 지표를 기반으로 NSB 능동제거 기술 및 다차원 표면에 적용하고 미세유체 시스템에서의 NSB 능동제거 적용 및 최적화를 통해 NSB 능동 제거 효율을 정량화 한다.

■ 초고속 단분자 검지능 능동형 트랜스듀서 기술 개발

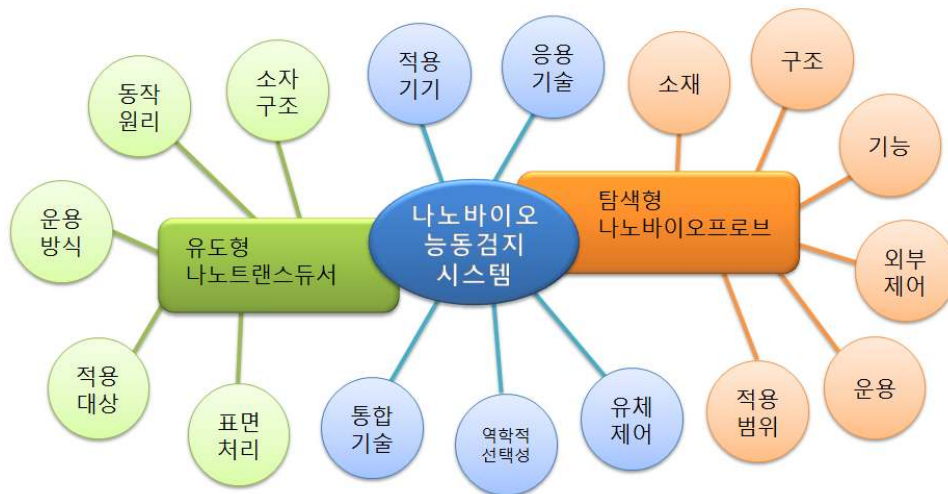
- 자기적 순환 포집 사이클에 의한 능동 포획 공정 및 전기적 능동 포집 공정을 개

발하여 능동포획 방식을 적용할 수 있는 신개념 유도형 나노트랜스듀서 전자소자 구조를 확립한다.

- 능동형 전자기유도포획식 고감도 대유효면적 나노트랜스듀서를 설계/제작하고 자발 형성 집적 나노전자소자 제작기술 및 고효율 선택적 전장유도 포획기술을 개발며, 강자성도메인의 자기순환 방식의 선택성 향상기술을 적용한 나노감지소자를 개발한다.
- Micro-Raman spectroscopy를 이용하여 나노프로브의 타겟 능동 포획 여부를 확인하고 유도형 트랜스듀서의 단분자 검지 여부를 확인하여 이 결과를 바탕으로 다중 트랜스듀서의 신뢰도를 검증한다.

(2) 원천특허 포트폴리오 구성 및 추진 방안

- 계획하고 있는 연구개발 내용은 대부분이 전혀 시도된 적이 없는 개념을 바탕으로 구성되거 있기 때문에 논문 등의 발표에 앞서 지식재산권의 출원을 우선하여 추진 하며, 특허 포트폴리오는 과제의 핵심개념을 중심 특허로 하여 두 개의 핵심 특허 군(群)과 이들의 결합부문 특허들로 구성한다.



- 연구개발의 1단계 시작단계에서 핵심 개념을 포괄하는 중심 특허와 핵심특허 및 결합부문의 개념 특허를 출원하고, 연구개발의 진행에 맞추어 우선권 주장 특서를 지속 갱신하여 출원하며, 출원된 대부분의 특허는 연구개발 2단계에 등록을 추진한다.
- 연구개발 2단계는 특허군의 완성을 목표로 하여 추진하며, 주로 적용 분야의 확대를 내용으로 할 것으로 기대되는 용도특허의 추가 출원과 기술의 개발 및 최적화 과정에서 발생하는 차생 특허들을 포함하는 특허군의 완성을 추진한다.

## V. 선행기획연구결과의 활용 계획

- 선행기획연구는 개략적으로 제시된 연구개발 목표와 내용 등에 대한, 기술의 원천성, 연구 주제의 융합성, 연구개발의 실현 가능성, 추진체계의 적절성 등의 다양한 측면에서 검토하고 평가하고 보완하며 검증하는 일련의 과정으로 구성되어 최종제안과제의 완성도를 매우 높이는 계기가 되었다. 따라서, 선행기획연구결과는 향후 과제의 진행 과정에서 매우 유용하게 활용될 것으로 기대된다.
- 선행기획연구결과 활용의 첫 번째는 바로 다음 아닌 연구과제 추진계획이다. 초기에 제안된 연구주제에 대하여 특허동향조사와 원천성 평가, 컨설팅 및 전문가리뷰 등의 프로세스와 함께 자체적인 기획자문위원회를 평균 월1회 개최하며, 세 개의 세부과제로 이루어진 “능동형 나노바이오 검지기술 개발” 사업단의 연구목표를 명확히 하고 각 세부과제의 연구목표 및 내용을 제안하였다. 선행기획의 과정을 통해, 사업단의 전체 연구목표를 성공적으로 달성하기 위한 세 개의 거점기관의 역할 분담 및 협력 방안의 마련 등이 학문적, 기술적 토대에서부터 가능할 수 있는 검토가 가능하였다.
- 향후, 선행기획연구결과는 과제의 추진단계에서 훌륭한 레퍼런스 기능을 담당할 것으로 예상된다. 곧, 특허 동향조사를 통해 분석한 관련특허 들의 현황조사 결과는 향후 연구개발결과의 원천특허의 설정과정에서 참고하여 특허권 획득 간으성과 비용을 절감하는 데 효과가 있을 것으로 판단된다. 또한, 컨설팅 및 전문가 리뷰와 이를 반영하며 추진된 연구과제 참여예상 연구자 중심의 기획자문회의를 거치며 결집된 연구개발 아이디어와 협력관계 설정은 향후 과제의 수행에 있어 매우 긍정적으로 작용할 것임을 확신한다.

## 5. 영문 요약서

### SUMMARY (영문 요약문)

- Research Planning Project was implemented by determining the direction and contents of the research about idea in R&D and suggesting the expected outcome of R&D.
- Analysis of patent trend concerning the technical detail and the investigation about the originality of our project were conducted by subdividing the proposed project. The detailed plans such as the specific R&D goal, contents and target were devised through the planning meeting, counsel of experts, investigation and analysis. Derived R & D projects are as follows,

[Title of Research Group] Proactive Nanobio Detection Technology

[1st project] Development of exploratory nanobio probe technology

[2nd project] Development of microfluidic system for active capturing of biomolecules

[3rd project] Development of high speed and active transducer devices for single molecule level detection

- About the “Active Nanobio Sensing Technology”, the valuation as the new convergence technology overcoming the limitation of conventional technologies and the in-depth reconsideration of new industry creation or not and the technical and economic value in future market were carried out, and we made an effort to reflect the viewpoint of consumer into research and development.



## CONTENTS

### Chapter 1. Outline of the Research Planning Project

1. Goal, Necessity, and Scope of the Research Planning Project
2. Definition and Concept of the Targeted Fusion Technology

### Chapter 2. Study and Analysis of Current Technological Status

1. Current Technological Status
2. Analysis of the Reported Advanced Research and Comments based on it

### Chapter 3. Research Goal and Contents

1. Portfolio for the Intellectual Properties, the Patents
2. Contents and Scope of the Research
3. Originality of the Suggested Research Project
4. Connectivity and Coincidence with National R&D Strategy
5. Research Planning Contents and Result

### Chapter 4. Implementation of Research Planning Project

1. Implementation System of the Research Planning Project
2. Methodology of the Research Planning Project
3. Contents of the Research Planning Project
4. Reflection of the Result of R&D Implementation Strategy Consulting  
(12 .6)

### Chapter 5. Outcome and Plan for the application

1. Expected Outcome
2. Expected Areas of Commercialization
3. Analysis of Economics

### Chapter 6. Reference

## 목 차

- 제 1 장 선행기획연구 개요
  - 1. 선행기획연구의 목적, 필요성 및 범위
  - 2. 대상 융합기술의 정의 및 개념
  
- 제 2 장 기술개발 현황 및 조사·분석
  - 1. 국내·외 기술개발 현황
  - 2. 선행 연구 조사·분석 및 시사점
  
- 제 3 장 기술개발 목표 및 내용
  - 1. 원천특허 포트폴리오
  - 2. 연구개발내용 및 범위
  - 3. 기존 기술과의 차별성 및 원천성
  - 4. 국가 R&D 전략과의 연계성 및 부합성
  - 5. 선행연구내용 및 결과
  
- 제 4 장 선행기획연구 활동 추진 내용
  - 1. 선행기획연구 추진 체계
  - 2. 선행기획연구 방법론
  - 3. 선행기획연구 활동 내용
  - 4. R&D 추진 전략 컨설팅(12.6월) 결과 반영
  
- 제 5 장 기대성과 및 활용 계획
  - 1. 기대성과
  - 2. 상용화 예상 분야
  - 3. 경제성 분석
  
- 제 6 장 참고문헌

# 제 1 장 선행기획연구 개요

## 1. 선행기획연구의 목적, 필요성 및 범위

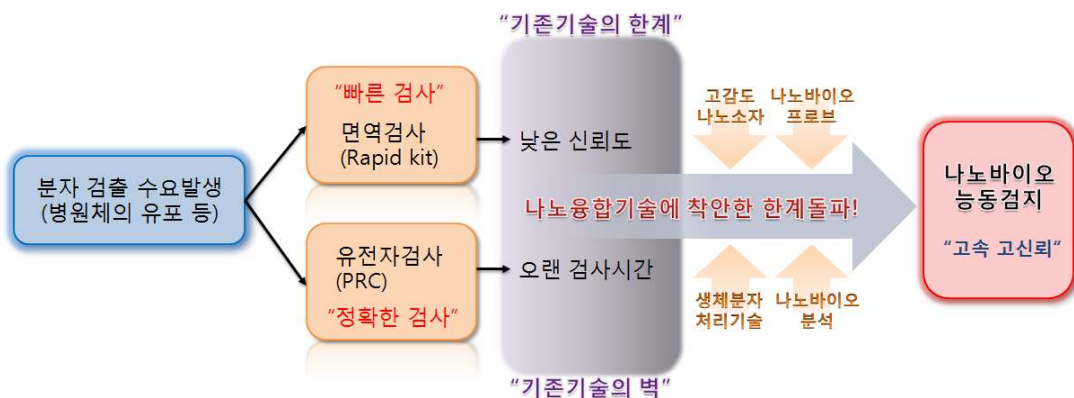
- 국민소득향상과 인구고령화에 따라 “건강, 안전, 복지”에 대한 관심이 지속적으로 고조되고, 이에 따른 바이오/의료 시장의 규모와 중요성이 점차로 확대되고 있다. 그런데, 신종플루나 구제역의 사례 등에서 확인할 수 있듯이, 아직까지도 고속 고신뢰의(“동시에, 빠르고 정확한”) 질환인자 및 유해물질 검지 기술이 부재(不在)인 상태이다.
- 곧, 고속 고신뢰의 나노검지 기술의 확보는 사회·경제·산업적 중요성에 대한 대응의 차원에서 뿐 만 아니라, 과학·기술적 측면의 한계극복의 측면에서도 현 시점에서 절실히 요구되고 있는 연구개발 과제인 것이다.
- 본 과제에서는, 최신 나노소자 및 나노소재 기술이 갖는 한계돌파 특성에 착안하여, “생체환경 내 단일 바이오 분자의 초고속 고신뢰 검출을 위한 나노융합구조 기반 능동형 검지기술”을 연구개발의 대상으로 한다. 곧, “고속”과 “고신뢰”를 동시에 구현하는 바이오검지 핵심원천기술의 효과적인 개발 및 특허확보를 이루고자 한다.

### 가. 필요기술의 부재에 따른 연구개발 필요성

- 바이오센서의 성능은 선택성, 반응시간, 측정범위, 재현성, 수명 이 다섯 가지로서 결정된다. 이 요소들은 상호보완적이 될 수 없으며 모든 이슈에 대해 일정 수준 이상이 되어야 효과적인 바이오센서로서 사용될 수 있다.
- 단일분자 수준의 선택성과 신뢰도를 가지는 바이오센서를 위해 나노 기술을 접목하여 나노 바이오센서에 대한 연구는 오랫동안 이어져 왔지만, 현재까지의 연구 결과들은 모두 검지하는 데에 오랜 시간이 필요하다. 이와는 반대로 바이오센서의 반응속도를 빠르게 한 경우에는 선택성과 신뢰도가 낮아진다.
- 예를 들어, 감기증상을 보이는 고열 환자에 대해 단순한 열감기 혹은 독감 정도로 결론짓고 처방하는 경우가 대부분이다. 다른 병에 대한 가능성을 열어둔다면 래피드 킷이나 유전자 검사 등을 할 수 있겠지만 실제 진단에서는 이들은 배제한 채 진행되고 있다. 이는, “빠르지만 부정확한” 래피드 킷이나, “정확하지만 느린” 유전자 검사 모두가 실질적인 검지방안이 되지 못하는 것을 극명하게 보여 준다.
- 이렇듯 “단일분자 수준의 감도/신뢰도를 요구하면 검지속도가 매우 느려

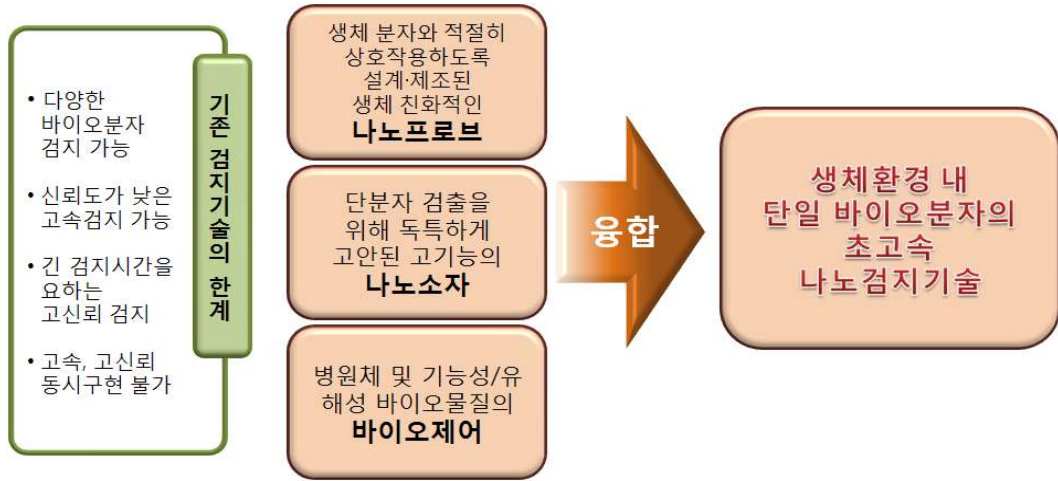
진다. 또한, 검지 속도를 빠르게 하면 감도/신뢰도는 매우 낮다!”는 것은 바이오검지기술이 가지고 있는 오래된 딜레마이며 기능성, 혹은 유해성 물질 모두의 검출기술에서 반드시 풀어야 할 문제로서, “기술응용을 위한 실질적인 기술 난제”이다.

- 유전자검사의 속도를 높이기 위한 연구개발은 기존 기술의 개선을 위한 접근이지만 이는 단순히 유전자 증폭 전후 단계에서 소요되는 시간을 줄이는 것으로, 원리상 검지 시간을 획기적으로 줄이기엔 역부족이다. 특히, 본사업의 취지상 원천융합기술 분야에서 혁신적·창의적인 특성을 가지는 신기술을 개척해야 하므로 단순한 기술개선은 본 사업의 취지에 적합하지 않다.
- 이에 새로운 개념의 원천기술 개발과 확보를 통해, 향후 10년 내외에 시장에서 고부가가치를 창출할 수 있는 제품화 요소 원천기술을 개발하기 위해서는 기존기술과 차별되는 접근이 요구된다. 곧, 신개념의 원천기술로서, 국내연구개발 능력의 강점을 보유한 분야 기술을 적절히 조화·결합·개발함으로써 “고속 고신뢰 바이오단분자 나노검지”라는 목표를 달성할 수 있는 한계돌파형 신기술의 개발이 요구되고 있다.
- 곧, 기존 기술에서 불가능했던 “빠르고도 정확한” 검지기술의 출현이 필요한 것이며, 구체적으로는, 기술한계 돌파 특성을 갖는 나노융합기술에 기반하여 바이오 및 의료 분야 중요 타겟에 대한 혁신적 고속 고신뢰 검지기술 개발이 필요한 것이다. 이를 위해 반드시 풀어야 할 연구개발 과제로서 (고기능의 나노융합기술을 바이오분자제어 기술과 융합한) 생체환경 내 단일 바이오분자의 고속 나노검지 기술의 개발이 절실히 요구되고 있다.



#### 나. 개발기술의 효과에 따른 연구개발 필요성

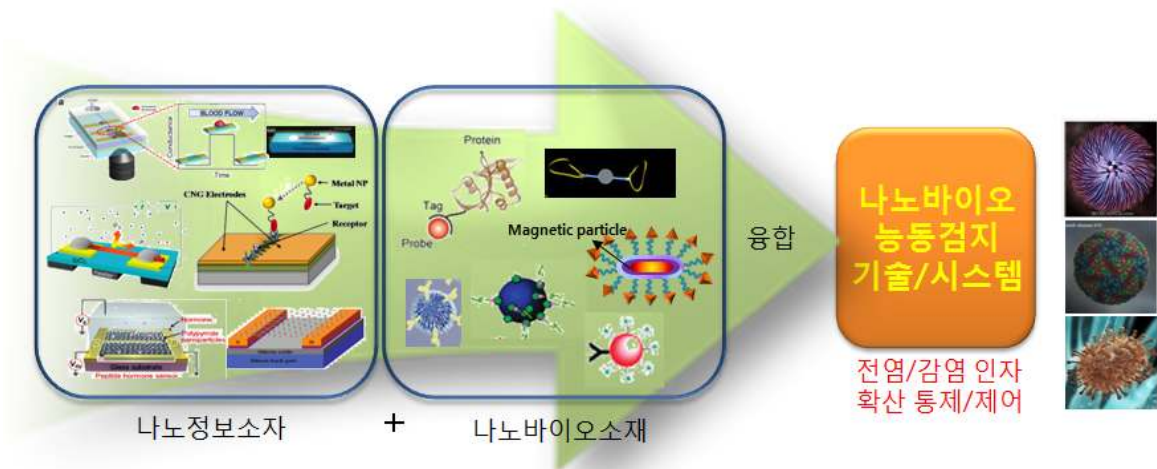
- 최근 들어 나노광학 프로브, 나노튜브센서, 나노선 센서 등이 개발되어 단분자의 검지가능성을 보이고 있지만 이들은 여전히 생체 내에 적용이 어렵다는 단점을 가지고 있으며, 센서까지의 물질 확산의 한계로 인해 검지 속도가 매우 느린 단점이 있어 병의 진단이나 생명현상의 연구 등에 실질적으로 적용하는 것이 불가능하였다. 따라서, 이러한 한계를 극복할 수 있다면 의료수준 및 안전 환경의 비약적인 발전을 기대할 수 있다.
- 단일바이오분자 수준에서 질병의 원인 물질을 감지, 추적하고 상호작용을 모니터링 할 수 있다면, 질병의 메커니즘의 규명과 함께 효과적인 진단과 치료를 수행하는데 유용하게 쓰일 것이라고 예상할 수 있다. 실제로 단분자 수준의 검지를 위해서는 상당히 수준 높은 나노 기술이 필요하기 때문에 세계적으로 상용화된 사례를 보기가 힘들며 따라서 나노바이오센서의 연구는 나노기술과 바이오기술의 융합을 통해 수행되어야 할 것이다.
- 전세계적으로 바이오분자 검지와 관련한 연구는 해마다 증가하는 양상을 보이며 많은 과학기술자들의 관심을 받고 있는 분야이지만, 아직까지 단일바이오분자 검지 기술은 초기 단계에 머무르고 있으며, 더욱이, 이를 이용한 진단기술의 개발은 현재까지도 지극히 미미한 실정이다.
- 이러한 진단 기술의 구현을 위해서는 현 기술의 한계를 극복하는 새로운 기술에 기반하여 보다 정밀하게 생체환경 내 바이오분자들을 측정하는 기술이 필요하며, 이는 생체 분자와 적절히 상호작용하도록 설계·제조된 생체 친화적인 나노소재 및 단분자 검출을 위해 독특하게 고안된 고기능 나노소자의 구현을 통해 이루어 질 수 있을 것으로 예상된다.
- 본 연구에서는 기존 검지기술이 직면한 문제를 적극적으로 해결하기 위해 기존에 없었던 시도으로써 연구개발 내용을 구성하고, 이에 대한 수월성, 원천성 그리고 실현성을 높이기 위해 관련 분야에 있어 최고 수준의 연구역량을 보유한 연구단을 구성하여 연구를 수행할 것이다.
- 본 과제에서 추구하는 연구개발의 목표를 달성하기 위하여 관련 분야에 있어 최고 수준의 연구역량을 보유한 연구단을 구성함으로써 기존 기술로는 불가능한 고속 고신뢰의 구현이 가능한 신개념 나노융합 검지기술이라는 세계최초/최고의 원천기술을 확보할 수 있을 것으로 기대된다.



## 2. 대상 융합기술의 정의 및 개념

“타겟을 강제 유도하여 단분자 신호감도로 측정을 수행하는 나노트랜스듀서와 전체 시료에서 타겟을 탐색·포획하여 고선택 결합체를 이루는 노바이오프로브를 성공적으로 구현하고, 이를 인접한 시공간에서 통합하는 기술”

→ 확산/전염/감염성 바이오 유해물질(바이러스 등)의 고속 고신뢰 검지기술



## 제 2 장 기술개발 현황 및 조사·분석

### 1. 국내·외 기술개발 현황

- 세계적으로 우수한 선도 연구진들에 의해 나노구조 및 소재를 활용한 바이오분자 센서에 관한 연구가 진행되어 왔고 기술력 또한 상당하다. 하지만 종합병원 수준이 아닌 개인적인 수준에서 예측, 예방 할 수 있게 하는 단분자 수준의 고감도 초고속의 바이오센서 기술은 부족하므로 이에 대한 연구개발이 필요한 실정이다.
- 나노기술에 기반한 바이오분자 검지기 기술 분야는 우수한 연구자들을 중심으로 연구역량을 제고해온 분야로서, 국내에서도 성균관대학교, 한국화학연구원, 서울대학교, 포항공대 등에서 적극적으로 모색되고 있으며, 특히, 분자검지용 나노바이오소재 및 나노바이오소자 분야에서 괄목할 만한 연구결과들이 속속 발표되고 있어 이러한 역량의 결집을 기반으로 한 혁신적 원천기술의 개발과 확보가 기대되고 있다.

#### 가. 탐색형 나노바이오 프로브 기술

- Saratov state 대학의 Khlebtsov 그룹은 금속 나노 막대의 광학적인 특성이 그들의 사이즈와 모양, 배열 그리고 유전상수에 따라 어떻게 변화할지 계산과정을 통해 추측하였고 이러한 결과들을 토대로 모든 사이즈의 금 나노 막대에 적용할 수 있는 직선형 계산식을 제안하였다.
- 캘리포니아 대학의 Joseph Wang은 전기화학 증착 방법을 이용하여 금-은-금-은-금의 다블록 나노 막대를 합성하고 이를 바코드로 활용하는 방법에 관한 연구를 J. Mater. Chem.에 발표하였다. 이렇게 합성된 다블록 나노막대에 항원/항체를 결합하고 이를 형광이미지로 측정함으로써 바이오센서로 응용이 가능함을 증명하였다.
- Zhejiang 대학의 Limin Tong 연구팀은 폴리머로 구성된 단일 나노 와이어를 합성하고 마이크로채널 폴리머를 구현하였다. 폴리머의 성질을 조절함으로써 습도와 질산가스를 검출해 낼 수 있는 센서로 구현하였고 이러한 물질의 센싱은 광학적 특성의 변화를 관찰함으로써 이루어졌다. 이 연구는 금속 나노입자 뿐만 아니라 폴리머 나노입자 역시 광학적인 센서로 응용이 가능함을 제시해 주었다.
- California 대학의 Xu Wang은 산화알루미늄 주형을 이용하여 반도체성 물질과 금속 물질인 CdTe-Au-CdTe 다블록-다공성 나노 와이어를 합성하고 전계

효과 트랜지스터 ( field effect transistor )를 이용한 전압/전류의 차이를 측정하여 DNA 분자를 검지하는 시스템을 개발하였다.

- U. C. Northwestern의 Mirkin 그룹은 요오드를 모양 결정 물질로 사용하여 금 나노 프리즘 입자를 합성하였다. 합성된 금 나노 프리즘 작은 사이즈의 구형 금 나노입자를 배열할 지지체로 사용되었다. 연구 그룹에서는 싸이올 기가 붙은 ssDNA를 활용하여 다양한 형태와 모양으로 구형 나노입자를 금 나노프리즘에 배열/결합 시키는 연구에 성공하였다.
- 고려대학교 이재승 교수팀은 DNA를 활용하여 금 나노입자의 배열을 조절하는 실험을 하였다. 이 때 사용 되는 DNA 물질을 조절함으로써 금속 나노입자의 배열이 변환이 가능하였고 이렇게 배열된 금 나노입자는 온도변화를 통해 다시 용액속으로 잘 분산된 형태로의 복구가 가능하였다. 이렇게 반복 가능한 금 나노입자의 배열은 광학적인 특성을 연구함으로써 그 매커니즘을 규명하는데 성공하였다.
- 국내에서 바이오-리셉터로 작용하는 단순한 항체에 대한 연구가 꾸준히 수행되고 있으나 전자기장을 활용한 고감도 나노 바이오센서의 연구 방향은 아직 태동기이며 전 세계적으로 보았을 때 현재 매우 제한적이고 찾아 볼 수 없는 신기술이다.

#### 나. 생체분자의 능동포획형 유체시스템 개발

- MIT의 BioSyM IRG center 의 LIM, Chwee Teck은 혈액 내의 다양한 세포들과 함께 존재하는 극미량의 암전이를 일으키는 circulating tumor cells의 검출의 원천기술이 없다는 한계점을 인식하여 미세유체 시스템에서의 입자의 관성효과를 이용하여 특정 입자의 분리와 농축을 통해 조기 암진단 등 생체 유체 내 특정 세포 분리를 위한 플랫폼 개발을 연구하고 있다..
- Dielectrophoresis (DEP)를 이용한 미세유체내 입자 조작기술 연구로는 독일의 University of Tubingen 의 Martin Stelzle 교수팀이 electrohydrodynamic flow 와 dielectrophoresis 를 이용하는 microsystem chip 으로 A형 간염 바이러스를 농축하는 연구를 수행하였고, University of California San Diego 의 Wen Qiao 교수팀에서 Radio-Frequency (RF) 회로를 갖는 Ppolymer 소자를 만들어 Radio-Frequency Identification (RFID) 리더기로 DEP를 이용하는 방법을 연구하였다.
- NSB 제어 기술에는 NSB 예방 Blocking 기술과 NSB와 SB 프로브의 분리기술이 있는데, NSB 예방 Blocking 기술로 KULeuven의 Jeroen Lammertyn 연구실에서 surface plasmon resonance (SPR)를 이용하여, silica 나노입자가 연결된



DNA의 hybridization과 melting 과정을 실시간으로 관측할 수 있는 fiber optic 센서를 개발하였고, Simon Fraser University의 Paul C.H. Li 연구실에서는 microfluid 기반 DNA 마이크로어레이 분석에서 electroosmosis, vacuum suction, syringe pumping, centrifugal pumping 등 flow method 방법들을 개발하였으며, MIT의 Arlin B Rogers 연구실에서는 immunohistochemistry에서의 NSB의 원리를 제시하고, 방지할 수 있는 티올과 반응성이 있는 복합체들을 개발하였다.

- KIST 나노바이오센터 강지윤 박사 연구팀은 약물 전달, 특성 단백질 검출을 위한 현행 세포의 마이크로 캡슐화 기술이 세포 생존 능력에 부정적인 영향을 미친다는 한계를 인식하여 생체 적합성 물질의 유체 고유 특성을 이용한 세포의 캡슐화를 위한 미세유체 역학적 해석 및 미세유체 칩 개발을 연구하고 있다.
- 연세대학교의 정효일 교수팀은 유체 고유 특성을 이용하여 유체의 암세포 전이 및 확산에 영향을 주는 미세유체 환경의 기하학적 영향에 의한 유체가 세포에 미치는 역학적 영향을 분석하고 이를 암 진단과 세포역학 연구에 활용하기 위한 연구를 진행 하고 있다
- 국내 고려대학교 정석 교수팀은 미세유체시스템의 기획, 제품 개발 및 상품과 경험을 보유하고 있고 미세유체기반의 cell counter와 세포의 gene transfection 위한 microporator를 개발하였으며 해당 제품은 해외기업 Invitrogen에서 판매중이다. 또한 세포의 3차원 배양 및 물리 /화학적 자극 모사를 위한 미세 유체 어세이를 개발 하여 기존 in vitro 시스템의 한계를 극복하고 혈관, 림프관의 미세유체환경, ECM 환경, stromal 세포와의 상호작용, 다양한 화학적/물리적 자극 등을 완벽하게 모사할 수 있는 핵심 시스템을 개발하여 총 18편의 SCI 논문을 출간하였고 다수의 유명 저널 표지 선정 및 언론에 소개된 바 있다.
- 유체 내 입자 제어 기술 분야에 있어서 국내의 많은 연구 성과들이 해외 성과의 수준에 근접하고 있으나, 실제적인 응용 분야에 적용된 사례들이 없으며 대부분의 경우 기초적인 해석이나 기술 개발, 소재 개발 등의 수준으로, 능동적인 입자의 유동 제어 및 고체입자와 액체 사이에서 형성되는 다양한 유체적 layer의 두께를 효과적으로 얇게 만들 수 있는 능동 제어 기술의 개발이 시급하다.
- 현재 해외에서 개발된 NSB 예방 또는 저감 기술은 기술적 한계가 분명하며, 국내외 모두 프로브 표면에서 NSB의 능동제거와 관련된 연구가 보고된 바 없으므로, 신속한 연구 개발이 필요하다고 판단되어진다.

#### 다. 초고속 단분자 검지능 능동형 트랜스듀서 기술 개발

- Rochester 대학의 L. Novotny 그룹, AMOLF 연구소의 N. V. Hulst 그룹, 그리고, ETH의 V. Sandoghdar 그룹은 금 나노플라즈몬 안테나를 이용하여 단일분자를 고도의 공간분해능으로 측정하였으며, Georgia 대학의 Tripp과 Driskell 팀은 라만 및 SERS과 PCA 통계를 이용하여 RSV, influenza, HIV 등의 바이러스를 신뢰도 96% 이상으로 검지, 판독하였고, Northwestern 대학 C. Mirkin 교수팀은 은 나노디스크의 라만 신호를 관찰하여 저농도의 DNA를 검출하였다.
- Harvard 대학 O. Sahin 교수팀은 독특한 형태의 캔틸레버(cantilever)를 이용하여 세포내에 극미량(1 aM) 존재하는 miRNA를 검출하였으며, Lieber 교수팀은 Bottom-up으로 성장된 실리콘 나노선 표면에 감지물질을 고정한 후 감지물질과 바이오물질과의 결합에 의한 미세한 표면전하에 의한 실리콘 나노선의 전도도 변화를 측정함으로써 전립선 특이항원인 Prostate Specific Antigen (PSA)를 0.9 pg/ml의 저농도 까지 검출하였다.
- Stanford 대학 Wang 교수팀은 자성 나노프로브를 기반으로 하나의 칩 위에 다양한 바이오마커를 측정할 수 있는 시스템을 개발하였고, Dai 교수팀은 bottom-up 방식으로 탄소나노튜브 FET 센서를 제작하여 6.8 fM의 DNA를 검출하였다.
- 뮌헨공과대학교 M. Seidel 연구팀은 병원균의 DNA 염기서열을 통해 병원균을 확인하는 새로운 시스템을 개발하여 기존 real-time PCR 만큼의 정확성을 가지면서도 측정 시간이 크게 줄어드는 것을 확인하였다.
- U. C. Riverside의 Mulchandani 교수팀은 대상 물질이 센서(탄소나노튜브)에 미리 부착해둔 바이오리셉터와 결합한 후 떨어져나가면서 탄소나노튜브 채널에 전하를 유도하여 전기적으로 중성인 바이오물질까지도 검출할 수 있는 바이오센서를 개발하였다.
- Connecticut 대학의 Jain 교수팀은 전하 채널로써 재현성이 떨어지는 탄소나노튜브대신 신뢰성이 높은 실리콘을 이용하고, 탄소나노튜브를 게이트전극으로 사용한 액상 게이트 형태를 제시하여 신뢰성이 높은 트롬빈 센서를 제작하였다.
- SERS, LSPR, 나노입자의 응집, IR, UV-Vis spectroscopy 등에 의해 환경 유해 물질을 분석하는 다양한 연구가 시도되고 있으며, 일례로 나노입자의 수소 결합 감지법을 이용하여 펠라민을 검출하였으며, Georgia Tech의 Gottfried 그룹은 photonic waveguide를 통해 극미량의 인플루엔자 바이러스를 즉시 현장에서 분석할 수 있는 시스템을 개발하였다.
- 성균관대학교 윤완수 교수팀은 유효면적이 극대화된 나노갭 전자소자를 이용

한 바이오분자 검출 원천기술을 보유하고 있으며, 다양한 질병마커 단백질의 고감도 검출기술 및 유전형 검사를 위한 유전자 칩의 전기식 인터페이스 기술을 개발하였다.

- 서울대 홍승훈 교수팀은 탄소나노튜브, 그래핀을 이용한 생체 물질 및 세포 인터페이싱을 통한 단일 분자 검지분야에 세계적 수준의 기술을 보유하고 있으며, 남좌민 교수팀은 금 나노입자를 사용하여 질병 DNA를 효과적으로 검출하는 방법을 개발하였다.
- 고려대 안동준 교수팀은 다양한 공액고분자를 이용하여 DNA, 단백질, 독성 물질 등의 생화학 물질을 검출하는 연구를 진행하고 있으며, 공액고분자 나노 와이어를 이용하여, 신호표지 물질 없이 형광 변화에 의한 검출기술을 개발하였다.
- 그 외에도, 포항공대 최희철 교수팀 등을 비롯한 다수의 연구진에서 나노소재 및 나노소자를 기반으로 하는 바이오물질 검출기술 연구개발을 수행하고 있으며, 그 연구결과의 질적 수준이 상당히 높은 수준에 도달해 있다.

## 2. 선행 연구 조사·분석 및 시사점

### 가. 연구사례 조사 분석 및 시사점

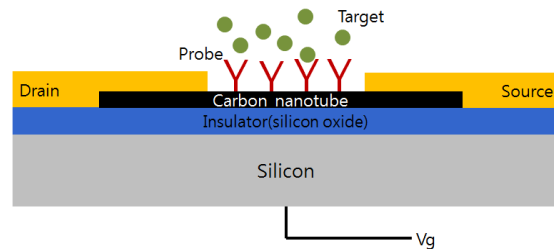
- 연구개발 대상과 직접 관련된 기존기술로는 PCR, ELISA 등의 임상적 방법과 센서, 질량/분광 등의 분석적 방법이 있으며, 직접적인 선행연구로는 나노구조체를 플랫폼으로 하는 바이오분자 검출소자 기술을 들 수 있다. 국내에서도 선도적인 연구진에 의해 나노구조 및 소재를 활용한 바이오분자 검지연구가 진행되어 기술력이 상당한 수준으로 발전하여 있다. 그러나, predictive, preventive, personalized 진단 및 치료를 위한 단분자 수준의 고감도 초고속 검지기술이 부재하여, 이를 위한 연구개발이 필요한 상태이다.
- 그런데, 현재까지 추진되어오고 있는 연구개발 프로젝트들은 대부분 기존 바이오센서 기술의 개선이라는 개념의 연장선상에 있다. 제한적인 수준에서 나노기술에 기반한 형태의 실용적인 센서 개발을 주제로 한 과제들도 있으나, 거의 모든 과제가 근본적으로 기존 방법론으로는 불가능한 한계를 돌파하는 원천기술에 기반하지 않고 최근 보고된 방법들을 원용하여 연구개발 목표를 설정한 사례들로 볼 수 있다.

#### (1) 저차원 나노소재 센서의 조사 및 시사점

- 초반의 바이오센서는 대부분 optical dye (형광물질, 방사선물질, 인광물질, 발

색물질 등)를 발광물질을 인식물질에 표지하여 분석하고자 하는 물질과의 반응유무를 발광물질이 내보내는 광신호를 통해 검출하는 측정방법을 사용하였다. 이러한 바이오센서는 민감도가 높고 신뢰도가 높다는 장점이 있지만 고가의 분석 장비를 필요로 하며 검출속도가 매우 느리다는 단점이 있다.

- 현재는 optical dye가 필요 없는 형태의 탄소나노튜브와 반도체 나노와이어를 이용한 나노바이오센서가 각광을 받고 있다. 특히 탄소나노튜브와 반도체 나노와이어는 표면 대 부피의 비가 크다는 특징이 있어 이는 고감도 센서로서의 가능성을 기대하게 하고, 전기적 특성을 조절할 수 있기 때문에 바이오 분야에도 응용이 가능하다는 장점이 있다.



- 기본적인 탄소나노튜브와 나노선 바이오센서 소자의 작동원리는 다음과 같다. 탄소나노튜브를 채널로 양쪽에 소스(source)와 드레인(drain) 전극이 존재하고 이 사이의 전류를 측정하는데, 이 때 탄소나노튜브와 전극사이 페르미 준위가 다르기 때문에 쇼트키(Schottky) 장벽이 존재한다. 이 장벽을 넘어서야 전류가 흐를 수 있고, 이 전류는 게이트 전압에 의해서 조절될 수 있다. 바이오물질이 탄소나노튜브에 흡착되어 전하이동이 일어나면 탄소나노튜브 혹은 나노선의 게이트의 문턱전압이 이동되고 전기전도도가 바뀌게 된다. 즉, 바이오물질이 게이트의 역할을 하기 때문에 이로 인해 바뀌는 전기전도도를 통해 바이오물질을 검출할 수 있게 된다.

- 탄소나노튜브는 지구상에 존재하는 1차원 물질 중 가장 작은 반지름을 가지고 있으며 다양한 생물질과 유사한 지름을 가지고 있고, 높은 전도성을 가지며 표면이 탄소원자로 되어있어 유기화학반응을 통해 수용체나 검출대상물질과 쉽게 결합할 수 있다는 점에서 바이오센서에 유리하다.

- 탄소나노튜브를 채널물질로 FET를 제작하여 위와 같은 원리를 통해 Osaka University 의 Tamiya 교수팀은 IgE 단백질을 1.9 nM 수준으로 검출했으며 또한 DNA를 6.8 fM 수준으로 검출이 가능한 바이오센서를 보고하였다. 또한 USC 의 Zhou 교수팀은 전립선 특이 항원인 Prostate Specific Antigen (PSA)를 250 pg/mL 수준으로 검출하며 Delft University of Technology 의 Dekker 교수팀은 글루코스 산화효소가 코팅된 탄소나노튜브로 고감도의 pH 센서로서의 가능성을 제시하였다.

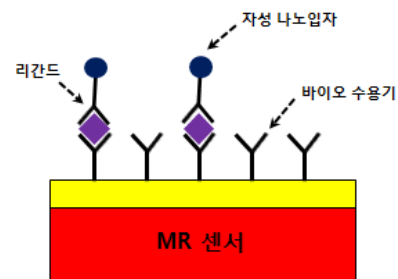
- 실리콘 나노와이어(나노선) 역시 1차원 나노 구조체의 대표적인 물질로 금속성과 반도체성이 혼재하는 탄소나노튜브와는 달리 순수한 반도체 특성을 보이며, 합성과정에서 임의적으로 Boron 이나 Phosphorus를 첨가하여 전기적 특

성을 조절할 수 있다는 장점을 가진다. 또한 실리콘 나노와이어는 다양한 방법으로 정렬시킬 수 있어서 대면적으로 센서를 구현하기 유리하며 또한 화학적으로 안정하여 세포 안에서도 센서로 작용할 수 있다.

- 실리콘 나노선 FET 바이오센서는 Harvard University의 Lieber 교수팀에서 최초로 제작하여 암마커 단백질 (PSA, CEA, Mucin)을 0,9 pg/mL 수준으로 검출하였다. 이후 실리콘 나노선 내부에 전하밀도를 조절할 수 있다는 점에 착안하여 실리콘 나노선 내부의 전하밀도를 낮추어 PSA를 약 1.5 fM 까지 검출이 가능한 나노선 FET 바이오센서를 제작하였다.
- 앞에 제시한 것과 같이 Bottom-up 방식으로 만든 탄소나노튜브나 나노선 FET 바이오센서는 우수한 특성을 갖지만 대면적으로 나노구조물을 정렬시키는 것이 힘들고 소자의 재현성, 신뢰성이 높지 못하기 때문에 양산기술을 적용하기에 어려움이 있다. 따라서 반도체기술에서 널리 사용되고 있는 CMOS 공정을 이용한 나노선 바이오센서를 제작하려는 시도가 있어왔으며, 2012년 국내에서는 기존 센서에 비해 저렴하고 반도체 공정을 활용하여 속도가 비교적 빠른 장점을 가지는 나노와이어 바이오센서를 세계 최초로 출시했다. 이 센서는 소형 질병진단기기의 부품의 일종이며 소량의 혈액만으로 다양한 질병을 진단할 수 있게 하므로 가정에서도 쉽게 질병을 진단할 수 있는 기술로서 독일 등 해외에서도 큰 관심을 보이고 있다.
- 하지만 혈액분석의 경우뿐만 아니라 더 극한적인 상황에서 이용이 가능한 형태의 바이오센서가 요구된다. 즉, 더 낮은 농도의 물질을 빠른시간 내에 검출할 수 있는 기술에 대한 연구가 필요하다. 이러한 관점에서 생각할 때, 기존의 방법에서 크게 벗어나지 않는 시도만으로는 이러한 요구를 충족시킬 수 없다고 판단되며 새로운 형태의 접근이 요구된다.

## (2) GMR 센서의 조사 및 시사점

- 전자기동도가 큰 반도체에 전류가 흐르는 방향에 수직으로 자기장을 걸어주면 로렌츠 힘(Lorentz force)에 의해 전류가 흐르는 방향이 달라지고 이에 따라 저항이 증가하는 현상이 생기는데 이를 자기저항효과라 한다. 보통 금속에서 수 %의 자기저항효과를 보이지만, 강자성박막과 비강자성박막을 1nm정도로 겹쳐서 다층막을 만든 경우에는 수십% 이상의 자기저항비가 나타나는 데 이 현상을 GMR (Giant Magnetoresistance, 거대자기저항)이라 한다.



- 이와 같은 GMR 효과는 이미 잘 알려진 것과 같이 대용량 하드디스크 드라이브 헤드, 고속 MRAM에 기여를 하였으며 바이오분자 센서로써도 그 응용성이 연구되고 있다.
- GMR를 이용해 바이오분자를 감지하는 것은 자기 바코드/바이오 칩 센서 방식이다. 즉 센서표면에 탐침 바이오 분자를 고정시킨 후(자기바코드) 자기입자가 흡착된 피탐침 바이오 분자를 주입한 후 흡착된 바이오분자 유무를 고분해능의 GMR로 감지하는 방식이다. 이는 기존에 optical dye를 이용해 검지하는 것에 비해 혁신적인 감도를 보인다는 장점이 있으며 실리콘 기반기술과의 접목을 통해 저가로 대량생산이 가능할 것이라 기대된다.
- 1998년 미국 해군연구소에서 85 mm x 5 mm 크기의 GMR 센서를 이용하여 최초로 단분자 측정에 성공하였고 이는 탄저균, 보툴리눔 등 세균탐지에 사용되었다. 2003년 NRL, Non-Volatile Electronics(NVE) 벤처기업이 공동연구를 통해 64개의 센서 어레이를 제작하여 DNA 분석을 위한 휴대용 시작품을 제작하였다. 같은 년도에 Stanford University, MIT, IBM 에서도 공동연구를 통해 실험실수준에서 단분자 분해능을 갖는 3  $\mu\text{m}$  x 12  $\mu\text{m}$  크기의 센서를 개발하였다. 2004년 독일 Bielefeld University에서는 75  $\mu\text{m}$  직경의 스퀘어형 형태의 GMR 소자로 수개의 분해능을 가지는 센서를 개발하여 단백질바이오 분자를 측정하는데 성공하였고 현재는 자기적인 방법을 이용하여 마이크로 크기의 분자를 제어하는 연구를 진행하고 있다. 국내에서는 KIST, ETRI, 충남대, 고려대 등에서 자기저항 바이오칩과 센서에 대한 연구를 수행하고 있다.
- GMR 센서도 저차원 나노소재 센서만큼이나 그 가능성이 기대되고 있는 분야이다. 하지만 단분자 수준의 검지는 실험실 수준에 머물고 있으며, 자성체들의 부식을 막는 효과적인 표면처리기술이 더불어 필요하다. 또한 주변의 탐침과 전기적으로 영향을 받지 않도록 일정 거리가 필요하므로 센서 소자 크기에 제약이 있으며 표면적 대 탐침 수의 비율이 그리 크지 못하는 등 양산화를 위해 여전히 많은 연구가 필요하다. 하지만 자성물질을 사용하기 때문에 겪는 본질적인 문제점을 해결하지 못하는 이상 혁신적인 성능향상을 기대하기는 힘들 것으로 보인다.

#### 나. 연구 현황 검토에 따른 제언

- 전술한 바와 같이, 나노기술에 기반한 바이오분자 검지기술 분야는 국내에서도 비교적 오랜 기간 우수한 연구자들을 중심으로 연구역량을 제고해온 분야로서, 특히, 분자검지용 나노바이오소재 및 나노바이오소자 분야에서 괄목할 만한 연구결과들이 속속 발표되고 있으며, 이러한 역량의 결집을 기반으로 한 혁신적 원천기술의 개발과 확보가 기대되고 있다.

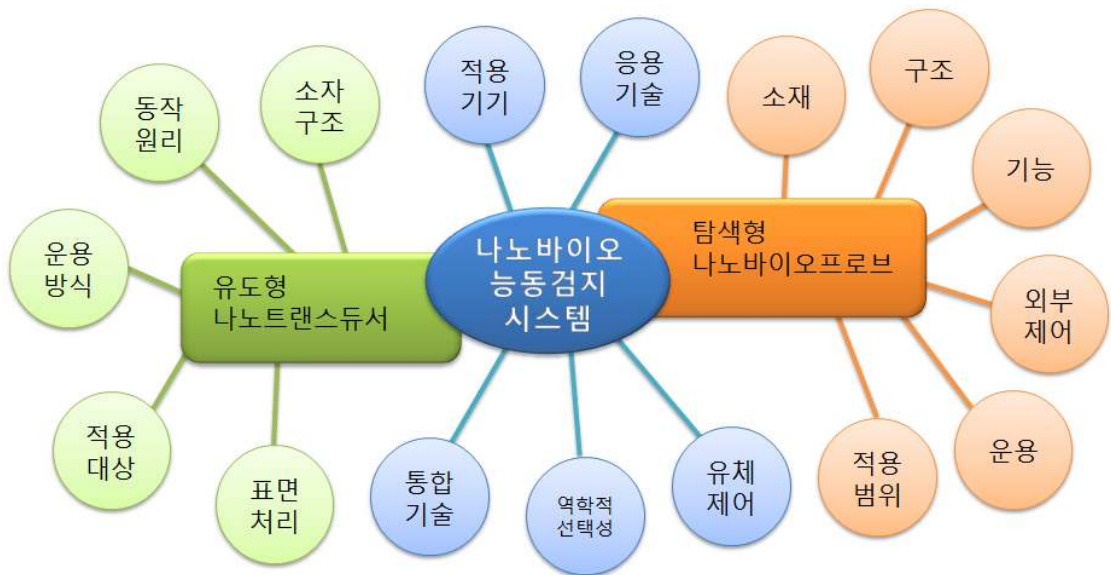
- 현재까지의 연구개발은 기술의 단편적인 측면이 강조되며 진행되어온 측면이 있다. 나노기술을 적용함으로써 고감도의 측정이 가능하다는 것이 가장 많이 강조된 부분이며, 그 외에도 간편성이나, 다중검지 가능성 등이 언급되었으나, 기술의 실질적인 활용에 중요한 측면인 재현성과 고속측정 부분이 상대적으로 논의되었고, 특히, 고속과 고감도를 동시에 추구하는 연구 등은 그 사례를 찾아볼 수 없다.
- 사실, 이것은 기존기술의 한계성에 기인하는 것이며, 이를 극복하는 원천적 기술 대안을 찾지 못한다면 이 분야의 기술개발은 실패로 돌아갈 가능성이 큰 것이다. 이에, 동시에 “**빠르면서도 정확한**” 측정기술의 개발이 절실한 상황이다.

# 제 3 장 기술개발 목표 및 내용

## 1. 원천특허 포트폴리오

### 가. 지식재산권 포트폴리오의 구성

- 연구개발의 목표달성은 원천특허의 확보와 궤를 같이한다. 계획하고 있는 연구개발 내용은 대부분이 전혀 시도된 적이 없는 개념을 바탕으로 구성되고 있기 때문에 논문 등의 발표에 앞서 지식재산권의 출원을 우선하여 추진한다.
- 특허 포트폴리오는 과제의 핵심개념을 중심 특허로 하여 두 개의 핵심 특허군(群)과 이들의 결합부문 특허들로 구성한다. 각각의 **연구개발 과제의 구성 및 추진은 특허군의 편성과 일치하도록** 하여, 원천특허의 확보 과정에 혼선 가능성을 배제한다.



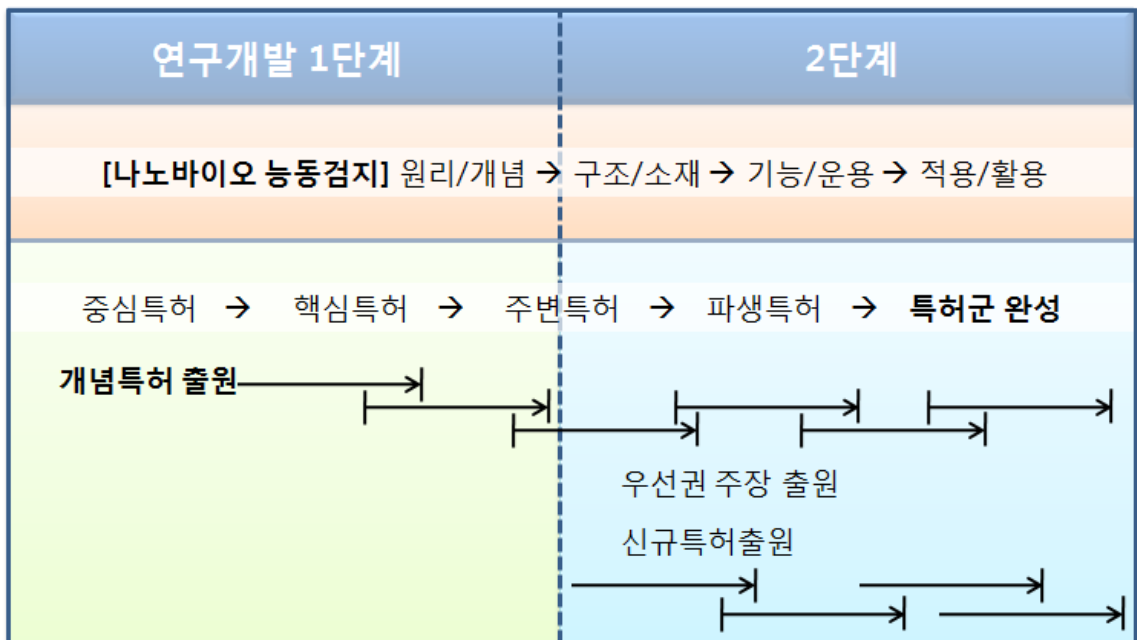
〈나노바이오 능동검지 융합연구단의 지식재산권 포트폴리오 핵심구상〉

- 그림에 표시된 키워드는 최소 1건 이상의 독립된 지식재산권으로 구성하도록 추진할 계획이며, 여기서 1건의 지식재산권은 국내외를 막론하고 동일 개념의 경우 1건으로 판단하는 것이 적절하다.



나. 특허 포트폴리오의 추진 방안

- 연구개발의 1단계 시작단계에서 핵심개념을 포괄하는 중심특허와 핵심특허 및 결합부문의 개념 특허를 출원하고, 연구개발의 진행에 맞추어 우선권 주장 특허를 지속 갱신하여 출원한다.
- 핵심 특허군을 형성하는 개별 특허는 “원리/개념” → “구조 및 소재” → “운용 및 제어” → “적용/활용”의 순으로 지적재산권 확보를 추진한다. 이때, 각각의 개념에 해당하는 내용을 포함하는 특허는 반드시 1단계 종료 이전에 모두 확보할 수 있도록 추진한다.
- 연구개발 1단계에서 출원된 대부분의 특허는 연구개발 2단계에 등록을 추진하며, 이때 새롭게 개선되는 기술개발 내용은 포함하는 우선권 주장 특허를 추가적으로 출원한다.
- 연구개발 2단계는 특허군의 완성을 목표로 하여 추진한다. 주로 적용 분야의 확대를 내용으로 할 것으로 기대되는 용도특허의 추가 출원과 기술의 개발과 최적화 과정에서 발생하는 파생특허들을 포함하는 특허군의 완성을 추진한다.



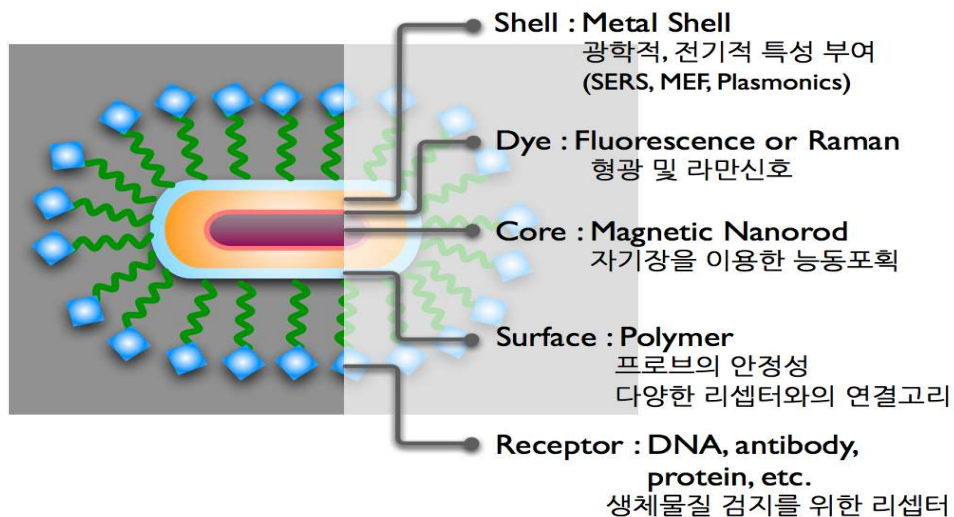
<나노바이오 능동검지 융합연구단의 지식재산권 포트폴리오 추진방안>

## 2. 연구개발내용 및 범위

### 가. 탐색형 나노바이오 프로브 기술 개발

#### (1) 폴리밸런시를 갖는 다기능성 비등방성 나노바이오 프로브 구조 확립

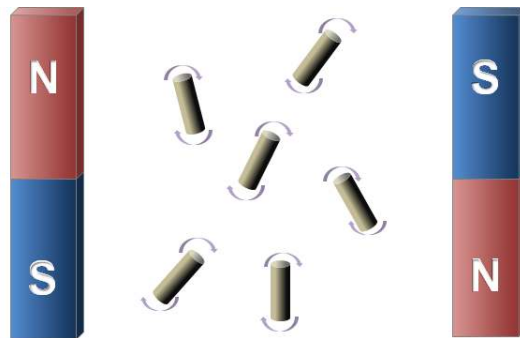
- 폴리밸런시 (polyvalency) 를 갖는 새로운 다기능성 비등방성 나노바이오 프로브를 개발하고 실제적인 응용이 가능하도록 다양한 구조의 프로브를 비교 분석하여 나노바이오 프로브의 응용에 관한 체계를 확립하고자 한다.
- 폴리밸런시를 갖는 비등방성 나노바이오 프로브는 장단축의 비율 변화를 통한 손쉬운 광학적 성질 조절이 가능하고, 생체투과성이 좋은 적외선 영역의 광원이 사용 가능한데 이러한 나노 프로브는 강한 전자기장 증폭으로 인해 검출신호를 대폭 향상시키는 것이 가능하다.
- 일반적으로 나노바이오 프로브로서 합성이 손쉬운 구형의 등방성 나노입자를 많이 사용하지만, 비등방성 입자의 경우 장단축의 비율(aspect ratio)의 변화를 통한 손쉬운 광학적 성질 조절과 생체투과성이 좋은 Near-IR 영역까지의 광원 사용 가능성, 강한 전자기장 증폭으로 인하여 향상된 검출신호 등의 장점들을 고려하여 비등방성 입자를 중심으로 연구하고자 한다.



<폴리밸런시를 갖는 다기능성 비등방성 나노바이오 프로브 개략도>

(2) 자기장 조절 가능한 능동형 비등방성 나노바이오 프로브의 설계 및 구현

- AAO 주형을 활용한 다양한 나노막대의 합성은 나노 바이오센서, 소수성 나노막대 배열, 고효율 연료전지 촉매물질 개발, 민감함 광학적 활성을 활용한 고감도센서 개발 등 다양한 분야로의 응용이 가능한 기술이다.
- AAO 나노 주형은 주형제작 능력에 따라 동공의 크기 및 균일도가 달라지며, 그에 따라 매우 균일한 나노 프로브의 합성이 가능하다.
- 단백질 DNA와 같은 생체 유기물에 흡착 반응성을 가진 금, 은 블록과 상대적으로 자기장에 일정한 배열과 끌림 현상을 가지는 니켈을 조합하여 다블릭 비등방성 나노 바이오 프로브를 합성할 수 있다.
- 비등방성 다블릭 나노 구조체는 전기증착 방법의 도금용액의 순차적인 교환으로 합성할 수 있는데, 단순히 순차적으로 쌓인 다블릭 나노 구조체 뿐만 아니라 도금용액 이온의 농도와 전위차, 인가해주는 전하량에 따라 블록의 길이와 구성 성분을 각각의 단계에서 조절하는 것이 가능하다.
- 나노 프로브의 길이와 구성 성분을 조절하여 바이오 감지 센서의 목적과 효율성에 맞추어 제작할 수 있으며 다양한 검사 장비에도 적용이 가능하고, 합성된 비등방성 다블릭 나노 프로브는 생체 유기 물질과 자기장에 동시에 반응하는 복합적 기능의 고감도 나노 바이오 프로브로의 응용이 가능하다.

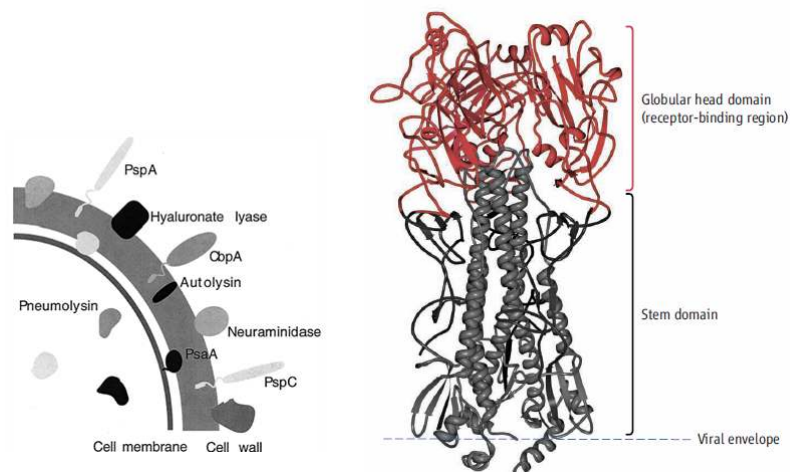


<외부 자성에 반응하는 나노 막대>

(3) 국가 재난성 질병 관련 바이오 리셉터 설계 및 평가 기술 개발

- 국가재난성 질병으로는 전염/감염이 빠르고 치명적인 다양한 사례를 생각할 수 있을 것이며, 이에 대한 빠르고 정확한 대응 기술을 개발하기 위한 연구개발의 중요 축의 하나로서 바이オリ셉터의 개발을 추진한다.

- 국가재난성 질병의 주 원인은 바이러스와 박테리아 등으로서 이들의 효과적이고 효율적인 검출을 위한 필수불가결의 요소중의 하나로서 바이오리셉터의 연구개발이 중요하다. 특히, 빠르고 정확한 검출기술의 개발을 위해 기존기술 개선이 아닌 새로운 접근법을 시도하는데 있어, 검지의 대상으로 삼을 수 있는 것은 이러한 질병 유발인자로부터 기인하는 단백질을 극미량의 단계에서 신속 정확히 검지하는 것이며, dlp 소요되는 단백질 리셉터의 개발을 추구한다.
- 개발의 초기에는 모델 시스템으로 적용가능한 전염원을 활용하여 연구개발을 진행하는데, 그 사례로 전염성 폐렴을 선정한다. 폐렴 구균의 병원성 인자들 (virulence factors)들은 여러 가지가 알려져 있는데 대표적인 것들로는 pneumococcal surface protein A (PspA), hyaluronate lyase, pneumolysin, autolysin, pneumococcal surface antigen A (PsaA), choline binding protein A (CbpA), neuraminidase 등이 있으며, 연구개발의 초기에 활용할 바이오리셉터로는 PspA와 pneumolysin을 선발 한다.



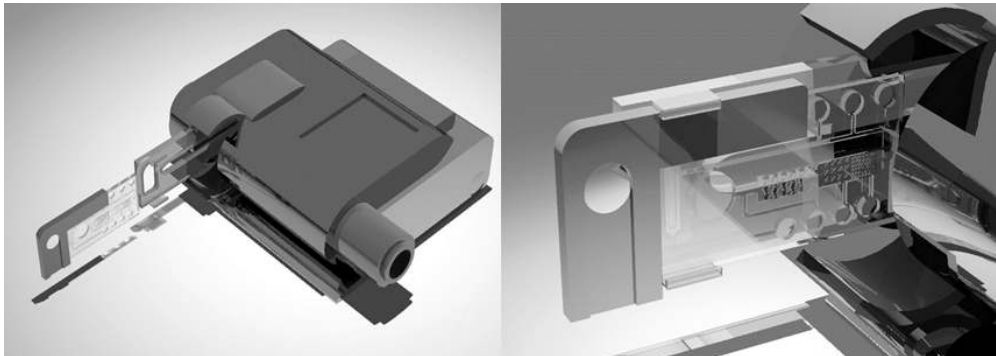
<폐렴 구균의 병원성 인자들>

- 이러한 초기 리셉터 활용연구는 박테리아에 기인하는 전염성 질환 대응 사례가 될 것이며, 다음 단계에는 바이러스성 감염을 검지하기 위한 바이오리셉터의 개발이 진행될 것이다. 실제로 아데노바이러스 등의 시스템을 모델로 하여 플루 유발인자의 신속 정확한 검출 시스템 구현을 위한 연구를 수행하여 두 가지 감염원의 사례에 대한 능동검지 연구사례를 확보할 예정이다.

## 나. 생체분자 능동포획형 유체시스템 개발 및 NSB 능동제거

### (1) 생체분자 능동포획형 유체시스템

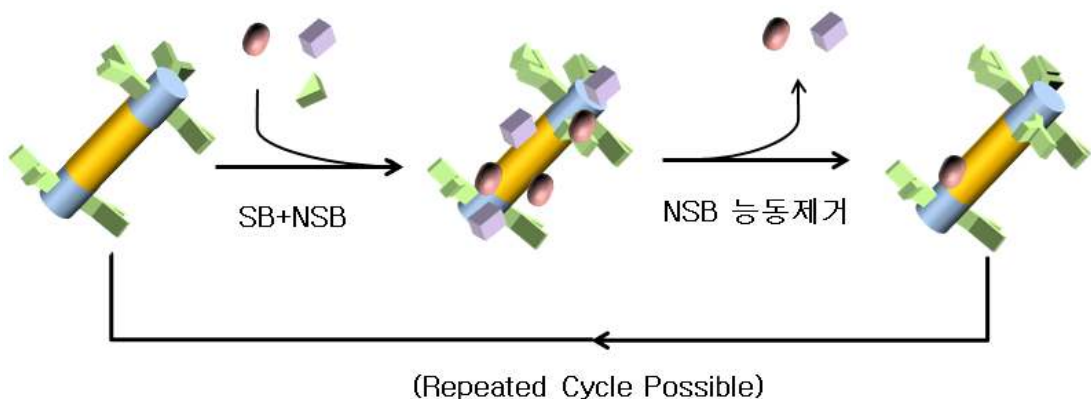
- 표면에서 타겟 생체분자의 인식(recognition) 과정은 열역학적 에너지 관점에서 발열공정이며, 속도론적 관점에서 기본적으로 Arrhenius law의 경향을 따른다. 즉, 반응온도 조건을 고정한 상태에서, 인식속도(k)는 충돌빈도(A)를 향상시킴으로써 증가되는 경향이 있다. 생물분자의 반응온도 조건의 변화는 한계가 있으므로, 충돌빈도를 획기적으로 증가시키기 위해서는 기존의 정적인 (또는 passive mixing) 상태의 나노바이오 프로브를 적용하는 것에서 더 나아가 프로브 입자의 유동 및 운동을 능동적으로 제어하는 것이 필요할 것이다.
- 유체 내에서 입자의 유동을 제어하는 방법론은 미세유체 시스템 내에서 유체 자체의 관성력을 이용하여 제어하는 방법과 더불어 외부 에너지장(자기장, 전기장, 음파 등)을 부가하는 방법을 구사하여 구현할 수 있을 것이다.
- 미세유체흐름의 자체 관성력을 이용하여 충돌을 극대화하면서, 외부에너지를 이용하여 나노바이오프로브의 위치, 흐름, 회전, 이동 특성을 제어하여, 궁극적으로 타겟분자가 프로브 입자에 도달하는 mass flux를 증가시키고 이에 따라 초저농도 상황에서도 타겟 인식과정 소요시간이 단축되는 효과를 구현하고자 한다.



<최종 시스템의 대략적인 형태>

## (2) Non-Specific Binding (NSB) 능동제거

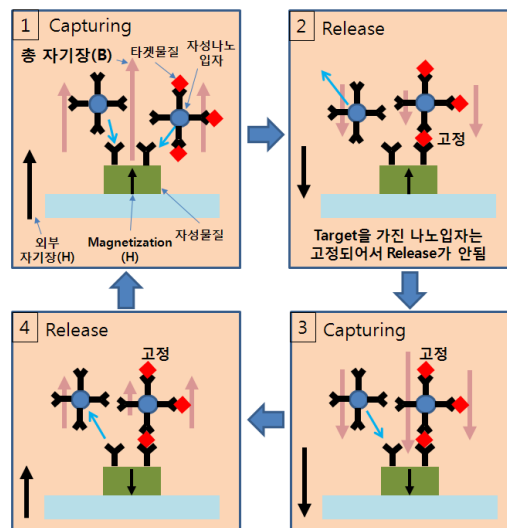
- NSB으로 인한 false positive signal은 background noise 증가를 유발시킴으로써, 신속 및 고감도 검지에 중대한 문제를 야기한다. 이러한 중요성이 인식되어 NSB를 저감하는 방법들이 많이 시도되고 있다.
- 현재 사용되는 NSB 예방 또는 저감 기술은 사전표면 처리후 SB 해당 프로브를 분리하는 방법으로서 기발생되는 NSB에 대해서는 속수무책이어서 NSB가 일어난 프로브 소재의 손실이 크기 때문에 NSB의 예방 뿐 아니라 기발생 NSB를 능동적으로 제거하는 기술의 대두가 매우 필요하다
- 기발생한 NSB를 능동적으로 제거하기 위해서는 외부에너지를 도입하여 반응경로의 역방향으로 진행하는 것이 필요하다. 즉, 외부에너지를 부가하게 되면 상대적으로 들뜬 상태의 SB<sub>1</sub>과 NSB가 제거될 수 있다.
- 외부에너지의 크기와 clean-up 시간을 제어함으로써 성공적으로 NSB 제거가 가능하나, NSB 능동제거를 위한 외부에너지를 부가할 경우 제3세부에서 창안될 나노 트랜스듀서 소자를 손상시키지 않는 범위에서 적용되어야 한다.
- NSB 능동제거를 위해 외부에서 부가되는 에너지는 유체역학적 마찰에너지로 변환되도록 유체시스템을 설계 및 제어하고자 한다. 마찰에너지를 효과적으로 부가하기 위해 프로브 입자의 운동을 unsteady 또는 periodic motion으로 능동 제어함으로써 NSB의 제거 효율을 높인다.
- NSB가 1차 제거된 프로브 입자는 재차 시료 용액과 접촉하여 타겟 인식 확률을 높일 수 있으며 필요에 따라서는 이 과정의 cycle을 수회 반복하여 그 효율을 향상할 수 있을 것으로 예측된다.



다. 초고속 단분자 검지능 능동형 트랜스듀서 기술 개발

(1) 능동 포획을 위한 나노트랜스듀서 구조 확립

- 타겟물질의 전자기적 포집 사이클을 통한 능동포획의 이론적 배경을 확립하고, 이를 활용하기 위한 유도형 나노트랜스듀서 구조를 디자인하는 것을 목표로 한다.
- 자기적 포집 사이클을 이용한 타겟물질의 선택적 흡착의 기본적 아이디어는, 다음의 그림처럼 기관 위에 패터닝된 강자성을 가지는 물질구조에 기반을 두고 있다.
- 강자성 물질은 일반적으로 외부 자기장에 대해 이력현상을 나타내는데, 이를 이용하면 자성 물질 구조 주위의 자기장이 다른 곳보다 상대적으로 강해지거나 약해지게 할 수 있다.
- 자기장이 약해지고 강해짐에 따라 자성나노입자가 자성물질 구조에 capturing-releasing을 반복하는데, 이 과정에서 타겟물질을 포집한 자성나노입자는 표면에 고정되기 때문에 releasing 과정에서 떨어져 나가지 않는다.
- 이 기술을 이용하여 타겟물질을 포획한 자성나노입자를 트랜스듀서의 반응 영역에 고정할 수 있을 것으로 예상된다.

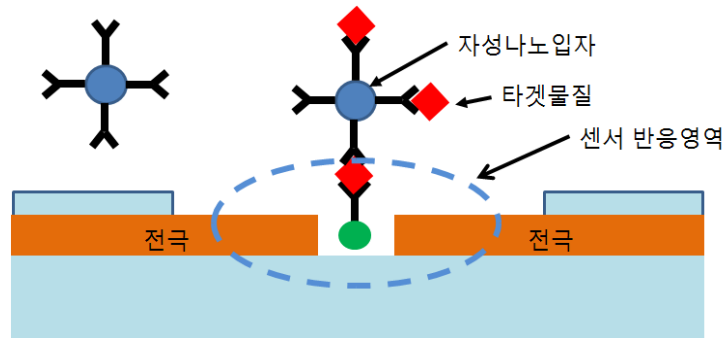


<외부 자기장의 크기 변화에 따른 자성나노입자의 capturing-releasing을 보여주는 개략도>

- 다른 한편으로 타겟물질의 선택적 흡착을 위해 나노 갭 센서 트랜스듀서 구조를 이용한 전기적 포집 방식도 가능할 것으로 생각된다.
- 이 포집 공정의 한 예를 들면, 먼저 용액 속에 기능화된 자성 나노입자와 전도

성 나노입자를 타겟 물질과 같이 넣어주어 타겟 물질을 링커로 하여 자성 나노입자와 전하를 띤 전도성 나노입자가 결합된 구조를 형성하도록 한다. 이때, 자성 나노입자는 전도성이 없고, 유전율은 물과 동일하도록 조성을 조절한다.

- 그 후, 자기장에 의한 분리 방법에 의해 자성 나노입자와 결합하지 않은 전도성 나노입자를 용액으로부터 제거한다.
- 나노갭 전극구조를 이용하여 AC 전기장을 용액에 가하면, 유전율이 용액과 같은 자성 나노입자는 전극에 끌려오지 않고, 전도성 나노입자가 전기장에 의해서 갭에 끌려와서 갭을 채워서 갭을 통해 전류를 흘려주게 된다.
- 따라서, 이 센서의 경우, 갭을 통한 전류의 유무를 측정함으로써, 타겟 물질의 존재 유무를 판단할 수 있다.

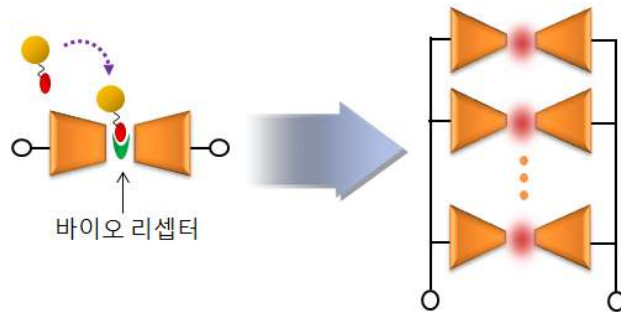


<전기적 포집 방법을 이용하여 타겟 물질을 검지하는 나노 갭 센서 트랜스듀서의 개략도>

## (2) 능동 포획을 위한 나노트랜스듀서 제작 및 구현

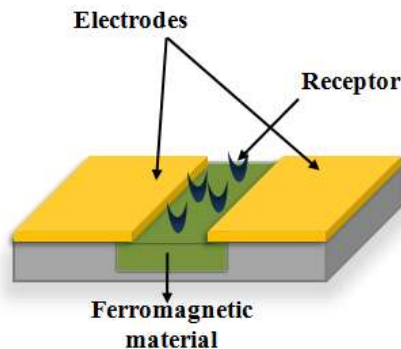
- 고감도의 검출 특성을 유지하면서 고속 검출이 가능하도록 설계된 나노소자를 이용하여 능동형 단분자 검지가 가능한 전자기 유도방식 나노트랜스듀서를 제작한다.
- 수 나노미터 크기로 구조가 제어된 나노소자는 전기·화학적 환경에 대한 극한의 민감도를 보유하는데, 이러한 분자검출의 민감도를 극대화하여 단일 분자의 효과적 검출이 가능한 새로운 개념의 유도포획형 나노소자를 구현한다.
- 전자빔 식각기술을 이용하여 다양한 간극을 갖는 능동포획용 전장변조를 위한 corrugated 나노소자를 대면적으로 제작함으로써 유효면적을 극대화하여 1  $\mu\text{l}$ 에 하나만 존재하는 바이오 분자의 포획 및 검출 확률을 높이고 단일 분자 수준의 바이오 분자를 효과적으로 검출할 수 있도록 한다.





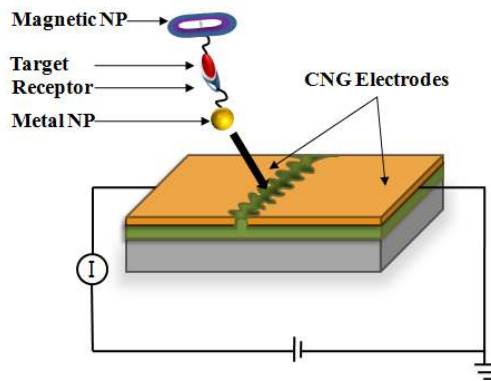
<전기 유도방식 단분자 검지를 위한 구조 제어 나노소자>

- 고속의 검출 특성을 유지하면서 높은 선택성을 갖도록 설계된 자기포집 나노트랜스듀서를 제작하기 위해서는 전극 사이 신호가 만들어지는 반응 영역에 강자성 필름이 존재하도록 트랜스듀서를 설계하고 리셉터를 고정시켜 강자성 필름이 존재하는 영역에만 바이오분자의 선택적 포획이 가능하도록 한다.
- 기판위에 자성물질 패턴을 제작하고 그 위에 전자빔 식각기술을 이용하여 나노갭 전극을 제작한 후 전극 사이 강자성 필름이 노출되는 곳에 리셉터를 배열하여 바이오 분자가 포집될 수 있는 영역을 제한한다.



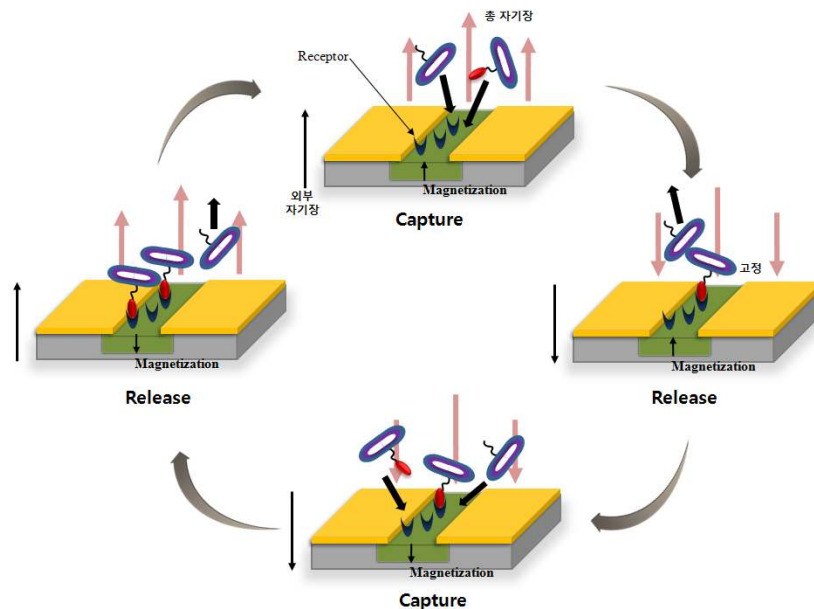
<자기 유도방식 단분자 검지를 위한 자기포집 나노트랜스듀서>

- 나노입자의 전기적 유도포획을 위해서는 입자간 유전영동(DEP: dielectrophoresis)을 이용할 수 있는데 이는 유전체 입자가 불규칙한 전기장에서 힘을 받는 현상으로 모든 입자가 유전체에 해당하기 때문에 따로 대전시킬 필요가 없으며, 매질이나 물체의 전기적 성질에 따라 물체가 받는 힘의 크기가 달라지므로 이러한 현상을 이용하여 nano-particle, 단백질, 박테리아, 바이러스, 동물세포 등을 분리하고 축적할 수 있다.



<나노입자 유도포획 방식의 고속 신호 증폭 개념도>

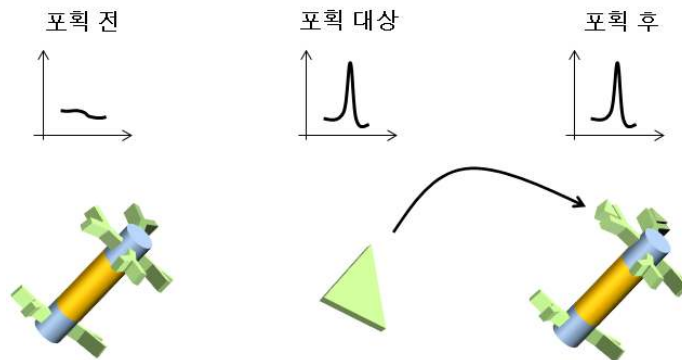
- 강자성 필름 패턴이 형성된 기판위에 나노전극을 제작하고 전극사이 자성물질에 리셉터를 배열한다. 이때 강자성 물질의 외부 자기장에 대한 자화 방향은 아래 그림의 검은 화살표와 같은데, 외부 자기장과 자화의 방향에 따라 자성물질 주위의 자기장이 다른 곳보다 상대적으로 강해지거나 약해진다.
- 이렇게 자기장이 약해지고 강해짐에 따라 자기 나노입자가 자성물질 패턴에 capturing-releasing을 반복하게 되는데 이런 사이클이 반복되는 와중에 바이오 분자를 잡은 나노입자만 리셉터에 의해 강하게 고정되고 바이오 분자가 없는 나노입자는 떨어져 나가는 선택적 포획이 일어난다.



<바이오분자 자기 포집 사이클 개념도>

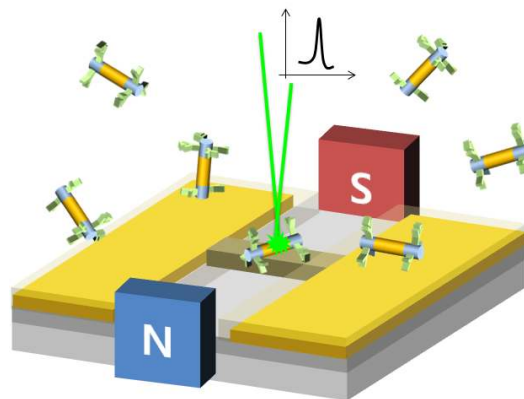
(3) 나노트랜스듀서의 능동 포획 확인 및 성능 검증

- 본 연구에서 검출하고자 하는 단백질과 아미노산과 같은 생분는 한 라만 분광법을 통해 존재 여부를 파악할 수 있으며, 나아가서 구조 변형 여부나 결합 형성 여부와 같은 화학적 변화도 파악할 수 있다. 또한 라만 분광 기법 중 하나인 마이크로 라만 분광법의 경우 시료에서 특정한 위치에 대해서만 라만 분광법을 실시하여, 라만 분광 매핑을 통해 위치에 따른 시료의 화학적 구성을 파악할 수 있다.
- 따라서 나노 프로브의 유도 포획 성능을 검증하기 위해 포획 전과 후의 나노 프로브에 대해 마이크로 라만 분광법을 실시하고자 한다.
- 목표 물질에 해당하는 라만 분광 신호의 세기를 비교함으로써 나노 프로브에 포획된 목표 분자의 양의 비교가 가능하고 이로써 단일 분자 자체의 포획 성능 또한 정량적으로 검출할 수 있을 것으로 기대한다.



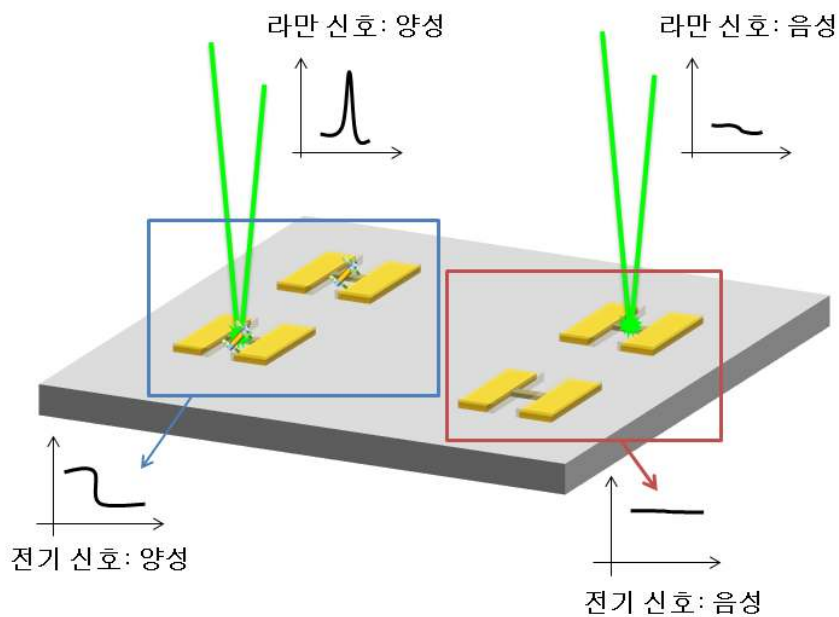
<마이크로 라만 분광법을 이용한 나노프로브의 타겟 능동 포획 여부 확인>

- 목표 분자를 포획한 나노 프로브와 나노트랜스듀서 소자 사이의 상호작용 여부 및 이에 관한 위치·정량적 분석을 위해, 일정 부피 내 단분자 수준의 농도에서 결합 후 소자에 대한 마이크로 라만 분광 분석을 실시하고자 한다.



<마이크로 라만 분광법을 이용한 유도형 트랜스듀서의 단분자 검지 여부 확인>

- 멀티플렉스 실험 개념을 차용하여, 나노트랜스듀서 소자를 여러 개 제작한 후 일부 소자는 목표 분자 및 나노 프로브와 결합시킨 실험군을, 그리고 다른 소자에는 나노 프로브나 검출 분자와 결합시키지 않은 대조군을 준비하여 각각을 마이크로 라만 분광법 및 전기적 특성 분석을 통해 이 두 방법 사이의 상관관계를 알아보고자 한다.
- 목표 분자와 나노 프로브가 모두 있는 소자, 검출분자를 제외하고 나노 프로브만 있는 소자, 그리고 모두 없는 소자를 각각 준비하여 마이크로 라만 분광법으로써 각 물질의 존재 여부 및 라만 신호 매핑과 세기 분석을 통한 정량적 분석을 통해 각 소자의 구성을 분석한 후, 각 소자의 저항 등 전기적 특성 신호 분석을 하여, 정량적 상관관계를 파악하고자 한다.
- 또한 소자의 공간적 위치에 따른 나노 프로브의 결합 정도와 나노트랜스듀서의 전기적 특성 변화 사이의 상관관계도 파악하기 위해 라만 신호 매핑 또한 실시하고자 한다. 이 역시 앞서 설명한 바와 같이 우수한 라만 분광기의 공간 분해능으로써 소자 내 위치는 물론 센서부 내 결합 위치에 따른 상관관계 역시 파악할 수 있을 것으로 기대한다.



<상호 연결된 전기신호 검출/micro-Raman imaging 결과를 바탕으로 한 다중 트랜스듀서의 신뢰도 검증>

### 3. 기존 기술과의 차별성 및 원천성

#### 가. 기존기술과의 차별성 및 창의성

- 본 연구에서는 매우 독특하고 정밀하게 구조와 기능이 설계·조절된 나노소자 및 나노소재와 바이오분자 제어의 융합기술에 근간하여, 단일 바이오분자의 검출을 위해서는 (바이오분자의 확산속도와 나노소자의 작은 활성 면적이라는 근본적인 한계로 인해) 기존 검지기술이 직면할 수밖에 없었던 느린 검출속도의 한계를 극복하고 궁극적으로는 세포나 조직 등의 생체 환경에서 활용할 수 있는 단일 바이오분자의 초고속 나노검지기술을 개발하는 것을 목표로 하고 있다.
- 본 연구에서 제안하고 있는 나노구조제어형 나노입자 기반의 탐색형 포획 기술과 대유효면적 나노트랜스듀서 기반 유도형 포획기술을 융합한 바이오분자 검출 시도는 기존 연구에서 찾아 볼 수 없으며, 특히, 본 연구에서는 이러한 기술을 생체환경 내 단일 바이오분자에 적용이 가능한 초고속 고감도 검출용 나노검지기술 개발을 목표로 하여 제시되고 있으므로, 본 연구는 기존기술의 한계를 극복하고자 제안하는 새로운 개념의 연구개발 제안으로서 **기존기술과 크게 차별된다.**
- 본 연구에서 제안하고 있는 연구내용은 매우 **독창적이고 창의적인 개념에 근거**하고 있으며, 그 몇 가지 예로 능동포획용 전장변조를 위한 corrugated 나노소자기술 개발, 구조제어형 나노입자를 통한 탐색형 포획기술과 신구조 나노트랜스듀서를 통한 유도 선택포획 기술 및 이 들간의 결합기술 개발 등을 들 수 있다. 이러한 내용은 기존에 전혀 개발된 사례가 없는 생체 환경 내 바이오 단일분자 검출을 위한 도전적인 기술이다.
- 본 연구는 차별성과 창의성이 높은 내용으로 구성되었으나, 연구진의 연구경험과 기초적인 초기실험 자료의 확보 등을 바탕으로 한 연구 제안으로서 연구의 실현가능성이 높은 연구내용을 중심으로 구성되어 제안되고 있다. 특히, 본 과제의 선행기획을 위한 기획연구진은 관련 연구분야에서 국내 최상위 수준의 연구역량과 기획역량을 보유한 전문가들로 구성되어 효과적인 기술개발과 이를 통한 원천특허의 확보가 크게 기대된다.

#### 나. 연구개발의 원천성

- 본 과제에서 제안하는 연구개발 목표와 내용은 기존기술의 개선이 아니라, 전혀 새로운 아이디어에 근거하여 제시하는 융합 원천기술이다.
- 실제로, 빠르고 정확함을 동시에 추구하는 것은, 실질적인 기술 산업화를

위해서 필요한 바이오분자 검출분야의 오랜 숙원이면서도, “빠르면 부정확해지고, 정확해지려면 느려진다”는 딜레마에 막혀있는 상황이다. 이를 극복하기 위한 노력은 크게 두 가지 방향으로 생각할 수 있을 것이다. 그중 하나는 기존 기술의 개선이며, 다른 하나는 전혀 다른 각도의 새로운 접근이다.

- PCR 등의 매우 유력한 생체분자 증폭기술에 근거하는 유전자 검사 기술은 그 정확도가 매우 높은 기술로 인식되고 있다. 따라서, 이 기술을 빠른 시간에 구현하도록 함으로써 “정확한 기술을 빠르게 만드는” 시도가 이미, 지식경제부 등의 주도하에 다수의 과제로 추진되었거나, 시도되고 있다. 바로 이러한 연구개발이 기존기술의 개선을 통한 목적달성 연구개발의 전형이다. 이러한 시도는 기존기술의 한계를 그대로 안고 진행 한다는 점에서, 일정한 정도의 기술 진보를 이루는 것을 기대할 수 있으나, 획기적인 개선을 기대하기는 어렵다.
- 이에 본 연구는 빠르고 정확함을 동시에 추구함에 있어서 생체분자의 증폭 기술(PCR 등)에 의존하지 않고, 최적의 나노소자, 나노소재, 나노분석 기술을 바탕으로 바이오분자 검출의 새로운 개념을 제시하여 “타겟유도형 단분자 검지 나노트랜스듀서”와 “타겟탐색형 고선택성 나노프로브”를 근간으로 하여, “초고속 초고감도 나노바이오 능동검지 기술”을 개발함으로써 기존기술의 한계 돌파하는 것을 목표로 하고 있다.

#### 다. 연구개발의 융합성 및 현장성

- 본 과제에서 제안하는 연구개발 목표/내용 및 기술개발 추진체계/전략은, 나노기술을 중심으로 바이오 및 의료 분야와 효과적인 융합을 유도하도록 적절히 구성되어 있다.
- 연구개발의 핵심적인 내용이 정밀 나노소자 및 나노소재 기술을 근간으로 한 바이오/의료 분야 융합기술인 만큼, 나노기술의 세부분야간 융합과 나노와 바이오 기술의 융합 및 의료분야의 요구사항의 반영 등은, 과제의 성공적인 목표달성을 위해 필수적인 요인이다.
- 생체환경 내 단일 바이오 분자의 고속 고신뢰 나노검지 연구는, 이 분야에 대한 이해가 있는 경우 자연스럽게 나노기술과 바이오 및 의료 분야의 융합이 유도되고 있음을 알 수 있으나, 본 과제에서는 이를 보다 명확히 제시하고 추진하기 위하여, 기획위원과 자문진을 나노기술과 바이오 기술 및 의료기술 융합연구의 대표적인 연구자들을 포함하여 구성하였으며, 기획과제 추진의 전체 과정에서 의료계의 요구사항을 적극 반영하고 바이오 및

나노바이오 분야의 기술 융합의 고려사항을 포괄하여 필요 분야 전 기술의 융합을 구현하고자 계획한다.

- 특히, 본 과제에서는 대기업과, 중견기업 및 벤처기업의 자문을 받아 이를 반영한 연구개발을 추진함으로써, 다양한 기술 분야의 융합을 토대로 함은 물론, 여기에서 한발 더 나아가 기술의 수요자(의료계 등)와 개발자(과학기술자 및 기업인 등)간의 상호 의견교환과 피드백을 통하여 기술개발의 전주기에 대한 고려를 반영한 연구개발을 추진한다.
- 또한, 실질적이고 실제적인 산업화의 고려사항(양산성 및 재현성의 문제 등)을 최대한 고려하여 효율적이고 효과적인 기술개발 투자와 노력을 유도할 수 있도록 한다. 본 과제는 이러한 제반사항을 고려하여 선정된 최적의 핵심 원천기술 개발에 집중하도록 하여 기존기술 한계를 돌파하는 신개념 융합 원천기술을 확보하는 것을 목표로 진행한다.

## 4. 국가 R&D 전략과의 연계성 및 부합성

### 가. 국가R&D전략과의 연계성 및 부합성

- 본 과제에서 제안하는 연구개발 대상 기술은 “과학기술 미래비전2040”의 풍요로운 세상을 위한 첨단기능 소재기술, 신기술 융합제조·생산기술, 첨단 농업생명공학 기술 및 친환경 첨단 물류 기술 등의 다양한 미래핵심 기술과 부합되며, 건강한 세상을 위한 유해성물질관리 기술, 안전한 생활환경 구축 기술, 실버산업 및 U-health 기술 등의 미래 핵심기술과 부합한다.
- 그리고, “신성장동력 비전 및 전략”의 첨단융합산업 분야의 신소재/나노 융합 신성장동력과 직·간접적으로 관련되며, “과학기술기본계획(577)”의 중점육성기술인 인체 안전성·위해성 평가기술, 면역 및 감염질환 대응기술, IT 나노소자 기술 등과 관련된다.
- 또한, “녹색기술 연구개발 종합대책”의 27대 중점육성기술 중에서 유해성물질 모니터링 및 환경정화기술, 수계 수질평가 및 관리기술과도 적절히 부합하는 것으로서 국가R&D전략과 적절히 연계된 것으로 생각할 수 있다.

### 나. 미래유망 융합기술 파이오니어 사업으로서의 당위성

- 국가R&D전략과의 연계성과 부합성의 판단에 있어서 가장 핵심적이고 구체적인 사안은 바로, 창조적인 아이디어 탐색 및 개발을 통하여 미래의 새로운 시장을 창출하고, 융합원천기술 분야를 개척할 수 있는 연구과제를 지원하는 사업인 **미래유망 융합기술 파이오니어 사업으로서의 타당성을 검증**하는 것이며,
- 본 과제 제안의 핵심은, 전혀 시도된 바 없는 신개념 나노바이오 융합기술의 개발이다. 곧, 기존기술의 개선으로서는 실현 불가능한, 한계의 돌파가 없이는 미래시장의 개척이 불가능한, 문제를 알고도 어찌할 수 없었던 기존기술의 딜레마를, 다수의 첨단 기술 분야 간의 융합에 근간한 창조적인 아이디어로 풀어내자는 것이다. 그만큼 실패의 가능성이 크다고 우려할 수 있을 것으로 생각되나, 엄밀하고 엄격한 연구 개발 계획 수립과 우수한 연구진의 성실한 노력과 원활한 협력을 통해 과제의 목표를 충실히 달성하고자 한다.
- 제안기술이 실현될 경우 새로운 융합원천기술을 개척하는 전형적인 사례가 될 것이며, 이를 바탕으로 한 신시장 개척의 계기가 마련될 것임을 확신한다. 따라서, **본 과제는 미래유망 융합기술 파이오니어 사업으로 추진하는 것이 매우 타당하다.**

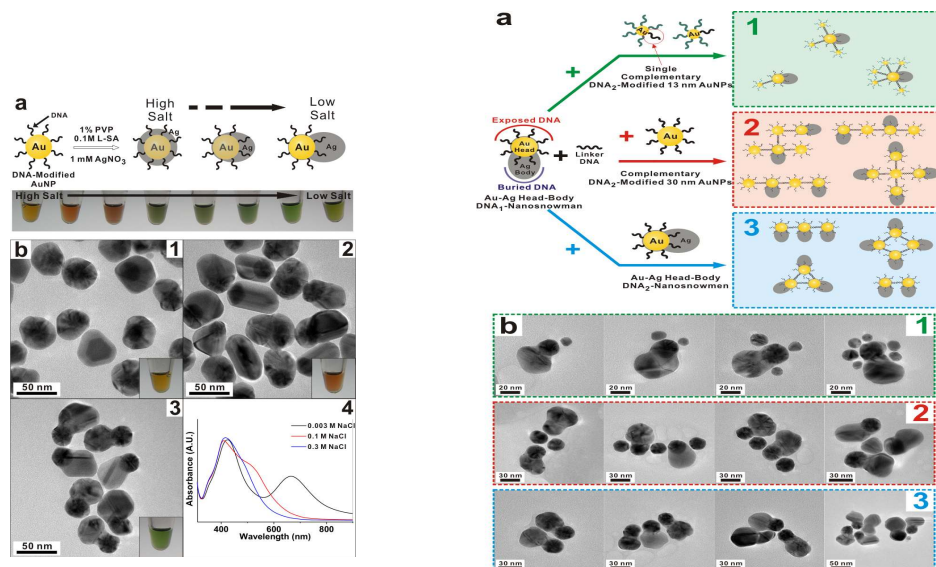


## 5. 선행연구내용 및 결과

가. 탐색형 나노바이오 프로브 기술 개발 관련 선행연구내용 및 결과

### ■ 코어셸 이합체와 나노갭 구조체 및 비등방성 플라즈모닉 나노프로브 연구

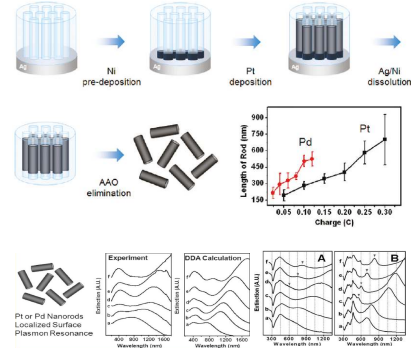
- 금속 코어셸 나노입자 기반 프로브를 기반으로 다양한 나노 구조체들을 합성하고 있다. 또한, 여러 가지 플라즈모닉 나노갭을 가진 나노구조체를 기반으로 라만, 산란, 형광, LSPR 등의 광학 신호를 증폭하고 이러한 증폭된 광학 신호(특히, 라만)를 바탕으로 생체 물질을 고감도로 다중 검지하는 바이오센서의 개발에 대하여도 연구하고 있다. 특히 금-은 코어셸 이합체 나노구조체를 이용한 라만 신호 증폭 방법은 고수율의 이합체 구조체 합성과 라만 발광 분자의 위치 조절을 동시에 성공하여 단일 분자 수준 검출능을 증명하였다. 또한, 입자 내 나노갭이 존재하는 금-나노갭-금 코어셸 나노구조체를 통해 금 코어와 금 껍질 사이에 형성된 나노갭 공간에 다수의 라만 발광 물질을 위치시켜 안정적이고 강한 라만 신호를 재현성 있게 검지하였다.
- 라만 산란 및 형광 신호 증폭을 극대화 할 수 있도록 bio-recognition 물질, 특히 라만 액티브한 분자가 개질 된 DNA가 부착된 금 나노입자를 기본 틀로 사용하여 이중 금속 이합체를 합성하였다. 본 연구팀은 핵생성 속도 및 위치를 조절하여 금나노입자 옆에 이중의 은나노 입자를 형성시켜 다양한 흡수파장이 조절 가능한 플라즈몬 나노 구조체인 금-은 이중금속의 비등방성 이합체 (나노스노우맨 입자)를 고수율로 합성하였다.



<DNA로 표면개질 된 금나노입자와 염농도의 조절을 통한 이중금속 이합체의 형성과정과 DNA-나노 스노우맨을 활용한 다양한 구조의 어셈블리 결과>

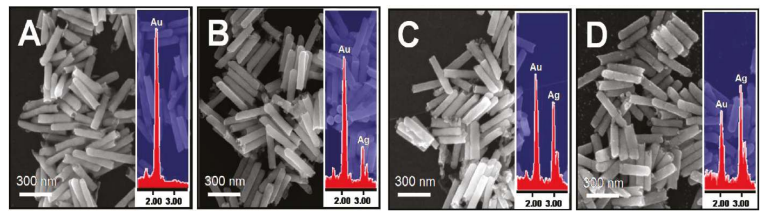
■ 전기화학적 방법을 통한 다양한 금속 나노막대의 합성 및 특성연구

○ 본 연구팀에서는 직경 약 80 nm의 동공을 가지는 양극 산화 알루미늄 (AAO) 주형틀을 이용하여 다양한 귀금속 나노 막대를 전기화학적 증착 방법을 통해 합성하고 이들의 광학적 특성을 관찰하였다. 기존에 합성되었던 나노막대는 금으로 이루어진 단일 성분 나노막대에 국한되어 있었으나, 다양한 증착 방법을 통해서 은과 구리, 백금, 그리고 팔라듐으로 이루어진 단일 성분 나노막대를 합성할 수 있었다. 합성된 나노막대의 종횡비가 증가함에 따라 나노막대의 장축 방향으로 나타나는 표면 자유전자의 플라즈몬 공명 모드는 장파장 영역으로 이동하는 반면에, 단축 방향으로 나타나는 표면 자유전자의 플라즈몬 공명 모드는 단파장 영역으로 이동함을 관찰하였다.

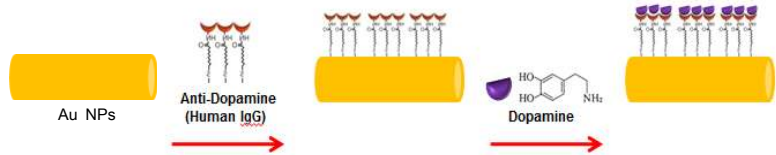


○ 본 연구팀에서는 직경 약 80 nm의 동공을 가지는 양극 산화 알루미늄 주형을 이용하여 금과 은으로 이루어진 이성분 합금 나노막대를 전기화학적 증착 방법을 통해 합성하고 금과 은의 구성 비율에 따른 이들의 표면 자유전자 플라즈몬 공명 현상에 대한 연구를 진행하였다. 이성분 합금 나노막대의 길이가 약 300 nm 이상일 때는 장축 방향으로 나타나는 높은 차수의 사중극자 표면 플라즈몬 공명 모드를 관찰할 수 있었다.

○ 본 연구팀에서는 직경 약 80 nm의 동공을 가지는 양극 산화 알루미늄 주형틀을 이용하여 길이가 약 600 nm에 해당하는 단일 금 나노막대를 전기화학적 증착 방법으로 합성하고, 이를 도파민을 감지하는 센서로서 적용하는 실험을 진행하였다. 도파민의 항원으로 작용할 Human-IgG의



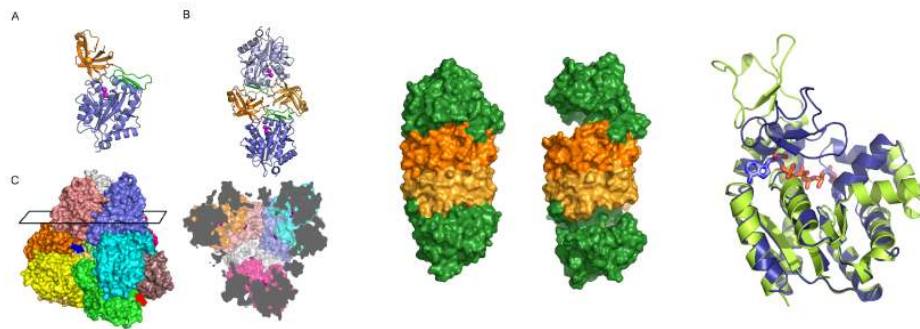
disulfide 결합을 환원제 MEA를 이용하여 두 개의 thiol group으로 환원한 뒤, 환원된 Human-IgG를 금 나노막대 표면에 붙였다. 도파민을 금 나노막대가 분산되어있는 용액에 넣어줌으로서 도파민과 Human-IgG와의 항원-항체 결합이 일어나고, 각각의 과정에 대한 자외선-가시광선-적외선 스펙트럼을 관찰하여 나노막대의 장축 방향으로 나타나는 이중극자 및 사중극자 표면 플라즈몬 공명 모드의 위치 변화를 관찰할 수 있었다. 금 나노막대의 표면에 Human-IgG가 붙고 Human-IgG가 도파민과 결합을 이룸에 따라 장축 방향으로 나타나는 이중극자 및 사중극자 표면 플라즈몬 공명 모드는 장파장 영역으로 이동하였으며, 단축 방향으로 나타나는 표면 플라즈몬 공명 모드는 큰 변화를 보이지 않음을 알 수 있었다.



## ■ 폐렴구균에서 기원하는 단백질들의 삼차원 원자 구조 규명

- 폐렴은 특히 65세이상 노인의 사망의 가장 큰 원인으로 지목되고 있는 전세계적으로 심각한 감염성 질환이다. 본 연구팀은 이러한 폐렴의 감염의 주된 원인균이 되는 폐렴구균에서 유래하는 단백질들에 대한 구조 및 기능 연구를 수행하고 있다. VncR 은 폐렴구균에서 외부의 신호를 인식해서 내부로 전달하는 신호전달 체계 중 주요한 기작인 two-component system의 구성 단백질로 DNA에 결합하며 잠재적으로 감염에도 관여하는 것으로 추정되고 있다. 본 연구팀은 이러한 VncR의 DNA 결합 도메인에 대한 삼차원 원자구조를 규명하였다. 또한 폐렴구균의 에너지 항상성을 유지하는 역할을 하는 adenylate kinase, 세포의 항상성을 담보하는데 핵심적인 역할을 하는 PepA 및 PepS 의 삼차원 원자구조도 규명하여 폐렴구균의 감염 기작에 대한 원자수준의 자세한 기초 정보를 제공하는 토대를 마련하였으며 아울러 항원 개발의 기반을 구축하였다.

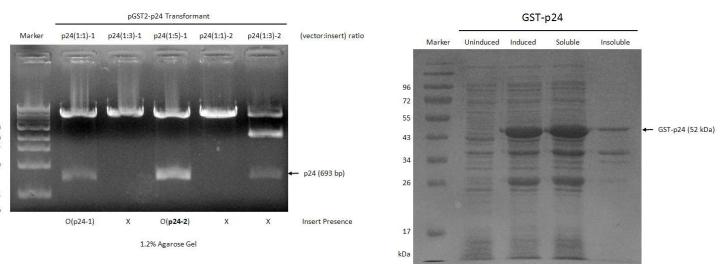
Structural virulome of *Streptococcus pneumoniae*



## ■ 바이ורי셉터 개발을 위한 항원 엔지니어링

- ZnFc 분자는 바이ורי셉터로 이용되는 주된 단백질은 항체 (antibody)이며 이러한 항체는 항원 (antigen) 과의 강한 특이적 결

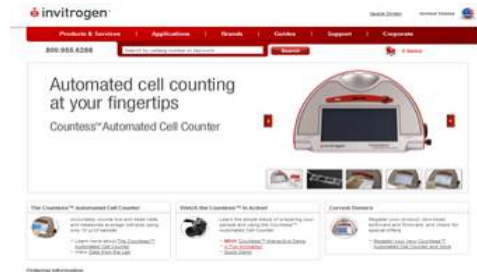
합을 통하여 나노바이오프로브를 인식하게 된다. 본 연구팀은 AIDS의 원인균인 HIV-1의 대표적 항원 중 하나인 p24 단백질을 대상으로 항원 엔지니어링을 수행하였다. 먼저 p24 단백질을 만들 수 있는 유전자를 발현벡터로 클로닝하였으며 향후 deletion mapping을 이용하여 최고 수준의 항체 반응 신호를 유발하는 항원 부위를 스크리닝할 계획이다. 이러한 기술 및 접근법은 나노바이오프로브의 효율적 탐지를 위한 바이ורי셉터 개발에 직접적으로 이용될 수 있다.



나. 생체분자 능동포획 유체시스템 개발 관련 선행연구내용 및 결과

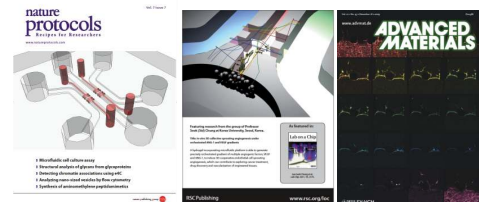
■ 미세유체시스템 개발 및 미세유체기반의 3차원 세포배양 시스템 개발

- 벤처기업을 ((주)디지털바이오테크놀러지, 현 나노엔텍) 설립하고, 팀장으로 재직하면서 플라스틱 미세유체시스템을 상용화하여 판매한 경험이 있으며, 설립한 기업은 플라스틱 미세유체시스템을 대표 제품으로 코스닥에 상장되었다. 미세유체기반의 cell counter와 세포의 gene

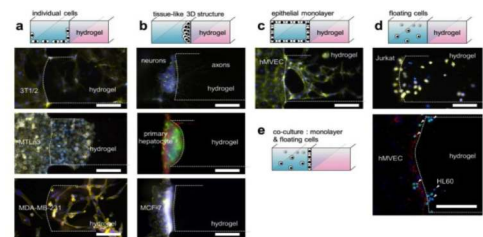


transfection 위한 microporator 등을 개발하였으며, 해당 제품은 해외기업 Invitrogen에서 특허를 라이선싱하여 판매 중이다. 이 과정에서 플라스틱 미세유체 채널에서 나노채널에 의한 미세유체유동 안정화 현상을 분석하였으며, 표면의 화학적, 물리적 처리 없이도 안정적인 capillary flow가 유도됨을 발견, 특허화 및 논문화 하였고 (2009년 Small지에 게재)에 실제 상품에 적용되어 판매 중이다. 특히 Wrinkle nanochannel에 의한 electrokinetic trapping 유도하여 미세유체채널 내 십분 내 100배 이상의 단백질 농축을 실현하였으며, 2008년 Advanced Materials 지에 보고하였다. 개발된 기술은 모든 형태의 단백질, 나노비드, kinase 등에 활용이 가능하고, 향후 극미량 시료의 충돌향상에 활용될 예정이다.

- 기존 in vitro 시스템의 한계를 극복하는 3차원 세포배양시스템으로 혈관, 림프관의 미세유체환경, ECM 환경, stromal 세포와의 상호작용, 다양한 화학적/물리적 자극 등을 완벽하게 모사할 수 있는 시스템이다. 개발된 기술을 이용 2008년부터 현재



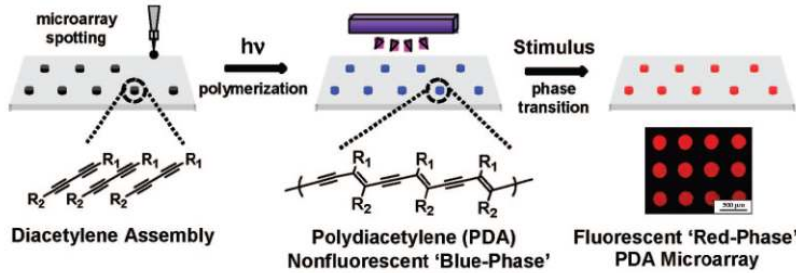
까지 Nature Protocols, Anal Chem, Lab Chip, Biomedical Microdev, Adv Mat, FASEB J 등 총 18편의 SCI 논문을 출간하였으며, 특히 Nature Protocols 2012년 7월호 표지와, Advance Materials 2009년 12월호 표지로 선정되었으며, Lab Chip 저널에 표지 1번, Monthly paper로 2번 선정되었다. 전체 논문은 3년간 총 250회 이상 인용되었으며, 이 중 1편은 3년간 90회 이상 인용되어 BRIC 상위피인용 논문에 선정되기도 하였다. 최근 Nature Protocols에 전체 프로토콜이 게재되면서, 동물실험 대체 등의 주제로 다양한 언론에 소개되었다.





■ 유기나노구조체 프로브 표면설계를 통한 신개념 무표지 센서칩 기술 개발

○ 폴리다이아세틸렌 공액초분자의 센서기작 연구는 기관상의 LS 박막형과 용액상의 나노섬형에 집중되어 왔다. 본 연구팀은 소지가 간편한 LS필름과 감지도가 높은 용액상 나노섬의 장점을 결합하여 유리표면에 나노섬을 고정화하여 센서

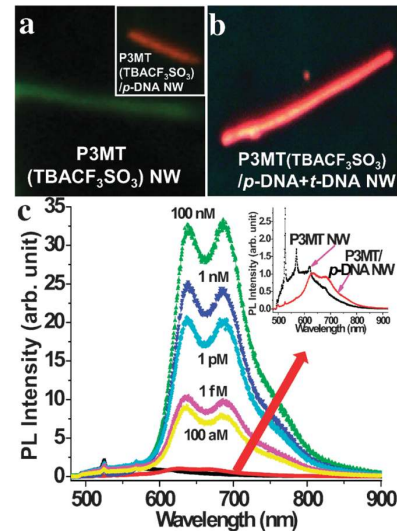


로서의 기능을 유지하는 표면 고정화 기술 확보에 성공하였다. 또한, 본 연구팀은 나노섬의 표면 기능기와 유리

표면의 치환을 통하여 스폿팅을 통한 나노섬의 표면 패턴화 기술과, 스폿 자체의 형광발현 특성을 활용하여 tagged analytes의 비선택적 흡착에 의해 유발되는 background signal이 칩 감도에 미치는 악영향을 원천적으로 봉쇄하는 화학물질, 단백질, 세포 등의 분자 인식 가능한 센서칩 기술 개발에 성공하였다. 이 기술 중 단백질 분석용 HTS 칩 시스템은 (주)마크로젠에 기술이전되어 상용 가능성을 확보하였고, 관련 논문은 99회 이상 인용되었다. (Accounts Chem. Res. 2008)

■ 발광 고분자 나노와이어 표면기능화를 통한 고속 생체분자 검출 기술 개발

○ p-DNA를 포함한 발광성 고분자 P3MT 나노와이어의 기능화와 상기 나노와이어의 t-DNA의 무표지 인식을 정량적으로 P3MT 나노와이어의 PL 색깔과 세기로 상관관계를 얻었다. 형광 염료를 사용하지 않고 나노크기의 광학 DNA 검출을 도펀트를 포함한 발광 P3MT 나노와이어를 이용하여 진행하였다. p-DNA가 결합되면, 발광 P3MT 단일 나노와이어의 발광 색깔이 초록색에서 빨간색으로 변화된다. 단일 나노와이어가 t-DNA를 인식하게 되면 PL 효율의 의미가 있는 증가가 추가적인 형광 염료 없이 관찰되었다. PL 향상은 100 aM에서 100 nM 농도까지의 t-DNA를 10분 수준에서 검출하였다. 이 결과는 나노크기의 광학 DNA 센서 개발에 새로운 영역이 될 것으로 기대되어진다. 이 기술과 관련된 논문은 Chem. Commun. (2011)에 발표되었다.

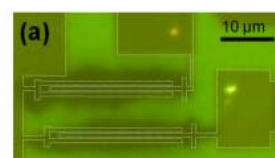
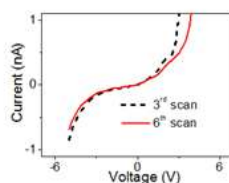
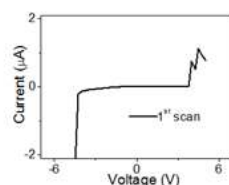
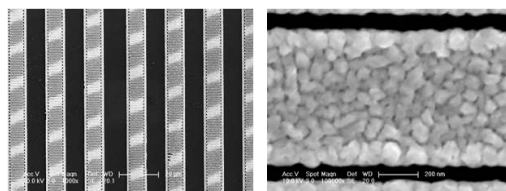


다. 초고속 단분자 검지능 능동형 트랜스듀서 기술 관련 선행연구내용 및 결과

■ 나노갭 바이오센서 원천기술 및 나노소자 정밀분석 연구개발

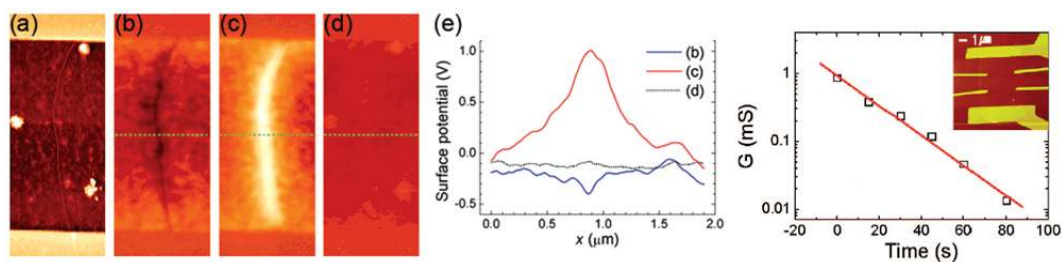
○ 전자빔 식각기술은 수십 nm 정도의 작은 간격을 갖는 나노소자를 제작하는 수단으로 널리 활용되고 있으나, 넓은 면적에 적용하기 위해서는 장비의 안정성이 매우 높은 상태에서 아주 오랜 시간 동안 공정하여야 하는 어려움이 있으며, 이러한 원천적인 제약은 나노바이오물질 측정용 나노소자 구조의 제작에는 적용을 어렵게 한다. 곧, 나노바이오

오물질을 고감도 실시간으로 검출하기 위해서는 다양한 간극을 갖는 전자소자를 매우 대면적으로 제작할 필요가 있는데, 이러한 목적으로 활용하기 위해서는 전자빔 식각 기술을 회피하는 것이 필요하다. 본 연구팀은 현 대량생산 공정인 광식각 기술만을 이용하여 수, 수십, 수백, 수천 nm 간극의 전자소자를 매우 효과적으로 제작할 수 있는 기술을 확보하고 있어, 이를 활용하여 나노바이오물질 검출 칩을 성공적으로 제작할 능력을 확보하고 있다. [SCD (surface-



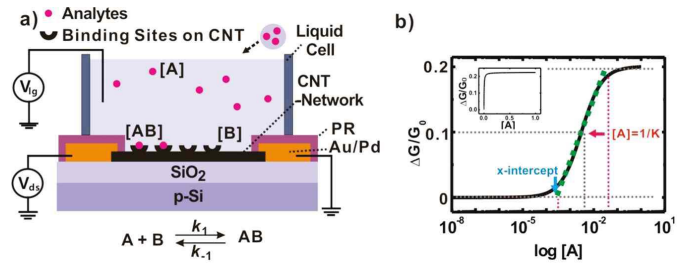
catalyzed chemical deposition) 기법] 본 연구팀을 이를 이용한 다양한 바이오물질 검출 연구를 수행하여 유전자와 단백질 등의 고감도 검출 기술을 확보하고 있다. [Appl. Phys. Lett. **88**, 133116 (2006), Appl. Phys. Lett. **97**, 033701 (2010).]

○ 본 연구팀은 SWCNT를 비롯한 다양한 나노물질의 전기적 특성에 대한 분석연구를 수행하여 다수의 우수 논문을 게재한 바 있으며, 이는 전도 특성의 측정을 통한 나노바이오물질의 검출 기술 개발을 위한 기본적인 측정능력을 보유하고 있음을 입증한다. [ J. Phys. Chem. C **111**, 12504 (2007), Nano Letters **8**, 3092 (2008).]



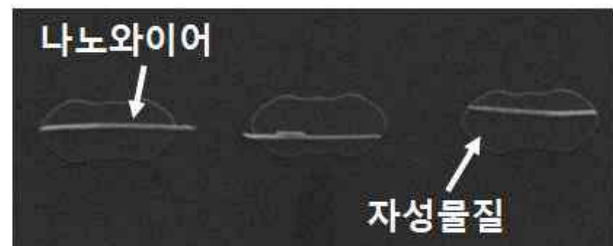
■ 탄소나노튜브 기반 바이오 센서 모델링 및 재현성 높은 센서 제작 기술 연구

- 기존에 탄소나노튜브 센서의 재현성이나 균일성에 대한 물음이 많이 제기되어 왔다. 이는 탄소나노튜브 기반의 센서를 실제로 활용하기 위해서 일정한 농도의 타겟물질에 대한 반응이 일정하게 나타나야 하고, 그 반응의 크기가 예측가능 해야 하기 때문이다. 본 연구진에서는 탄소나노튜브 센서와 반응 물질사이의 반응 곡선을 얻고, 이를 바탕으로 반응상수와 같은 탄소나노튜브 센서와 반응 물질 사이의 반응에 관여하는 고유한 상수를 도출해 냈다. 대표적으로 수은 이온과 암모늄 이온에 대하여 반응 상수를 구해본 결과, 수은과 암모늄 각각에 대해 그룹화 되는 것을 보였다. 이 결과는 반응상수가 물질에 따라서 일정한 범위 내에 분포한다는 것을 의미하고, 이는 탄소나노튜브소자를 안정적이고 재현성 있는 센서로 사용할 수 있다는 것을 의미한다. 이 결과는 미국저널인 ACS Nano 에 게재 되었다. [ACS Nano, 12, 7612-7618 (2010)]



■ 자기력을 이용한 나노구조의 선택적 흡착 제어

- 본 연구진에서는 자기력을 이용하여 자성을 띤 나노와이어를 특정 부분에 패터닝하는 방법을 연구하였다. 우선, 기판 표면에 자성을 띠는 물질을 패터닝하고, 자성을 띤 물질이 분산되어 있는 용액을 올린 후, 자기장을 걸어주게 되면, 나노와이어가 자성물질이 패터닝 된 부분에 정렬되어 선택적으로 흡착되는 것을 확인하였다. 본 연구는 향후 자기력을 이용한 능동포집 사이클에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

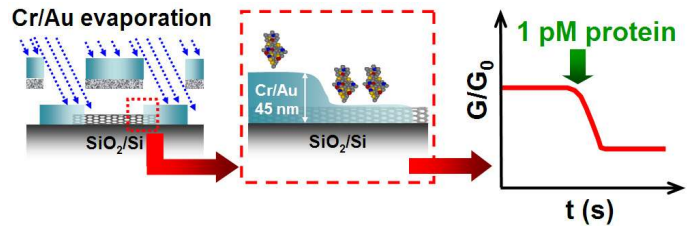


■ 나노바이오 센서와 신호처리 칩을 결합한 System-on-Chip 제작

- 탄소나노튜브 센서 소자의 경우 소자 특성을 예측하기가 어려웠기 때문에, 실제 적용에 있어서 한계가 있었다. 본 연구진에서는 탄소나노튜브 네트워크를 이용하여 균일한 탄소나노튜브 센서 어레이를 제작하였고, 칩 내부에 신호처리 부분을 결합하여 모든 구성요소들을 한 칩 안에 구현하는 System-on-a-Chip을 제작하였다. 이 소자를 이용하여 신경전달물질 중 하나인 글루타메이트를 검지한 결과, 센서의 반응이 균일하게 나타나는 것을 확인하였고, 이를 통해 탄소나노튜브 기반의 균일한 센서의 제작이 가능함을 보였다. [Lab on a Chip, 10, 894-898 (2010)]

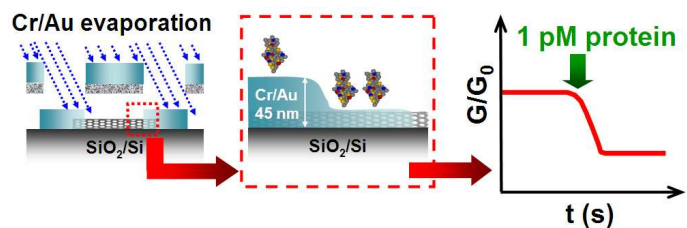
## ■ 고감도 바이오분자 검지용 탄소나노튜브 트랜지스터 구조 개발

- 단일벽 탄소나노튜브 트랜지스터를 기반으로 하는 bio 및 chemical 분자 검지용 소자제작에 있어서 가장 중요한 기술적 극복 요소는 선택성과 감도이다. 이중 선택성 문제는 탄소나노튜브와 pi-전자 구조를 가지는 분자간의 상호작용을 기반으로 한 기능화를 통해 많이 해결되고 있으나 검출능 부분은 형광 또는 플라즈몬 기반 검출 방식의 검출능에 비해 아직 해결해야 할 부분이 많은 것으로 인식된다. 본 연구팀은 탄소나노튜브 트랜지스터 소자의 검출신호 형성 원리, 예를 들어 특정 타겟 단백질이 트랜지스터 소자 표면에 흡착 할 때 일어나는 전류 증가 또는 감소의 이유를 이해하기 위한 연구를 진행하였으며, 그 결과 반도체 특성의 탄소나노튜브와 금속 전극의 접촉면에서 형성되는 Schottky 에너지 장벽이 검출신호 형성에 크게 관여하는 점을 발견하였다. 이를 근거로 Schottky 접촉 영역이 인위적으로 확대된 형태의 새로운 탄소나노튜브 트랜지스터 구조를 개발하여 실험 해 본 결과 기존의 단백질 검출능에 비해 약 100배 이상 증가한 검출능을 확보하는데 성공 하였다. 이 결과는 미국 Nanosensors Inc. 회사에 기술이전 되었으며, 관련 논문은 120회 이상 인용되었다. (JACS, 2007)



## ■ 광역학 항암치료제용 zinc phthalocyanine (ZnPc) 나노선 개발

- ZnPc 분자는 근적외선 조사에 의해 산소 라디칼, 하이드록시 라디칼, singlet 산소 등과 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 잘 형성시키는 것으로 알려져 있어 포피린 이후의 제 2세대 광역학 암치료용 광민감제로 각광을 받고 있다. 본 연구팀은 ZnPc 분자를 자체개발한 VCR공정을 통해 20-30 nm 직경의 나노선으로 합성하면 물에서의 분산도가 획기적으로 증가하는 현상을 발견하였다. 이는 ZnPc 분말이 베타결정구조를 가지는 반면 나노선은 알파결정구조를 가지므로써 물분자와의 ZnPc 분자사이의 배위결합 및 수소결합이 늘어나는 것에 기인하는 것으로 규명하였다. 이 기술은 최근 (주)바이오써포트 회사로 기술이전되어 임상실험에 들어갔으며, 관련 논문은 Nature에서 출판하는 NPG Asia Materials (2012)에 발표되었다.





## 제 4 장 선행기획연구 활동 추진 내용

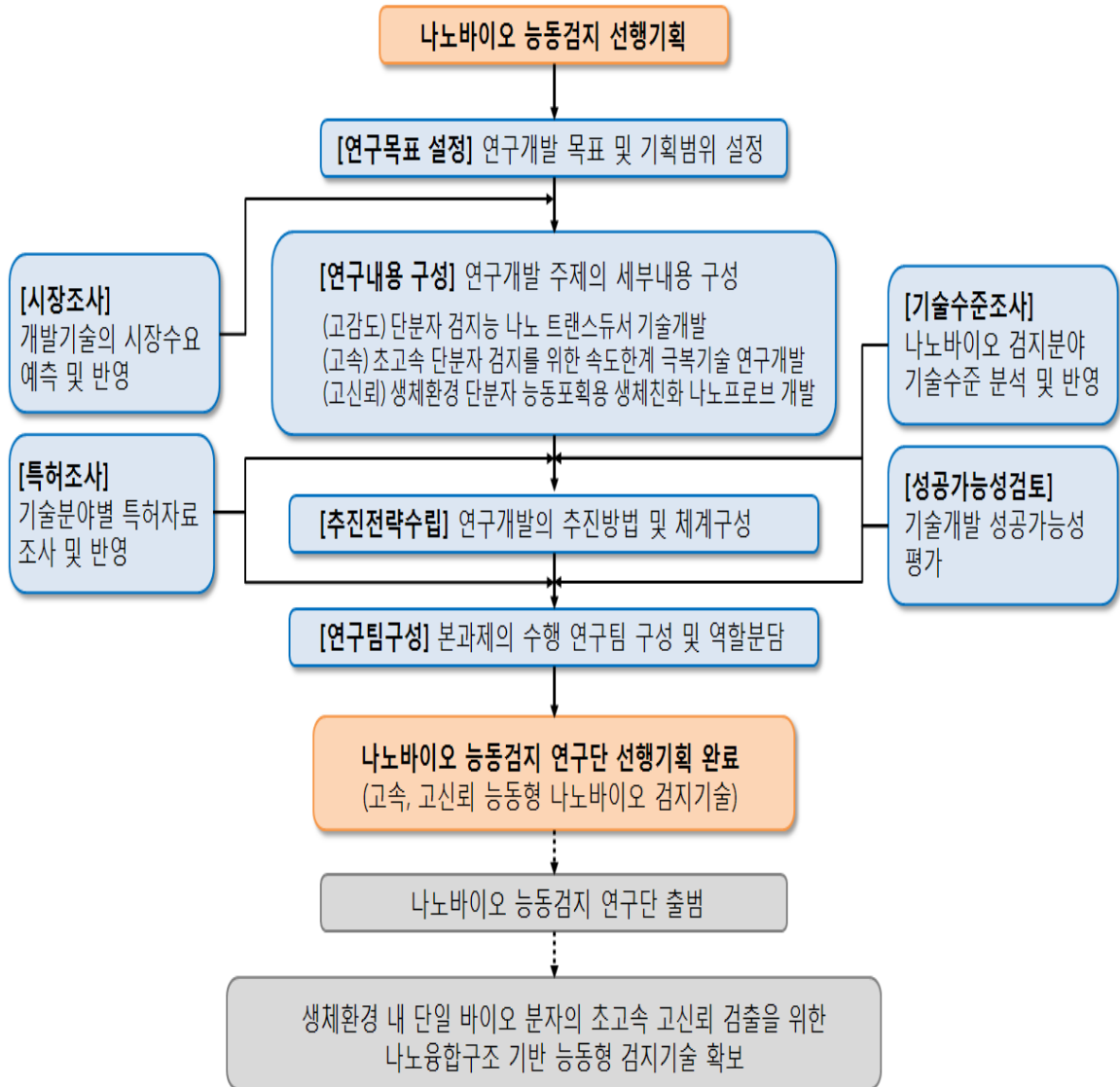
### 1. 선행기획연구 추진 체계

#### ■ 기획자문위원 명단 및 역할

구분	기획연구원명	소속(직위/직급)	역할
학		성균관대학교(교수)	기획 총괄
		서울대학교(교수)	나노트랜스듀서 기획연구
		고려대학교(교수)	기능성 나노소재 기획연구
		서울대학교(교수)	나노프로브 기획연구
		포항공과대학교(교수)	나노소자 제작 기획연구
연		국립암센터(소장)	의료용 검지/진단기술 자문
		한국생명공학연구원(센터장)	바이오분자 검출기술 자문
		한국표준과학연구원(단장)	능동포획 나노검지 기획연구
산		삼성종합기술원(수석)	나노바이오검지 사업성 자문
		케이맥(본부장)	나노분자 검출기술 사업성 자문
		나노헬릭스(사장)	나노프로브 사업성 자문
		유케어트론(사장)	나노바이오센서 사업성 자문

- 상기 기획자문위원진은 기획대상 기술과 관련도가 높은 학·연·산 전문가들로 구성되어 있으며, 일부 위원은 과제기획의 과정에서 과제참여 연구진에 편성되었으며, 과제에 참여하지 않는 자문위원은 유용하고 실질적인 과제의 목표설정과 성공적 추진을 위한 다양한 관점에서의 자문을 제공하였다.
- 일부 자문위원의 경우, 자체컨설팅의견서 작성에 참여하여 주었으며, 위 명단에 포함되지 않은 자문 위원도 추가로 자체 컨설팅을 위한 전문가로 추가하여 자체 컨설팅을 진행한 바 있다.

■ 기획연구 추진체계



## 2. 선행기획연구 방법론

- 본 선행기획연구는 연구개발아이디어에 대한 연구의 방향과 내용을 설정하고 연구개발의 성과 목표를 제시하는 것을 핵심 내용으로 추진되었다.
  - 1) 특허전문기관과 협력하여 나노바이오 능동검지 연구에 대한 특허 분석을 실시하여 국제원천특허 확보를 위한 목표와 전략을 설정한다.
  - 2) 연구개발의 목표, 내용 및 대상 등에 대하여 나노바이오 검지기술 분야의 산·학·연 전문가들의 자문을 얻어, 과학기술적 한계를 극복하는 융합 신기술로서의 가치평가, 향후 미래시장에서의 기술적·경제적 가치 및 신산업 창출 여부 등을 심층 검토하고, 기술 수요자의 관점을 연구개발에 반영한다.
- 본 선행연구기획은, “나노바이오 능동검지 연구”의 본 연구추진을 위해 선결되어야 하는, 관련분야의 국내외 기술수준, 기술개발의 성공가능성 심층 평가, 잠재적 시장 수요 예측, 특허현황 조사 결과의 제시와, 매우 체계적이고 구체적인 연구계획 내용(연구추진 방법 및 체계, 연구팀 구성방안 등)의 제시를 포함한다.
- 본 선행기획연구는 “생체환경 내 단일 바이오 분자의 초고속 고신뢰 검출을 위한 나노융합구조 기반 능동형 검지기술 개발”을 목표로 하는 연구과제의 효과적인 기술개발 및 특허확보를 위한 선행기획으로서, 기획연구의 목표를 충실히 달성하기 위하여 목표기술 분야에서 최고 수준의 연구역량을 보유한 대학과 출연연의 과학기술 전문가들과 관련 대기업, 중견기업 및 벤처기업의 관련 분야 전문가들로 기획연구진을 구성하였으며, 이들의 전문 역량을 중심으로 하되, 각계의 자문위원진에 대한 자문과 기술정보수집 등과 관련한 전문기관의 협조를 통해 연구개발 기획을 추진하였다.
- 본 선행기획연구는 “고감도 검출을 위한, 단분자 검지능 나노 트랜스듀서 기술개발”, “고속 측정을 위한, 초고속 단분자 검지를 위한 속도한계 극복기술 연구개발”, “고신뢰 검지를 위한, 생체환경 단분자 능동포획 나노프로브 기술개발”의 세 가지 연구개발 내용을 대상으로 진행되며, 각 연구주제별로 담당 기획연구원을 배정하여 책임감 있고 실질적인 기획연구가 진행되도록 하되, 전체 기획의 통합성 확보를 위해 책임자의 총괄하에 진행되는 연구기획의 전 과정을 전체 기획연구진에 개방하여 상시 피드백이 가능한 형태로 연구기획을 추진하였다.
- 특히, 본 선행기획연구에서는 원천성과 창의성 및 독창성이 큰 신개념 바이오나노검지 기술을 연구개발 목표로 하고 있음을 감안하여, 연구개발 내용의 구성 및 추진계획의 수립 등에 있어, 연구개발 기술의 산업화의 경험을 가진 산업계 전문가들로 구성된 자

문진을 연구개발 과제기획에 다양한 형태로 자문 및 참여하도록 유도하여, 이들 전문가의 의견이 적극 반영된 원천기술의 개발 목표를 수립함으로써 향후 산업화를 위한 실질적인 토대의 구축효과를 얻고자 도모하였다.

- 본 선행기획연구는 기획연구원을 중심으로, 자문위원 및 전문지원기관의 협조를 통해 “나노바이오 능동검지 관련 특허분석”, “나노바이오 검지분야 기술수준 분석”, “기술개발 성공가능성 심층 평가” 및 “개발기술의 시장수요 예측”의 연구기획을 수행하며, 이를 바탕으로 하여, “연구개발 주체의 세부내용 구성”과 “연구개발의 추진 방법 및 체계구성”에서 “본과제의 수행 연구팀 구성 및 역할분담”에 이르는 선행 기획연구의 목표를 충실히 달성하고자 노력하였다.
  
- 또한, 다수의 파이오니어사업 기획과제를 동시에 추진하는 연구재단의 요청사항에도 적극적으로 협조하며 과제를 진행하고자 노력하였으며, 이러한 과정에서 수반되었던 특허동향분석, R&D컨설팅 및 전문가리뷰 등에 충실히 임하였으며, 결과를 적극적으로 반영하여 과제의 세부구성과 추진체계 등을 수정 보완하여 보다 구체적이고 실질적이며 성공가능성을 높일 수 있도록 계획을 수립하였다.

### 3. 선행기획연구 활동 내용

- 본 선행기획연구는 기획초기의 특허동향조사에서 시작하여, R&D컨설팅과 전문가리뷰에 이르는 과정을 연구재단의 안내 하에 진행하였으며, 이와는 별개로 과제의 연구개발 내용의 구성과 관련 연구동향 및 성공가능성 검토 등을 수행하는 4차례의 기획자문회의를 개최하였다. 이러한 과정을 통해 추진된 결과를 아래에 정리하였다.

#### ■ 특허동향조사

- 전담기관: R&D특허센터 (Project manager: 이주형 선임연구원)
- 과제수행기관: 노벨특허사무소 (담당: 서강영 대리)
- 기간: 2012. 04. - 2012. 05
- 조사관점: 단분자 검지능 나노트랜스듀서 기술의 경우 대유효면적 증대를 통한 분자검출 극대화 기술 및 능동형 단분자 검지 나노트랜스듀서 기술을 대상으로 조사하였고, 초고속 단분자 검지 속도 단축 기술의 경우 전기장 및 자기장 등 물성을 이용한 단분자의 능동유도포획 나노검지 신호증폭 기술 및 금속성 또는 자기적 성질등 물성을 갖는 나노입자 이용 단분자 검지소자 구현 기술을 대상으로 조사하였고, 생체환경내 단분자 능동포획용 생체친화 나노프로브 기술의 경우 단일 생체분자 능동포획 및 선택검지용 나노프로브 기술 및 생체기능성 및 전기/자기적 물성등이 복합된 나노프로브 기술을 중심으로 1989. 1. 1 ~ 2011. 04. 01 기간의 특허를 대상으로 한국, 미국, 일본, 유럽, 중국을 대상으로 검색하였다.

#### ○ 결과

- 지재권 확보가능성 분석결과 생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 분야의 핵심기술에 대한 지재권 확보가능성은 다음 페이지의 표와 같이 나타났다.
- 본 과제는 핵심기술 중 대유효면적 증대를 통한 분자 검출 극대화 기술에서 대유효면적을 불규칙적으로 발생시켜 활성면적을 증대하는 기술은 기존 기술과는 차별화된 기술을 보유하여 지재권 확보 가능성이 매우 높은 것으로 판단되며, 또 다른 핵심기술인 능동형 단분자 검지 나노트랜스듀서 기술에서 형태, 금속성 및 자기성을 이용한 능동형 나노트랜스듀서 기술은 기존 기술과 차별화된 기술로 지재권 확보 가능성이 높은 것으로 판단된다.
- 또 다른 핵심기술인 전기장 및 자기장 등 물성을 이용한 단분자의 능동유도포획 나노검지 신호증폭 기술은 본 연구과제의 연구개발목표 및 개발방향과 유사한 선행기술이 일부 존재하나, 나노검지 신호증폭 기술에 있어서 차이가 있어 지재권 확보가능성이 있다고 판단되며, 또 다른 핵심기술인 금속성 또는 자기적 성질

등 물성을 갖는 나노입자 이용 단분자 검지소자 구현 기술은 본 연구과제의 연구개발목표 및 개발방향과 유사한 선행특허가 일부 존재하지만, 다양한 물성을 이용한 초고속 단분자 검지 속도 단축 기술은 기존 권리망에 나타나 있지 않은 신규한 발명으로 지재권 확보 가능성이 높다고 판단된다.

- 그리고, 또 다른 핵심기술인 단일 생체분자 능동포획 및 선택검지용 나노프로브 기술에서 선행특허에 일부 유사 기술이 공지되어 있으나, 단일 생체분자의 능동포획 및 고신뢰 나노프로브 기술과는 차이가 있어, 고신뢰 능동포획 나노프로브 기술의 특징이 부각된다면, 지재권 확보 가능성이 높다고 판단된다.
- 다른 핵심기술인 생체기능성 및 전기/자기적 물성이 복합된 나노프로브 기술은 일부 유사한 선행기술이 존재하나, 생체기능성을 갖는 나노프로브 및 여러 물성이 복합된 나노프로브 기술에서 차이가 있어 차이를 갖는 특징이 부각된다면 지재권 확보 가능성이 높다고 판단된다.
- 결론적으로, 본 생체환경 단일 바이오 분자의 초고속 능동형 나노검지 기술은 기존 공지기술에서 일부 유사한 선행기술이 존재하나 본 과제와 차이가 있으며, 초고속, 고신뢰 능동형 나노검지 기술은 향후 지재권 확보 가능성이 높다고 판단된다.

생체환경 단일 바이오 분자의 초고속 능동형 나노검지 기술(대상 과제명)	기술중요도 (가중치/%)	지재권 확보 가능성			
		S(원천)	A(핵심)	B(공지)	C(중복)
대유효면적 증대를 통한 분자검출 극대화 기술 (AAA)	20%	<input checked="" type="checkbox"/>			
능동형 단분자 검지 나노 트랜스듀서 기술 (AAB)	20%	<input checked="" type="checkbox"/>			
전기장 및 자기장 등 물성을 이용한 단분자의 능동유도포획 나노검지 신호증폭 기술 (ABA)	15%		<input checked="" type="checkbox"/>		
금속성 또는 자기적 성질 등 물성을 갖는 나노입자 이용 단분자 검지소자 구현 (ABB)	15%	<input checked="" type="checkbox"/>			
단일 생체분자 능동포획 및 선택검지용 나노프로브 (ACA)	15%		<input checked="" type="checkbox"/>		
생체기능성 및 전기/자기적 물성 등이 복합된 나노프로브 (ACB)	15%		<input checked="" type="checkbox"/>		
<b>종합결론</b>	<b>100% (3.55)</b>	<input checked="" type="checkbox"/>			

■ R&D컨설팅

- 모든 선행기획연구는 기획의 중간단계에서 R&D컨설팅을 거쳤으며 본 기획과제도 이 과정을 통해 기획과제의 세부연구개발 내용에 대한 컨설팅을 받았으며, 이를 적극 반영하여 새로이 연구개발 내용을 편성하고 새로운 연구개발팀을 구성하는 등 과제의 파이오니어과제에 대한 적합성과 추진필요성 및 성공가능성 등을 더욱 공고히 할 수 있었다.
- 다만, 이 부분에 대한 내용은 다음 절에서 정리 하도록 되어 있으므로, 여기서는 R&D컨설팅 발표 이전의의 요구사항으로 제시되었던 자체 컨설팅 진행을 통해 얻은 결과를 다음에 표시하였다. 자체 컨설팅을 제공한 4명의 전문가는 기존 파이오니어 과제를 수행하고 있는 두 명의 전문가와 의료계 및 산업계 전문가 각 한명씩을 포함한다.

## 자체컨설팅 의견서

<b>과제명</b>	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)	<b>연구기관</b>	성균관대학교	<b>연구책임자</b>	
------------	--	-------------	--------	--------------	--

	소속	직위	성명
<b>외부 자문 위원</b>	고려대학교	교수	
	국립암센터	연구소장	
	삼성종합기술원	팀장	
	한국생명공학연구원	센터장	

기술·특허 부문
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 새로운 개념을 제시한 바, 원천성 및 신규성이 높음</li> <li>- 기존 바이오나노센서의 문제점을 획기적으로 개선할 부분이 확실하며, 본 부분의 핵심 기술 확보 시 그 진보성이 우수하여, 동 분야의 원천기술로 기여가 예상됨</li> <li>- 추구하는 고속, 고 신뢰성 바이오검지의 대상이 무엇인지 그 범위를 확실히 제시할 필요가 있음. 예를 들어 대상이 human/animal pathogen 이면 어떤 종류인지, 왜 rapid &amp; accurate detection 이 필요한지에 대한 설득력 있는 예시가 필요(개별기술이 아닌 바이오센싱 기술의 전체 구성)</li> <li>- 상기 대상 생체물질이 핵산인지 단백질인지에 따라 고속(sec, min) 및 고 신뢰도(aM, zM)의 목표치는 달라지므로 이를 명확히 제시하면 좋겠음</li> <li>- 제안기술의 3대 파트 중 어떤 부분이 신규성 및 학제간 융합성이 강한 지를 파악하여 이를 집중적으로 부각할 필요가 있음</li> <li>- 특허동향조사 실시 후 특허포트폴리오 제시가 기획연구에 필요</li> <li>- 바이오 진단에서 초고속 측정은 현재 가장 중요한 breakthrough 기술 중의 하나임. 본 과제는 이러한 난제를 극복하기 위한 원천기술을 제안하고 있으며 관련 특허의 조사를 통해 원천특허 확보 전략을 체계적으로 수립하였음</li> </ul>

## 국가전략 부문

- NBIC국가융합기술(2010) 상 바이오의료기반의 메디바이오 진단시스템 기술 분야와 초고속 디지털 분자 진단시스템(BT+NT) 분야와 부합함
- 개별기술들의 경우 전부 또는 일부가 국가과제 (교과부, 지경부, 보복부 등)로 진행되었다면 기존기술의 한계를 본 제안에서는 어떻게 극복/회피 할 것인 지에 대한 전략과 체계 제시가 설득력이 있을 것임
- 본 기술은 대테러 등 국가적인 위험 요인이 발생하였을 때, 신속대응의 한 방안으로 사용될 가능성이 충분히 있음
- 국가 R&D 차원에서 기존 바이오와 나노기술의 융합부문에 해당하며, 기술 개발이 필수적인 분야로 사료됨
- 바이오, 나노의 융합 분야로서 국가 전략에 부합하며 건강한 삶을 구현하기 위한 국가 로드맵에도 일치함

## 수요·가치 부문

- 바이오센서 및 진단 부분은 커다란 시장을 가지고 있으며, CAGR 역시 10% 이상으로 향후 시장 및 수요가 폭발적인 증가를 예측하는 분야임
- 바이오 진단 분야는 급속히 성장하는 분야로 세계적 원천기술 확보를 통해 선진국과 경쟁할 수 있는 시장 선점이 기대됨
- 진단용 바이오센서 분야는 이미 시장이 형성되어 있는 기술 분야로 신기술 개발 시 기술선점에 따른 와해성이 큰 반면, 시장 진입의 장벽이 동시에 존재하는 분야임
- Biosensor Market segment 중 어떤 부분에서 어느 정도의 가치창출이 가능한 지를 분석하면 돋보이겠음
- 경제적 가치보다는 삶의 질과 안정성을 담보하는 national security 의 관점에서의 가치가 더 큼

## 기타사항

- Biology 분야의 전문가가 보충된다면 더 나은 가치를 가진 결과가 도출 될 것임
- 기획시 각 연구그룹의 성과를 성과화하는 부분을 좀 더 견고히 한다면 좋겠음
- 바이오컨텐츠 보안을 통해 수요자를 반영한 원천기술 개발 전략 보완이 필요한 것으로 판단됨
- 파이오니어사업은 High-risk, High-return 형 원천융합기술을 개발하는 것이 취지로, 성공을 담보로 하는 사업이 아님. 따라서 성공가능성이 높은 Low-risk 기술을 개발하는 것은 지양하여야 함(원천성있는 기술 위주로 기획)
- 시장자료 등은 최근 2년 내의 자료로 교체 요망
- p. 14 기획대상 연구내용에 대한 추가 설명 부분을 앞쪽으로 옮기는 것이 좋겠음
- 수치적 목표치 제시가 바람직



## 자체 컨설팅 의견서

<b>과제명</b>	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)	<b>연구기관</b>	성균관대학교	<b>연구책임자</b>	
------------	--	-------------	--------	--------------	--

외부 자문 위원	소속	직위	성명
	생명공학연구원	센터장	[인]

**기술·특허 부문**

바이오 진단에서 초고속 특성은 현재 가장 중요한 breakthrough 기술 중의 하나임. 본 과제는 이러한 난제를 극복하기 위한 원천기술을 제안하고 있으며 관련 특허의 확보를 통해 원천특허 확보 전략을 체계적으로 수립하였음.

**국가전략 부문**

바이오, 나노의 융합 분야로서 국가 전략에 부합하며 건강한 삶을 구현하기 위한 국가 로드맵에도 일치함.

**수요·가치 부문**

바이오 진단 분야는 급속히 성장하는 분야로 세계적 원천기술 확보를 통해 선진국과 경쟁할 수 있는 시장 선점이 기대됨..

**기타사항**

바이오컨센트 보관을 통해 수분과 관련된 원천기술 개발 전략 보완이 필요한 것으로 판단됨

※ 항목별 개조식으로 작성하되 가능한 정량적으로 기술

## 자체컨설팅 의견서

<b>과제명</b>	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)	<b>연구기관</b>	성균관대학교	<b>연구책임자</b>	
------------	---	-------------	--------	--------------	--

<b>외부</b>	<b>소속</b>	<b>직위</b>	<b>성명</b>
<b>자문</b>	고려대학교	교수	[인]
<b>위원</b>			[인]

<b>기술특허 부문</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 추구하는 고속, 고신뢰성 바이오검지의 대상이 무엇인 지 그 범위를 확실히 제시할 필요가 있음. 예를 들어 대상이 human/animal pathogen 이면 어떤 종류인 지, 왜 rapid &amp; accurate detection 이 필요한 지에 대한 설득력 있는 예시가 필요 (개별기술이 아닌 바이오센싱 기술의 전체 구성)</li> <li>- 상기 대상 생체물질이 핵산인지 단백질인지에 따라 고속 (sec, min) 및 고신뢰도 (aM, zM)의 목표치는 달라지므로 이를 명확히 제시하면 좋겠음</li> <li>- 제안기술의 3대 파트 중 어떤 부분이 신규성 및 학제간 융합성이 강한 지를 파악하여 이를 집중적으로 부각할 필요가 있음</li> <li>- 특허동향조사 실시 후 특허포드폴리오 제시가 기획연구에 필요</li> </ul>
----------------	---

<b>국가전략 부문</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NBIC국가융합기술(2010) 상 바이오의료기반의 메디바이오 진단시스템 기술분야와 초고속 디지털분자 진단시스템(BT+NT) 분야와 부합함</li> <li>- 개별기술들의 경우 전부 또는 일부가 국가과제 (교과부, 지경부, 보복부 등)로 진행되었다면 기존기술의 한계를 본 제안에서는 어떻게 극복/회피 할 것인가에 대한 전략과 체계 제시가 설득력이 있을 것임</li> </ul>
----------------	--

<b>수요·가치 부문</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 진단용 바이오센서 분야는 이미 시장이 형성되어 있는 기술 분야로 신기술 개발시 기술선점에 따른 와해성이 큰 반면, 시장 진입의 장벽이 동시에 존재하는 분야임</li> <li>- Biosensor Market segment 중 어떤 부분에서 어느 정도의 가치창출이 가능한 지를 분석하면 돌보이겠음</li> </ul>
-----------------	--

<b>기타사항</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 파이오니어사업은 High-risk, High-return 형 원천융합기술을 개발하는 것이 취지로, 성공을 담보로 하는 사업이 아님. 따라서 성공가능성이 높은 Low-risk 기술을 개발하는 것은 지양하여야 함 (원천성있는 기술 위주로 기획)</li> <li>- 시장자료 등은 최근 2년 내의 자료로 교체 요망</li> <li>- p. 14 기획대상 연구내용에 대한 추가 설명 부분을 앞쪽으로 옮기는 것이 좋겠음</li> <li>- 수치적 목표치 제시가 바람직</li> </ul>
-------------	--

## 자체컨설팅 의견서

과제명	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)	연구기관	성균관대학교	연구책임자	
-----	--	------	--------	-------	--

외부	소속	직위	성명
자문 위원	국립암센터	연구노장	[인]

**기술특허 부문**

- 새로운 개념은 제시한 바, 원천성 및 신국성이 높음.

**국가전략 부문**

- 본 기술은 테러 등 국가적인 위급요인이 발생하였을 때 신속대응의 한 방안으로 사용될 가능성이 충분히 있음.

**수요·가치 부문**

- 경제적 가치보다는 삶의 질과 안정성은 담보하는 national security 의 관점에서 의 가치가 더 큼.

**기타사항**

- biology 분야의 전문가가 보충된다면 더 나은 가치는 가진 편차가 많을 것임.

※ 항목별 개조식으로 작성하되 가능한 정량적으로 기술



## 자체컨설팅 의견서

과제명	생체환경 단일 바이오분자의 초고속 능동형 나노검지 기술 (나노바이오 능동검지 융합연구단)	연구기관	성균관대학교	연구책임자	
-----	--	------	--------	-------	--

외부 자문 위원	소속	직위	성명
	삼성종합기술원	김 장	[인]

**기술특허 부문**

기존 바이오나노 센서의 문제점을 획기적으로 개선할  
 부분이 확실하며, 본 부문의 핵심 기술 확보시 그  
 진보성이 우수하며, 동 분야의 원천기술로 기여가 예상됨.

**국가전략 부문**

중대 R+D 차원에서 기존 바이오와 나노 기술의 융합부문에  
 해당하며, 기술 개발이 필수적인 분야로 사용됨.

**수요·가치 부문**

바이오 센서 및 진단 부문은 440B 이상의 시장을 가지고  
 있으며, CAGR 역시 10% 이상으로 향후 시장 및 수요가  
 폭발적인 증가를 예측하는 분야임.

**기타사항**

기획시 각 연구그룹의 성과를 성과화하는 부분을  
 좀더 진리리 칸다면 좋겠음.

※ 항목별 개조식으로 작성하되 가능한 정량적으로 기술

## ■ 기획자문회의

- 본 과제에 기획자문회의는 과제에 참여가 예상되는 연구자들을 중심으로 4회에 걸쳐 진행되었으며, 성균관대학교와 서울대학교 및 고려대학교의 3개 거점기관의 핵심연구자를 중심으로 연구개발의 필요성, 목표, 연구개발내용, 추진 방안 등을 조율한 이후 국내 최상급 연구자들을 초빙하여 연구의 목표 실현을 위한 최적의 연구진을 구축하는 방식으로 진행되었다.
  
- 기획자문회의 내용을 간단히 요약 정리한 것은 다음과 같다.

### <미래유망 융합기술 파이오니어사업 과제 기획 자문회의 회의록>

- 1차 회의
  - 일시: 2012년 4월 30일(월) 오후 16:00-19:00
  - 장소: TOZ 강남1호점
  - 참석자: 윤완수, 안동준, 홍승훈, 최희철, 남좌민, 박성호
  - 회의 내용:
    - 선행기획과제 추진경과 및 향후 추진일정 보고
    - 기획팀/자문단 확정 및 과제 목표/내용의 초안구성
    - 연구개발 내용의 구체화를 위한 참여 기획자문위원 역할분담
  
- 2차 회의
  - 일시: 2012년 6월 4일(월) 오후 16:00-19:00
  - 장소: TOZ 강남2호점
  - 참석자: 윤완수, 안동준, 홍승훈, 최희철, 박성호
  - 회의 내용:
    - 현재까지의 진행상황과 당면과제에 대한 브리핑
    - 구체적인 과제 연구내용 선정하고 세부기술 내용에 대한 심층 검토 시작
    - 전문가 컨설팅 자료 준비 및 이에 대응하기 위한 방안 모색
  
- 3차 회의
  - 일시: 2012년 7월 6일(금) 오후 16:00-19:00
  - 장소: TOZ 강남2호점
  - 참석자: 윤완수, 안동준, 홍승훈, 최희철, 박성호
  - 회의 내용:
    - R&D컨설팅 의견 반영을 위한 연구개발 내용 재검토
    - 과제의 연구목표 및 연구내용의 재구성 및 구체적 추진방향 확정
    - 연구개발 팀 구성안 확정 및 기획보고서와 계획서 작성을 위한 역할분담

- 4차 회의
- 일시: 2012년 7월 6일(금) 오후 16:00-19:00
- 장소: 강남 카톨릭병원 성의회관 12층 회의실
- 참석자: 윤완수, 안동준, 홍승훈, 최희철, 박성호, 남좌민, 이상호, 정석
- 회의 내용:
  - 작성중인 세부과제계획서와 총괄계획서 및 기획과제 보고서 최종검토
  - 연구과제 수행내용에 대한 최종적인 미세 조율
  - 발표자료 초안에 대한 검토 및 보완

#### 4. R&D 추진 전략 컨설팅('12.6월) 결과 반영

○ 본 과제는 6월에 실시된 R&D 추진 전략 컨설팅을 받았으며, 과제의 기본적인 기획취지와 철학을 유지하면서 최대한 컨설팅의견을 반영하여 과제의 연구개발 내용과 연구진의 구성 등 모든 핵심적인 내용들을 수정 보완하였다.

○ 컨설팅의견은 다음 페이지에 첨부한 것과 같이 기술·특허 부분에 있어 매우 다양한 의견이 제시되어 있는데, 이를 살펴보면 크게 아래와 같은 몇 가지 주제로 묶을 수 있다.

- Anisotropic nanoparticle 사용에 따른 fluid dynamics의 중요성이 커지므로, 이에 대한 검토가 필요하며 관련전문가를 영입할 필요 있음.

- 기술적 차별성과 원천성, 한계돌파적인 특성이 잘 부각되도록 나노프로브 및 유도포획 기술 등을 더욱 구체화하여 제시할 필요가 있으며, 구체적인 R&D 전략 제시가 필요함.

- 바이오 타겟을 구체화하고, 바이오 전문가를 연구진에 반드시 포함시킬 것.

- 다양한 분야가 관련되어 융합적 특성이 잘 구현되고 있음.

- 특허 출원 전략 및 포트폴리오 구축이 비교적 구체적으로 보이며, 원천기술 확보가 가능할 것으로 보임.

○ 컨설팅의견 중에서 보완요청 부분은 최종과제의 연구개발 내용과 연구팀의 구성에 적극 반영하였다.

- “Anisotropic nanoparticle 사용에 따른 fluid dynamics의 중요성이 커지므로, 이에 대한 검토가 필요하며 관련전문가를 영입할 필요 있음.”

##### [반영 결과 요약]

→ 유체역학에 대한 엄밀한 고려의 필요성을 지적한 것은 매우 적절한 지적으로 판단되었으며, 본 과제의 기획에서 의도하고 있던 유체제어 부분을 더욱 강화하는 방향으로 컨설팅의견을 반영하였다. 곧, 세부과제 구성에 있어서 하나의 세부과제(제2 세부과제)에서 이 부분을 중심으로 다루도록 하였으며, fluid dynamic의 전문가이면서 현재 mechanobiology lab을 운영하고 있는 정석교수를 이 세부과제의 책임자로 결정하였다.

- “기술적 차별성과 원천성, 한계돌파적인 특성이 잘 부각되도록 나노프로브 및 유도포획 기술 등을 더욱 구체화하여 제시할 필요가 있으며, 구체적인 R&D 전략제시가 필요함.”

**[반영 결과 요약]**

→ 세부과제의 연구개발 내용의 선정과 선정된 내용의 추진 방향 설정 등에 있어 개발 내용을 보다 구체적으로 제시하도록 하였으며, 기술의 차별성과 원천성이 부각될 수 있도록 연구과제 계획서를 작성하고자 노력하였다. 또한, 연구개발 내용의 제시에 있어 한계돌파적 특징이 표현될 수 있도록 연구계획서를 작성하고자 노력하였다.

- “바이오 타겟을 구체화하고, 바이오 전문가를 연구진에 반드시 포함시킬 것.”

**[반영 결과 요약]**

→ 바이오 타겟은 빠른 속도로 전염/감염/확산 가능성이 높아 신속하고 정확한 대응이 요구되는 국가재난성 질병인자로 설정하였으며, 이중에서도 다른 증폭수단이 없어 단분자 수준의 극미량 검출의 필요성이 높은 단백질로 설정하였다. 이때, 단백질은 유해인자인 바이러스와 박테리아에서 기인하는 것을 타겟으로 국한하여 그 범위를 더욱 구체화 하였으며, 한계돌파형 원천기술 개발에 활용가능한 적절한 타겟 수준을 감안하여 폐렴 구균 및 감기 바이러스 유래 단백질을 검출하는 것을 과제의 바이오타겟으로 결정하였다.

또한, 이 관련 분야의 바이오 전문가인 이상호 교수를 연구진에 포함시켜 팀을 구성하였으며, 이상호 교수의 전문가 지원을 통해 선정된 바이오 타겟 물질과 이에 적절히 활용 가능한 바이ורי셉터를 제공받아 신개념 원천기술의 개발에 도전하고자 과제를 구성하였다. 바이오전문가의 지원은 전체 사업단에 필요한 성격이 있으므로, 선택성이 특히 강조되는 제1 세부과제 참여하는 형식을 취하되 언제나 전체 사업단의 바이오컨텐츠를 개발/제공하는 역할을 담당하고자 계획하였다.



## 제 5 장 기대성과 및 활용 계획

### 1. 기대성과

가. 연구개발로 예상되는 가시적 성과

- 고속 고신뢰 나노바이오 능동검지 융합기술 원천특허 및 유관 특허군(群)
- NSC급 논문 포함 우수 학술논문 다수
- 나노바이오 측정기술 분야 세계선도 연구전문가 집단
- 첨단 나노융합 전문연구 인력 배출
- 독자적 원천기술에 기반한 기술실용화 및 산업제품화 추진 토대

나. 연구개발의 파급효과

- 단일 바이오분자 검출을 위한 나노바이오소재 및 나노소자의 개발을 통해, 기존의 기술로 실현이 불가능했던 질병 진단 기작의 규명 및 고민감도의 질병 진단이 가능할 것으로 기대되며, 나아가 다양한 생체 분자의 동시 검출이 가능해져서 더욱 정확하고 빠른 질병 진단과 시스템 의학 및 맞춤 의학의 초석이 될 것으로 기대된다.
- 또한, 단일 바이오분자 검출을 위한 나노바이오소재 및 나노소자의 복합화 및 다양화를 통해 질병의 진단 뿐 아니라 동시 치료가 가능한 다기능 시스템 개발 및 의료 기술의 향상이 기대된다.
- 단일 바이오분자 검출을 위한 나노바이오소재 및 나노소자의 민감도 향상 연구를 통해, 단일 분자 진단 측정 결과의 정량성과 신뢰성의 향상을 도모할 수 있고, 기존에 알려지지 않은 질병진단에 사용될 수 있는 새로운 물리 및 화학 현상의 발견과 이해 및 이를 위한 학제간 융합 연구의 활성화를 기대할 수 있다.
- 단일 바이오분자 검출을 위한 나노바이오소재 및 나노소자의 개발은 휴대용 생체 진단 시스템을 가능케 하여 현장에서의 빠른 질병 진단, 환경 진단 등을 가능케 할 것으로 기대된다.
- 단일 바이오분자 검지용 나노프로브 개발은 세포와 생체 내 주요 바이오물질(박테리아, 바이러스, 단백질, DNA/RNA)에 대한 초고감도 실시간 모니터링에도 적용이 가능할 것으로 기대된다.
- 생체환경 내에서 단일 분자 수준의 생체물질을 모니터링하는 기술을 확보하는 것은 주요 난치성 질환(암, 치매 등)에 대한 조기진단을 용이하게 하여이 가능해 임상의학적 치료의 효율과 신뢰성 향상에도 기여할 것으로 기

대된다.

- 본 과제의 기술개발 내용은, 본 연구진이 보유하고 있는 기술을 기반으로 진행되는 경우, 기존의 반도체 관련 기술과 제작 공정을 그대로 이용하거나 간단한 화학 공정을 통해 고도의 장비와 기술을 요구하는 리소그래피 기술을 피할 수 있어 별도의 공장 건립이나 관련 기술 교육 등 다른 준비과정 없이 바로 대량 생산이 가능한 센싱 시스템의 개발이 가능할 것으로 판단된다.
- 나노소재를 이용한 세포 관찰이 가능하기 때문에 나노물질과 세포 간 상호작용을 분자수준에서 평가할 수 있는 기술 개발로 확산될 것으로 예상되며, 이러한 기술은 나노물질을 이용한 세포 엔지니어링, 약물전달, 조직공학, 나노독성학 등에 널리 이용될 것으로 생각된다.
- 또한, 나노바이오소재의 합성·제어 및 나노바이오소자 기술의 확보를 통해 다양한 신호증폭 기술에 근거한 고속 고신뢰 측정 기술의 개발이 가능해짐으로써, 생명과학·의학 분야 뿐 아니라 화학, 물리 분야에도 그 파급효과가 매우 클 것으로 예상된다.
- 초고속 바이오분자 단분자 검지기술은, 바이오마커의 검출을 통한 질병 진단 및 치료에의 응용, 다양한 기능성 물질의 발견과 응용, 안전을 위협하는 유해성 바이오물질의 실시간 모니터링 등의 다양한 분야에 직접적으로 활용이 가능할 것으로 기대되며, 생명현상과 질병기작의 규명 등에도 활용되어 생명과학 및 의학발전에도 기여할 것으로 기대된다.
- 본 연구의 성공적 수행을 위해서는 나노기술 및 바이오기술, 의료기술 분야 등의 학제간 연구가 필요할 것으로 예상되며, 연구의 결과물은 맞춤형의료, 세포/조직공학, 나노독성학 등의 다양한 분야에 널리 이용될 것으로 판단된다.

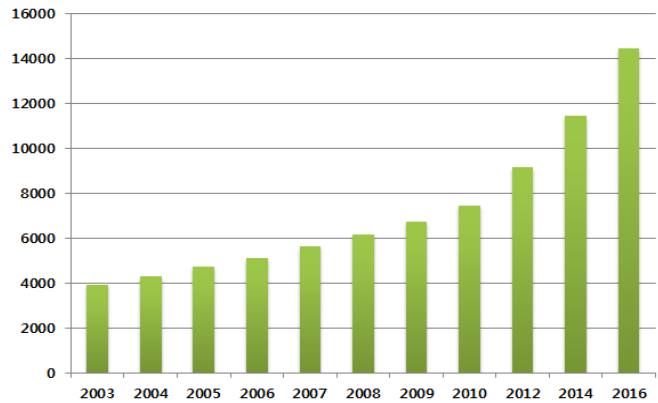
## 2. 상용화 예상 분야

- 전염/감염성 질병/질환인자 검지
  - 통제 및 신속 대응: 모니터링, 진단, 경보, 차단 등
  - 인간 및 동식물 전염 전체에 적용: 독감, 가축질환, 인수동시감염 등
- 화학 및 생물학적 위협물 감지
  - 군사 및 대테러

### 3. 경제성 분석

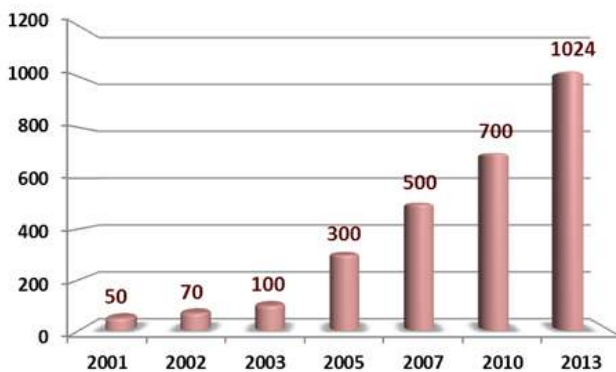
#### 가. 국내·외 시장동향 및 규모

○ 바이오센서 시장은 끊임없는 연구를 통해 지속적인 성장을 이루고 있으며 특히 미국, 일본, 유럽이 전 세계 바이오센서 시장의 80%를 차지할 정도로 활발한 연구를 진행하여 이에 대한 기술, 특허가 많이 확보되어 있는 상태이다. 바이오센서의 세계시장 규모는 2009년 기준 약 67억 달러로 2003년 이후 연평균 성장률이 9.5%, 2009년 이후 2016년까지는 연평균 성장률이 11.5%로 2016년 약 144억 달러에 이를 것으로 추정된다.



세계 바이오센서 시장전망 (단위: 백만달러)

○ 국내에서는 의료용 바이오센서에 대한 수요가 가장 많으며 2008년 기준, 기업들의 주된 관심사 또한 90%이상이 의료용 바이오센서이다. 바이오센서 분야에 선진국에 비해 20년 정도 늦게 연구를 시작했지만, 2003년 이후 급격한 성장에 힘입어 2001년에 약 50억 원에서 2007년에는 약 500억 원 정도의 시장이 형성 되었다. 이는 국외 성장률에는 미치지 못하지만, 국내 바이오센서 연구가 초기인 점과 웰빙에 대한 관심이 늘어 생체물질 또는 환경오염물질에 대한 바이오센서에 대한 수요가 는 점, 그리고 나노 기술 발전에 힘입은 연구용 바이오센서의 수요가 는 점을 고려할 때, 앞으로 세계 연평균 성장률 11.5%에 맞먹는 성장을 보일 것이라 예상된다.



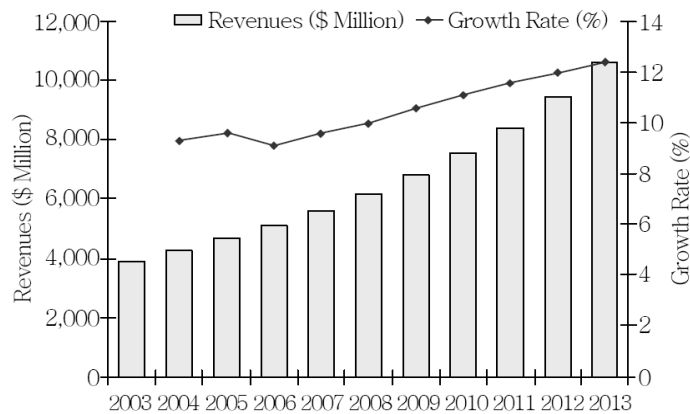
국내 바이오센서 시장 규모 및 전망 (단위: 억원)

○ 미국, 유럽, 일본과 같은 선진국에서 국내보다 훨씬 앞서 바이오센서에 연구를 수행해왔고, 그에 따라 기술향상과 함께 확보하고 있는 기술들이 상당하다. 따라서 향후 3년 안에 이에 상응하는 기술을 확보하지 못한다면 바이오센

서 분야에서 자연스럽게 도태될 수밖에 없다. 현재 국내에서 바이오센서 중에서는 단일품목으로 혈당센서가 90%로 가장 큰 비중을 차지하고 있는데, 건강에 대한 관심도 증가에 힘입어 다양한 품목의 바이오센서의 수요가 증가할 것이며, 이에 따라 현재 집적성과 민감도, 그리고 경제성 측면에서 수월성을 기대하고 있는 나노기술을 접목한 바이오센서 개발에 박차를 가함으로써 장기간에 걸쳐 우리의 삶을 윤택하게 하고, 세계 경쟁력을 확보하는 것이 필요하다.

#### 나. 수출·입 효과

- 미래의 바이오센서는 병원뿐만 아니라 가정에서도 쉽고 빠르게 이용할 수 있는 형태이므로 이에 따른 시장규모는 수 조 원에 이를 것으로 예상되며, 또한 이에 대한 연구를 바탕으로 원천기술을 확보하고 저비용으로 대량생산체제를 확보한다면 연간 최소 수 억 달러 규모의 경상 수지를 낼 수 있을 것으로 기대된다.
- 또한 지식경제부 기술표준원과 통계청의 자료인 “2006 테크노리포트“를 바탕으로 판단할 때 앞으로 연간 1천억 규모의 바이오센서의 수출입 대체효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다.



<세계 바이오센서 시장전망>  
(Frost & Sullivan, 2006.)

- 바이오센서 시장은 생활수준의 향상과 신기술과 제품의 지속적인 등장 등에 힘입어 지속적으로 성장하고 있으며, 현재 혈당센서가 단일품목으로 가장 큰 비중 차지하고 있으나, 점차 소형/휴대형 및 가정용 재택진단과 인체면역 시장 등의 수요가 증대될 것으로 예측되고 있다. 따라서, 본 기술개발의 내용인 나노바이오 능동검지 기술의 적용 범위는 점차로 확대 될 것으로 생각되며, 이에 따

른 기술의 경제적 효과는 수조원에 달할 것으로 예상된다.

- 국내의 센서 시장에서 수입대체 및 수출기대 효과를 지식경제부 기술표준원과 통계청의 자료인 “2006 테크노리포트“를 바탕으로 판단할 때, 성공적인 산업화를 가정하는 경우 개발기술의 상용화 시점에서 최소한 연간 1천억 규모의 바이오센서의 수출입 대체효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다.
- 본 과제가 지향하고 있는 기술개발의 목표는 기존기술의 한계를 뛰어 넘는 것으로서 기존 기술로만 형성되어 있는 시장으로 판단하는 것은 적절치 않은 측면이 있다. 곧, 연구개발 목표 달성이 가지고 올 거대 미래시장의 창출과 이 시장에서의 독보적인 위치를 감안한다면, 그 시장가치는 현 시장가치를 월등히 상회할 가능성이 높다고 판단할 수 있다.

## 제 6 장 참고문헌

1. A. A. S. Bhagat, H. Bow, H. W. Hou, S. J. Tan, J. Han, and C. T. Lim, *Med Biol Eng Comput.* 48, 999 (2010).
2. F. Grom, J. Kentsch, T. Muller, T. Schnelle, and M. Stelzle, *Electrophoresis* 27, 1386 (2006).
3. W. Qiao, G. Chob, and Y. H. Loa, *Lab Chip*, 11, 1074 (2011).
4. J. Pollet, F. Delporta, K.P.F. Janssen, D.T. Trana, J. Woutersb, T. Verbiestb, and J. Lammertyna, *Talanta* 83, 1436 (2011).
5. X. Y. Peng, and P. C. H. Li, *Anal. Chem.* 76, 5273 (2004).
6. A. B. Rogers, K. S. Cormier, and J. G Fox, *Laboratory Investigation* 86, 526 (2006).
7. C. Kim, S. Chung, Y. E. Kim, K. S. Lee, S. H. Lee, K. W. Ohc, and J. Y. Kang, *Lab Chip*, 11, 246 (2011).
8. S. J. Lee, J. S. Park, H. T. Im, H. I. Jung, *Sensors and Actuators B* 132, 443 (2008).
- L. Novotny, and N. V. Hulst, *Nature photonics* 5, 83 (2011).
9. S. Shanmukh, L. Jones, J. Driskell, Y. Zhao, R. Dluhy, and R. A. Tripp, *Nano Lett.*, 6, 2630 (2006).
10. L. Qin, M. J. Banholzer, J. E. Millstone, and C. A. Mirkin, *Nano Lett.*, 7, 3849 (2007).
11. S. Husalel, H. H. J. Persson and O. Sahinl, *NATURE* 462, 1075 (2009).
12. G. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui1, W. U Wang, and C. M Lieber, *NATURE BIOTECHNOLOGY* 23, 1294 (2005).
13. R. S. Gaster, D. A. Hall, C. H. Nielsen, S. J. Osterfeld, H. Yu, K. E. Mach,
14. R. J. Wilson, B. Murmann, J. C. Liao, S. S. Gambhir, and S. X. Wang, *Nature medicine* 15, 1327 (2009).
15. R. Ko, Y. Zhou, D. Elleder, T. L. Diamond, G. M. C. Bonamy, J. T. Irelan, C. Chiang, B. P. Tu, P. D. D. Jesus, C. E. Lilley, S. Seidel, A. M. Opaluch, J. S. Caldwell, M. D. Weitzman, K. L. Kuhen, S. Bandyopadhyay, T. Ideker, A. P. Orth, L. J. Miraglia, F. D. Bushman, J. A. Young, and S. K. Chanda, *Cell* 135, 49 (2008).

16. A. K. Wanekaya, W. Chen, N. V. Myung, and A. Mulchandani, *Electroanalysis* 18, 533 (2006).
17. R. A. Croce, S. Vaddirajub, P. Y. Chana, R. Seytaa, and F. C. Jain, *Sensors and Actuators B* 160, 154 (2011).
18. J. Xu, D. Suarez, and D. S. Gottfried, *Anal Bioanal Chem* 389, 1193 (2007).
19. H. J. Park, Y. S. Chi, I. S. Choi, and W. S. Yun, *Appl. Phys. Lett.* 97, 033701 (2010).
20. B. Kim, J. Lee, S. Namgung, J. Kim, J. Y. Park, M. S. Lee, and S. Hong, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 169, 182 (2012).
21. J. H. Lee, G. H. Kim, and J. M. Nam, *J. Am. Chem.* 134, 5456 (2012).
22. D. H. Park, N. Kim, C. Cui, Y. K. Hong, M. S. Kim, D. H. Yang, D. C. Kim, H. Lee, J. Kim, D. J. Ahn, and J. Joo, *ChemComm*, 47, 7944 (2011).
23. S. Kim, T. G. Kim, H. R. Byon, H. J. Shin, C. Ban, and H. C. Choi, *J. Phys. Chem. B*, 113, 12164 (2009).
24. J. L. Ng, Y..Shin, and S.Chung, *Biomedical Engineering Letters*, 2, 72 (2012).
25. 한국과학기술기획평가원, 「바이오칩/바이오센서 시장 및 해외기술동향」, 2008.
26. Frost & Sullivan, 「World Biosensors Markets」, 2007/2010.
27. 한국과학기술정보연구원, 「바이오 센서 최신 기술 동향」, 2011.
28. 한국전자통신연구원, 「유비쿼터스 건강관리를 위한 바이오센서 기술동향」, 2009