

(뒷면)

(앞면)

M106440  
80001-0  
6N4408-  
00110

양자소재기반  
뇌질환  
진단  
및  
치료용  
탐침의  
안전성  
·  
유효성  
연구

교육과학기술부

↑  
3cm  
↓

일반과제( o ) 과제번호 M10644080001-06N4408-00110  
5cm



**뇌과학 원천기술연구개발사업**  
(Original Technology Research Program for  
Brain Science)

**양자소재를 이용한 전기적 측정  
시스템 기반의 탐침형 뇌센서 개발**

(The Development of Quantum Based  
Brain Sensor Based on Electrical  
Detection System Composed of Nano  
probe Pin Device)

서강대학교 산학협력단



9cm



교육과학기술부



4cm



주 의  
(편집순서 8)

(15 포인트 고딕체열)

↑  
6cm  
↓

제 출 문

과학 기술부 장관 귀하

이 보고서를 세부과제 "양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌 센서 개발에 관한 연구"의 보고서로 제출합니다.

2012. 06. 11

주관연구기관명 : 서강대학교

주관연구책임자 : 오병근

보고서 요약서

과제관리번호	M10644080003 -07N4408-003 10	해당단계 연구기간	2009.11.01 - 2012.07.31	단계 구분	(2)/ (총 단계)
연구사업명	중 사업명	뇌과학원천기술연구사업			
	세부사업명	뇌과학원천기술연구			
연구과제명	중 과제명	양자소재 및 나노탐침을 이용한 뇌질환 진단 및 치료기술개발			
	세부(단위)과제명	양자소재를 이용한 전기적 측정시스템 기반의 나노탐침형 뇌 센서 개발			
연구책임자	오병근	해당단계 참여연구원수	총 : 31 명 내부 : 10 명 외부 : 21 명	해당단계 연구비	정부: 372,000 천원 기업: - 천원 계: 372,000 천원
연구기관명 및 소속부서명	서강대학교		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :	상대국연구기관명 :			
위탁연구	연구기관명 :	연구책임자 :			
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)				보고서 면수	67
<b>양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌 센서 개발</b> 1) 나노패턴 기반기술 확보 - 나노와이어 제작 - 제작된 구조체 확인 (크기: 200 nm 이하) 2) 생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발 - 생체분자와 금속입자 복합체 제작 - 생체물질/금속입자 복합체 확인 3) 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보 - 뇌센서에 적합한 구조와 재료를 이용한 탐침 제작 기술 확보 - 탐침형 센서 제작을 위한 유체 제어 기술 확보 - MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술 확보 - MEMS기술을 이용한 탐침형 전기화학측정 기반의 센서 제작기술 확보 4) 탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물 전기신호 측정 기술 개발 - 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 - 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 - 생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발 - 전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서로의 응용 가능성 검토					
색인어 (각 5개 이상)	한글	나노양자소재, 나노와이어, 뇌질환, 탐침형 뇌센서, 전기적측정기술			
	영어	Nano Quantum Material, Nanowire, Brain Disease, Pin Typed Brain Sensor, Electrical Detection System			

## 요 약 문

### I. 제 목

양자소재를 이용한 전기적 측정시스템 기반의 나노탐침형 뇌 센서 개발

### II. 연구개발의 목적 및 필요성

바이오 기술(BT: 뇌질환 유발인자 검출)과 나노기술(NT: 나노 양자소재, 나노와이어 제작 및 이를 바탕으로 한 전기적 측정)을 융합시켜 뇌질환을 측정할 수 있는 양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 바이오센서를 개발한다. 개발된 나노탐침형 뇌 센서는 정보통신기술(IT:뇌 센서 신호분석을 통한 뇌질환 진단 및 data base 구축 기술)을 통하여 뇌질환 치료를 위한 통합시스템 구축의 원천기술 제공한다.

### III. 연구개발의 내용 및 범위

본 연구과제에서는 Dopamine, GABA 등과 같은 뇌질환 관련 신경전달물질을 전기적으로 측정할 수 있는 양자소재 기반의 나노탐침형 뇌 센서를 개발할 것이다. 생물 분자가 집적화된 나노탐침형 뇌센서는 1) 나노 기술 (나노 양자입자, 나노와이어, 나노수준의 생체 분자 제어 기술)과 바이오 기술 (뇌질환 유발인자 반응 특이적 생물분자 선정, 생체 분자막 제조기술, 생체친화성 박막코팅 기술)을 융합되어 개발할 것이며, 2) 개발된 뇌센서는 전기적 신호 측정 기술이 적용될 것이다. 상기에서 개발된 나노탐침형 뇌센서는 향후 wireless power system(타세부과제)와 결합하여 소형화된 통합 시스템으로 개발될 것이며, 이는 궁극적으로 뇌질환 진단 및 치료기술에 대한 원천기술을 제공할 것이다.

### IV. 연구 개발 결과

- 양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 탐침형 뇌센서의 요소기술 개발
- 전기적 신호 검출 기반의 뇌센서 시스템 개발을 위한 플랫폼 기술 확보
- 뇌질환의 진단과 치료가 가능한 통합형 시스템 구축을 위한 원천기술 확보

### V. 연구 개발 결과의 활용 계획

- 뇌질환 관련인자의 저농도 측정을 가능하게 하여 오늘날 사회적으로 문제화되는 뇌질환 진단의 새로운 기술의 원천 기술을 확보.
- 뇌질환 진단 및 치료가 동시에 가능한 통합시스템 구축에 활용.
- 개발된 기술은 확장되어 기타 질병의 지표물질들을 저농도로 측정을 가능하게 하여 국민의 보건향상을 위한 핵심기술로 적용될 수 있을 뿐만 아니라 식품, 보건, 국방 분야의 유해물질 측정용 나노 바이오칩, 센서 기술 개발을 위한 원천기술로 광범위하게 활용.

## S U M M A R Y

### I. Title

The Development of Quantum Based Brain Sensor Based on Electrical Detection System Composed of Nano probe Pin Device

### II. Purpose and needs for research and development program

Combining *Biotechnology* (Defining the target materials for the particular disease) and *Nanotechnology* (Fabrication of quantum materials and nanowire), it will be developed a brain sensor based on electrical detection system composed of nano probe pin device. Combining with *Information technology* will develop a fundamental technique for the total remedy of brain diseases.

### III. Contents and scope of program

In this research proposal, development of quantum based brain sensor composed of nanoprobe which can detect the neurotransmitters such as dopamine and GABA by electrical methodology. Integration of biomaterials in the present sensor 1) By *Nanotechnology* (nanowire and nano scale control of biomolecules) and *Biotechnology* (selection of biomaterials for specific binding to detect diseases, bio-film fabrication, probes of biocompatible materials) a combined *Bionanotechnology* can be developed. 2) Application of electrical detection systems for the developed sensor. The present sensor will be combining with wireless power system (From other proposals) miniature total system can be developed, ultimately which will facilitate us in providing a strong base technology to detect and cure the neural diseases.

### IV. Result of the program

- The development of core technology of quantum based brain sensor based on electrical detection system composed of nano probe pin device
- The development of platform technology of electrical detection system based brain sensor.
- Acquiring the fundamental technology which can help in detection and in cure of neural diseases

## V. Application plan of the research results

- It will help us in detecting at lower concentrations of the brain disease marker and will allow us to achieve the fundamental technology for the prevailing issues of the brain diseases.
- Application of total system which can detect and cure the neural diseases
- Development of the present technique will be applicable for other disease detection at low concentration which will be a key technique in human health care system. Using this base technology a nanobiosensor is developed which can detect the toxic materials in the areas of Food, Health, and National defense fields.

C O N T E N T S

Chapter 1: Outline of Research and Development Program	7
1. Purposes of the research and development program	7
2. Needs of research and development program	7
3. Scope of research and development program	10
Chapter 2: Domestic and Foreign Technology Status	11
Chapter 3: Details and Results of the Program	12
1. Scope and method of research	12
2. Results of research	13
Chapter 4: Figures of Merit and Contributions in this Field	54
Chapter 5: Application Plan of Research Results	60
Chapter 6: Report about Foreign Science and Technology Acquired during the Program	61
Chapter 7: References	64

목 차

제 1 장 연구개발과제의 개요	7
제 1 절 연구개발의 목적	7
제 2 절 연구개발의 필요성	7
제 3 절 연구개발의 범위	10
제 2 장 국내외 기술개발 현황	11
제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과	12
제 1 절 연구범위 및 연구수행 방법	12
제 2 절 연구결과	13
제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	54
제 5 장 연구개발결과의 활용계획	60
제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보	61
제 7 장 참고문헌	64



## 제 1 장 연구개발과제의 개요

### 제 1 절. 연구의 목적

뇌질환 관련물질을 측정가능하게 하는 바이오기술과 나노기술이 융합된 양자소재를 이용한 전기적 측정시스템 기반의 나노탐침형 뇌센서 개발 및 이를 통한 뇌질환 진단 및 치료 분야의 원천 기술 확보.

### 제 2 절. 연구 개발의 필요성

- 뇌질환은 다른 신체질병들과 달리 환자의 객관적인 판단 능력을 상실시켜 인간성의 파괴로 이어지는 만성 질환이므로 이에 따른 뇌 관련 질환에 따른 폐해가 심각하나 대부분의 병이 원인조차 규명되어 있지 않고 원인이 밝혀진 경우에도 현재까지 뚜렷한 치료법이 없는 경우가 대부분임.
- 뇌질환 중 발생 빈도가 높은 알츠하이머, 파킨슨병, 뇌졸중, 뇌척수 손상 등의 대표적인 뇌질환의 경우 질병의 초기 진단 및 원인규명과 이에 따른 효과적인 치료법 개발이 시급한 상황임.
- 최근 한국에서는 신경병성 질환, 뇌졸중, 그리고 후천적 뇌척수 손상 등 뇌 관련 질환 환자의 수가 급격히 증가하고 있으며, 뇌졸중은 한국인 사망 원인 중 2위를 차지할 정도로 그 발생 빈도 및 질병의 위험성이 매우 높아지는 추세임에 신경병성 질환의 조기 진단 및 치료법의 개발이 절실한 상황임.
- 현재 일반적으로 뇌 질환 진단에 사용되고 있는 뇌질환 진단 및 연구는 뇌파검사(EEG), 자기공명영상(MRI), 뇌혈류초음파 검사(TCD), 양성자방출 단층촬영(PET), 단일 양광자 방출 단층촬영(SPECT) 등 다양한 진단 장치들을 통해 고가의 부피가 큰 장비 위주로 이루어지고 있기에 병원 단위로 연구되고 있고 여타의 기술과의 융합에 어려움이 있음.
- 이러한 진단 시스템의 한계점을 보완하기 위해 Neuromodulation이라는 새로운 개념아래 BT • NT • IT 기술이 접목된 뇌심부 자극술(Deep Brain Stimulation)등의 기술이 난치성 신경질환을 치료 및 진단에 새로운 방법으로 제시되고 있으나 아직은 단순한 자극을 주는 수준으로 진단 및 치료에 모두 적용 가능한 토털 시스템은 연구된바 없음.
- 따라서 본연구진은 첨단 기술로 주목받고 있는 나노기술과 생명공학기술을 융합하여 뇌질환의 진단 및 치료를 위해 뇌의 미세한 생체변화를 측정하고 정확한 정보를 제공하고자 하는 신개념의 양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌센서 시스템을 제안하는 바임.

- 본 연구진에 의해 제안되는 퇴행성 뇌질환 진단 및 측정을 위한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌센서 기술은 기존의 단순한 전기적 Potential 만을 인가하는 탐침의 개념에서 탈피함.
- 1) 양자소재 나노 와이어-생물분자 복합체와 퇴행성 뇌질환 지표 물질과의 결합으로 인한 미세전류의 변화를 전기적으로 측정함.
  - 2) 궁극적으로 센서의 형태는 미세유체 제어기술과 결합하여 나노탐침형으로 구성.
  - 3) 개발된 초소형된 나노탐침형 뇌센서는 향후 정보통신기술과 결합시킴으로 실시간적으로 측정을 가능할 것이며, 뇌센서의 민감성, 선택성, 재현성의 문제를 극복해 진단과 더불어 치료의 기능을 가지고 있는 토털 시스템 개발에 원천기술을 제공할 것임.
- 본 연구진에 의해서 제안되는 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌센서 기술 개발은 생체 내 뇌질환 유발인자의 저농도 측정을 가능하게 하여 오늘날 사회 문제화 되는 뇌질환 진단의 새로운 기술의 원천 기술을 확보됨.
  - 개발된 기술은 확장되어 기타 다른 질병의 지표물질들을 저농도로 측정을 가능하게 하여 국민의 보건향상을 위한 핵심기술로 적용될 수 있을 뿐만 아니라 식품, 보건, 국방 분야의 유해물질 측정용 나노 바이오칩, 센서기술 개발을 위한 원천기술로 광범위하게 활용될 수 있음.

(1) 경제·산업적 측면

- 세계가 점차 고령화 사회로 접어들면서 뇌졸중, 파킨슨씨병, 알츠하이머, 간질, 기억상실증 등 각종 뇌질환에 시달리는 사람들이 급증하고 있으며, 그 비용도 천문학적으로 소요되고 있음.
- 뇌질환을 효과적으로 진단할 수 있는 나노 증폭기술 개발은 뇌 연구 개발 기술의 발전을 촉진시켜 고령화 시대에 진입하고 있는 현재 시점에서 기술적 경쟁력을 통한 국가 이익 창출을 가능하게 해줄 것으로 기대됨.
- 일본은 정부차원에서 RIKEN에 새로운 뇌 연구소를 설립하고 향후 20년 동안 뇌 연구에 16조원(2조엔, 180억불)을 투자하는 계획을 세우고 있음.
- 미국의 경우 뇌 연구 촉진법인 '뇌 연구 10년(Decade of Brain)' 법안을 마련하여 앞으로 10년간의 뇌 연구 관련 연구비를 국가적 차원에서 지원하고 있음. 현재 퇴행성 뇌질환의 연간 시장규모는 미국이 2백조원, 한국이 약 10조원에 달하며, 2030년에는 2배 이상 증가할 것으로 예상됨. (KISTI 부품소재분석보고서 2005년)
- 국내의 경우 대학을 중심으로 신경과학 부설 연구소는 모두 16개 기관이며 이들 연구소를 중심으로 창의 연구단, 국가지정 연구실, 우수연구 센터 등을 통한 연구비 지원이 이루어지고 있으며 일부는 국제적으로 경쟁력 있는 기술을 보유하고 있음.

- 그러나 기존에 국내에 성숙된 나노 관련 기술과 뇌질환 관련 연구 간에 상호 유기적인 연구가 진행 되지 못하고 있으며 기존의 연구는 주로 질병의 원인이나 병원 등에서 사용하는 진단기기를 개발하는 방향으로 연구 되어옴.
- 따라서 본연구진이 제안하는 뇌질환 진단과 치료의 시스템 통합 시스템이 개발될 경우 향후 수백조원 이 될 것으로 예측되는 뇌질환 관련 산업에서 원천 기술 확보를 통한 국가 경쟁력 확보에 일조 할 수 있을 것으로 기대됨.

## (2) 기술적 측면

- 뇌질환들을 진단할 수 있는 양자소재 기반의 나노탐침형 뇌센서는 NT/BT/IT/MT 기술을 결합한 신기능 의료장비임. 나노탐침형 뇌질환 진단센서에서 개발되는 기술은 나노 양자입자, 나노와이어, 나노 간극 전극, 생물 분자의 고밀도 고정화 기술이 융합되어 극저농도의 뇌질환 지표 물질을 전기적으로 가능하게 하는 PPD (Probe Pin Device)로서 뇌삽입형 신개념의 의료장비 기술임. 이러한 기술은 기타의 NT, IT 기술과 결합하여 향후 초간편, 초신속, 초정밀한 의료 진단 치료 기술의 원천 기술 확보를 가능하게 할 것으로 기대됨.

## (3) 사회·문화적 측면

- 최근 고령화 사회로 접어들면서 퇴행성 뇌질환 환자들이 급증하고 있으며, 건강한 삶의 질 향상을 통한 복지 사회를 구현하기 위해 전 세계가 치매·뇌졸중 등 뇌질환 연구와 치료제 개발에 총력을 기울이고 있음.
- 세계 인구의 평균수명 급증과 65세 이상 노령 인구가 전체 15~20 %를 차지하고 있는 등 5명중 1명이 노령인구에 해당되어 이미 국가 구성원의 고령화와 이를 고려한 국가 노동력의 효율적 운영은 앞으로 선진국의 당면 과제임. 따라서 효율적인 뇌질환 관리는 국가 경쟁력 재고에 많은 순기능을 할 것으로 기대됨.
- 미국에서는 뇌질환 환자가 400만명에 달하고 있고, 그 사망율이 심혈관 질환, 악성종양, 그리고 뇌졸중에 이어 제 4위를 점하고 있으며 이는 영국, 일본, 캐나다, 프랑스 등 선진국도 비슷한 양상을 띠고 있으며, 통계청 자료에 의하면 국내의 경우는 치매, 중풍 등 뇌질환으로 인해 부양자의 요양-보호를 받아야 하는 노인이 이미 2003년도에 65세 이상 노인의 14.8%인 62만명에 이르렀으며, 이를 요양-보호 비용으로 환산하면 3조 4천억에 이르고 있음.
- 뇌질환 환자의 경우 환자 스스로의 정상생활이 어려운 질병의 병리적 특성으로 인해 환자 본인 뿐 아니라 환자 보호자의 경제적 부담뿐 아니라 일상생활 유지에 어려움이 있음. 따라서 뇌 질환의 효과적인 진단과 치료 시스템의 개발은 국민 삶의 질 향상에 기여 하는 바가 클 것으로 기대됨.
- 21세기의 사회 문화는 나노 기술(NT), 바이오기술(BT), 정보 기술(IT), 의료기술 (MT)의 융합은

필연적이며 관련 전문 인력의 수요도 증가하고 있음. 이러한 상황에서 기술 선진국과 차별되는 새로운 융합기술의 개발은 지식 집약적 산업체제로의 재편을 꾀하고 있는 국내 산업계에 기술경쟁력을 가지게 하며 고부가 가치 산업 창출과 고용증대를 이룰 수 있을 것으로 기대됨.

### 제 3 절. 연구개발의 범위

본 연구는 뇌질환 유발물질을 측정 가능하게 하는 바이오기술과 나노기술이 융합된 양자소재를 이용한 전기적 측정시스템 기반의 나노 탐침형 뇌센서 개발 및 이를 통한 뇌질환 진단 및 치료 분야의 원천기술 확보하기 위해 자료수집부터 실험적 결과 도출 범위에서 수행하며, 구체적 연구 주제의 범위는 다음과 같다

- 1) 나노패턴 기반기술 확보
  - 나노와이어 제작
  - 제작된 구조체 확인
- 2) 생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발
  - 생체분자와 금속입자 복합체 제작
  - 생체물질/금속입자 복합체 확인
- 3) 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보
  - 뇌센서에 적합한 구조와 재료를 이용한 탐침 제작 기술 확보
  - 탐침형 센서 제작을 위한 유체 제어 기술 확보
  - MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술 확보
  - MEMS기술을 이용한 탐침형 전기화학측정 기반의 센서 제작기술 확보
- 4) 탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물 전기신호 측정 기술 개발
  - 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작
  - 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작
  - 생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발
  - 전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서로의 응용 가능성 검토

## 제 2 장 국내외 기술개발 현황

### 제1절. 국내외 관련분야의 환경변화

#### (1) 세계적 수준

- 현재 세계적으로 뇌 질환 진단 및 치료를 위한 연구는 크게 뇌의 특성을 연구하는 뇌 과학 분야와 뇌의 질환을 연구하는 뇌 의학 분야로 나뉘어져 있음. 이러한 연구는 21세기 급속한 고령화와 더불어 부각된 뇌질환에 대한 효과적인 진단과 치료 기술의 개발 과 맞물려 세계유수의 연구 그룹과 글로벌 기업의 연구 주체가 되고 있음.
- 하지만 질병의 작용기전에 대한 연구와 이에 대한 치료는 나름의 성과를 얻고 있으나 뇌의 생리 화학적, 전기 생리학적 변화를 실시간으로 측정 할 수 있는 방법에 대한 해결책은 기존의 뇌 활성 연구 방법(Function MRI, MEG) 등으로 한계가 있음.
- 최근 BT-NT-IT 분야의 신기술이 의학 분야와 접목함으로써 신개념의 질병 원인 규명 및 진단·치료법 개발을 위한 노력이 뇌 연구 이외의 다양한 분야에서 진행되고 있으며 기술적 성숙 과정에 이르고 있음.
- 따라서 본 연구진이 제안하는 나노탐침(PPD, Probe-Pin Device)를 이용한 뇌 질환을 실시간으로 진단하는 기술은 현재 개발되지 못한 신기술로서 뇌의 미세한 움직임에 대한 정확한 정보를 제공하고 이를 제어하는 뇌질환 진단 및 치료기술에 있어 핵심 원천 기술을 제공할 것으로 기대됨.

#### (2) 국내수준

- 국내의 뇌 질환과 관련된 연구는 주로 대학과 병원을 중심으로 이루어지고 있음. 서울대 의대 신경 과학 연구소는 파킨슨병의 치료를 위한 세포 이식술을 개발 하고 있으며, 2003년 10월 발족한 '뇌 기능 활용 및 뇌 질환 치료 기술 개발 연구 사업단도 뇌질환의 원인 규명 및 치료책 개발을 위한 연구를 진행하고 있음.
- 하지만 이는 모두 병인과 관련된 표적 단백질의 구조를 밝혀내고 이를 저지하는 치료물질을 만들어 임상실험에 적용하는 방법으로 접근하고 있어 뇌 질환의 조기 진단 방법이나 산업적으로 응용이 가능한 치료 장비 개발에 대한 융합적 연구는 아직 미흡한 실정이며, 본연구진이 제안하는 탐침을 이용하여 병인의 진단과 치료에 적용하는 통합시스템은 시도된 적 없음.

### 제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과

#### 제1절. 연구범위 및 연구수행 방법

연구범위	연구수행방법 (이론적·실험적 접근방법)	구체적인 내용
기반기술 확보	나노패턴 기반기술 확보	-나노와이어, 나노간극 제작 -제작된 구조체 확인 (200 nm 이하). -균일한 구조체 형태 수율 획득
	생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발	-생체분자와 금속입자 복합체 제작 -생체물질/금속입자 복합체 확인
	생체친화성 탐침 제작기술 확보	-뇌센서에 적합한 구조와 재료를 이용한 탐침 제작 기술 확보
	탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보	- 탐침형 센서 제작을 위한 유체제어 기술 확보 - MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술 확보 - MEMS기술을 이용한 전기화학측정 기반의 탐침형 센서 제작기술 확보
	침과 센서의 하이브리드 접합 기술 개발	- 탐침 특성평가 - 하이브리드 접합 및 패키지 공정 개발
	생체분자 박막 나노소자 제작 및 미세 전기적 신호 검출 기술 확보	-구성된 복합구조체를 확인 -구성된 복합구조체를 이용한 전기적 신호 검출여부
	나노패턴과 생체분자를 이용한 전기신호 측정	-생물분자 반응을 전기적으로 측정
기반기술 적용	탐침형 뇌센서 플랫폼 구성	- 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 - 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작
	생물분자 반응에 대한 전기신호 측정 기술 개발	- 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼의 생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발
	생물분자에 대한 전기화학적 신호 측정 기술 개발	- 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼의 생체분자에 대한 전기화학적 신호 측정 시스템 개발
	전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서의 응용 가능성 검토	- 개발된 탐침형 뇌센서의 성능과 전기적 측정시스템의 검출능 검토

## 제2절. 연구결과

연구내용	연구결과
<p>나노패턴 기반기술 확보</p>	<p>본 연구과제의 궁극적인 탐침형 뇌센서를 개발하기 위해서 본 연구진은 두가지 방향으로 연구를 진행하고자 하였다. 하나는 실리콘 나노와이어를 기반으로 하는 뇌센서를 개발하는 것이고 다른 하나는 전기화학적 측정기술을 기반으로 하는 뇌센서를 개발하고자 하는 것이다. 그 모식도는 아래와 같다.</p> <div data-bbox="513 616 1284 1108" data-label="Diagram"> </div> <p>그림 1. 실리콘 나노와이어 기반 뇌센서 모식도</p> <div data-bbox="497 1176 1300 1937" data-label="Figure"> </div> <p>그림 2. 전기화학적 측정기술 기반 뇌센서 모식도</p>

[실리콘 나노와이어 기반의 뇌센서를 위한 나노패턴 제작]

Silicon On Insulator (SOI) 기판을 기반으로 electron-beam lithography 기법과 photo lithography 기법을 이용하여 와이어 형태의 나노패턴을 제작하는 기술을 확보하였다. 아래는 이에 따른 CAD 모식도 및 공정의 모식도이다.

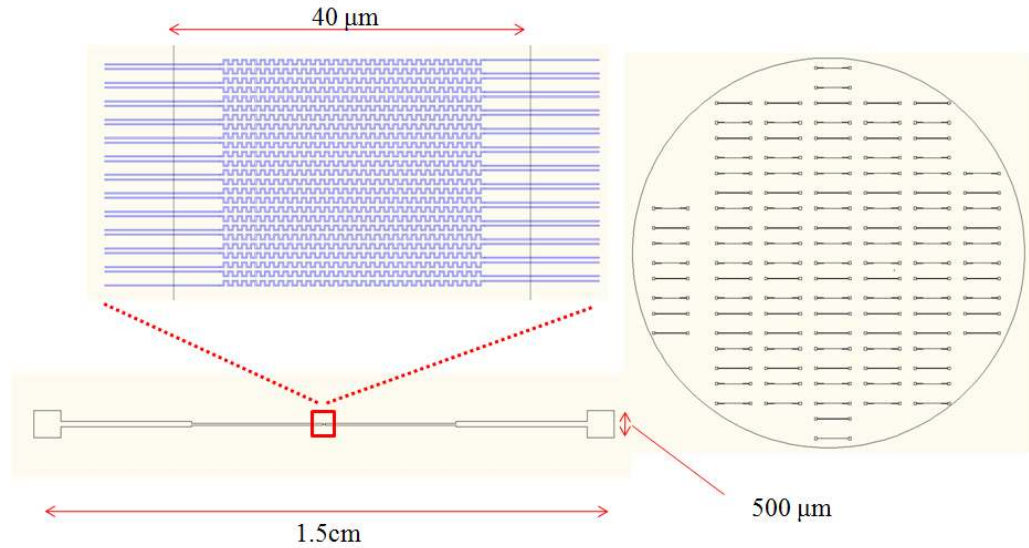


그림 3. 나노 패턴 제작의 CAD 모식도

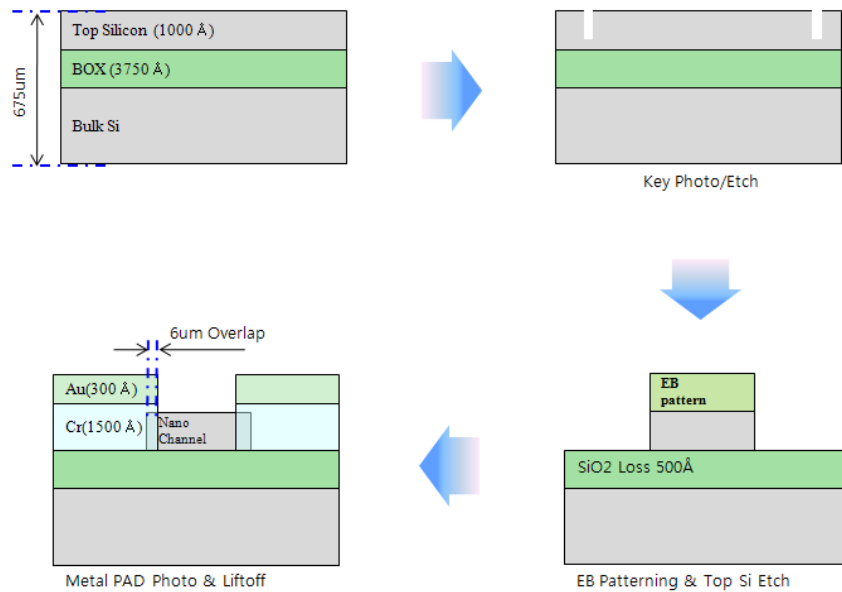


그림 4. 나노패턴 제작의 공정모식도

위 그림과 같이, e-beam lithography 기법을 이용하여 너비, 높이 ~100 nm, 길이 ~40 μm의 격인 연결선 형태의 나노와이어를 제작한 후 photolithography 기법을 이용하여 양전극을 제작하여 FET(Field effect Transistor) 기반의 전극 소자를 제작하였다. 아래 그림 5는, 공정을 통해 제작된 각각의 금속의 나노와이어 및 전극을 보여주는 SEM 사진이다.



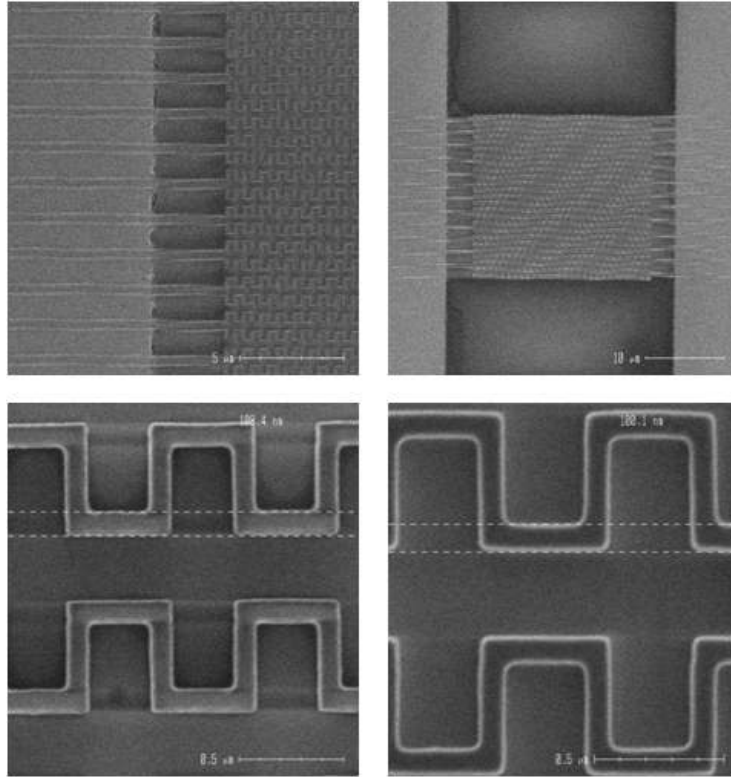


그림. 5 실리콘 나노와이어 패턴의 SEM 이미지

제작한 실리콘 나노와이어의 FET 특성을 반도체 측정장비 Agilent B1500A를 이용하여 측정하였다. 아래 그림 6과 같이 제작된 나노와이어는 실리콘으로 이루어진 반도체 나노와이어로서 Gate로 주입되는 전압의 변화에 따라 반도체로 이루어진 나노와이어상에서 전류의 흐름이 가능하게 하는 hole/electron 채널이 확장/축소되어 전도성의 차이를 나타내는 특성을 확인 할 수 있었다. 그림 6 A에서도 볼 수 있듯이, source와 drain 사이의 전압을 높여줄 수록, 흐르는 전류의 양은 작아짐을 알 수 있다. 또한, 그림 6 B에서는 Source와 Drain 사이의 전극을 조절하는 Gate 전극을 높여줄 수록, source-drain 사이의 전류는 높아짐을 알 수 있다.

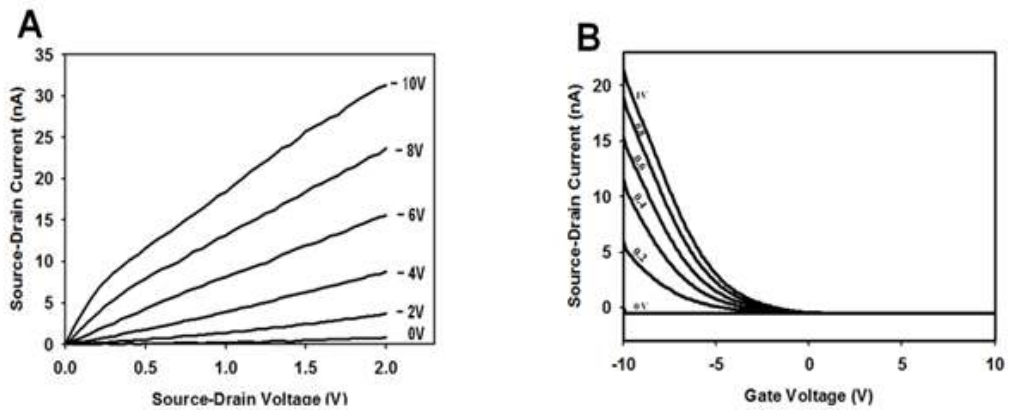


그림 6. 실리콘 나노와이어의 전기적 특성 평가

[전기화학적 측정기술 기반의 뇌센서를 위한 나노패턴 제작]

본 연구진은, 전기화학기법을 기반으로 금속 이온과 계면 활성제를 이용하여 기판위에 3차원의 금속 나노 패턴을 제작하는 기법을 확보하였다. 아래는 이에 따른 공정의 모식도이다.

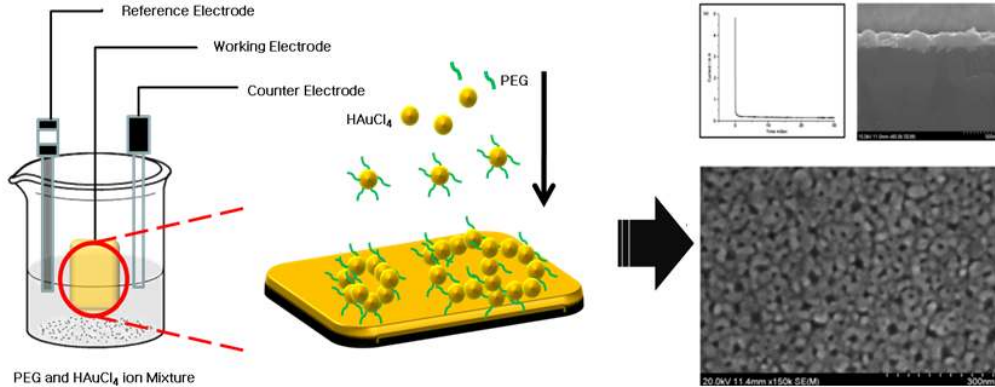


그림 5. 나노 패턴 제작의 모식도

위 그림과 같이, 계면 활성제를 이용하여, 금속 이온의 표면을 활성화 시킨 후 전기화학적으로 금속 이온과 반대되는 전압을 주었을 경우, 금 이온은 그 전압에 이끌려 기판위에 고정화 되는 현상을 기반으로 하였다. 위 공정은 30초 미만의 패턴 제작 시간이 걸리며, 소면적에서부터 대면적까지 구분 없이 제작 가능하며, 매우 쉬운 공정 과정을 지니고 있는 나노 패턴 제작 기술이다. 위 공정과 같이, 계면 활성제를 이용하여 금속 이온을 활성화 시킬 경우, 계면 활성제의 종류, 양에 따라, 다양한 형태의 나노 패턴의 제작이 가능하다.

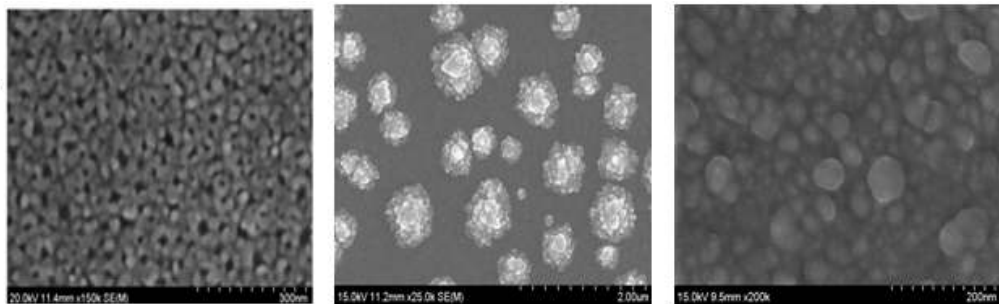


그림 6. 다양한 형태의 나노 패턴

생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발

본 연구진은, 생체분자/금속입자 하이브리드 소재를 제작하기 위하여 (CdSe/ZnS) Core/Shell 형태로 이루어진 Quantum Dot (QD:양자점)과 일반 IgG항체를 결합하였다. 본 연구를 위하여, TOPO/TOP로 둘러싸여, Toluene에 녹아 있는 CdSe/ZnS 양자점의 표면을 개질하여 수용액에 용해가 가능한 형태로 만들었다.

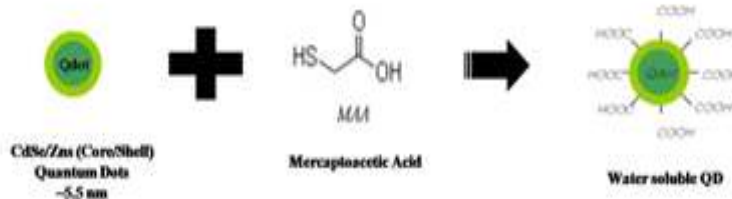


그림 7. Quantum Dot의 표면개질

위 그림 7과 같이 mercaptopropionic acid를 이용하여 CdSe/ZnS 양자점의 표면을 개질하여, Carboxyl 그룹을 보유한 수용성 CdSe/ZnS 양자점을 제작하였고, 이를 IgG 항체를 결합하기 위하여, Carboxyl 그룹이 형성된 CdSe/ZnS 양자점에 EDC와 NHS를 각각 첨가한 후, IgG 항체를 넣고 어두운 상태로 반응시킨다. 결합시 일어나는 화학반응식은 아래 그림 8에 도식하였다.

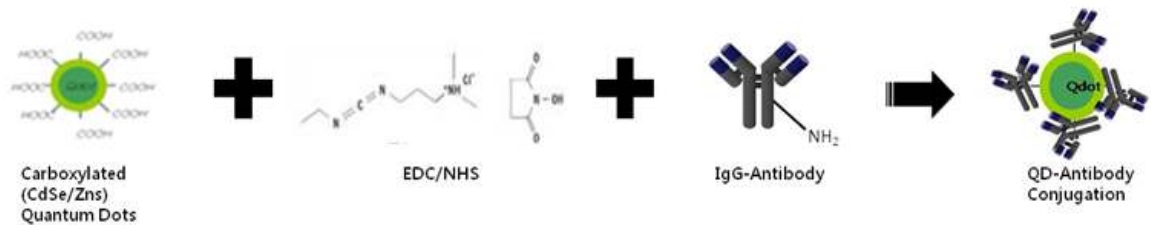


그림 8. (CdSe/Zns) Quantum Dots-Antibody 결합 반응식

Cross-linking reagent인 EDC/NHS를 이용하여, IgG의 amine group과 양자점의 표면에 형성된 carboxyl group을 화학반응시켜, CdSe/Zns 양자점과 IgG가 결합된 복합체를 얻은 후, 이를 확인하기 위하여, 금 표면에 IgG 항체와 특이적으로 결합하는 Protein A로 처리된 금 기관에 반응을 시킨 후 이를 아래 그림 9와 같이 현광 현미경과 발광 스펙트럼을 통하여 확인하였다.

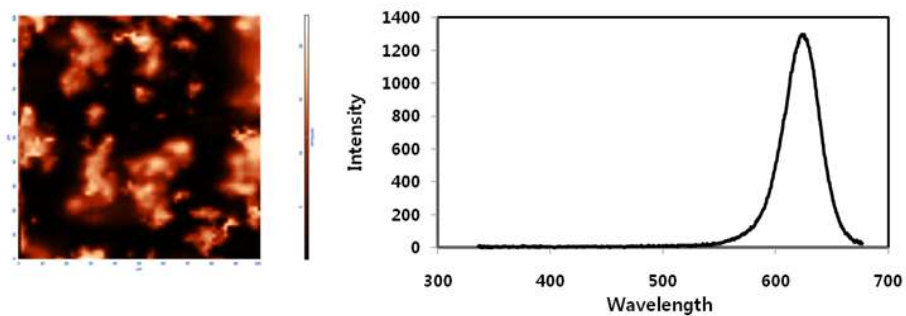


그림 9. 고정화된 (CdSe/Zns)양자점과 IgG 항체 복합체의 형광 확인

Carboxylated CdSe/Zns Quantum Dots과 IgG 의 amine group이 결합된 후, 측정과장 스캔을 해 본 결과, 550 nm~ 650 nm의 넓은 파장의 형광을 확인 할 수 있었고, 이를 통해 CdSe/Zns 양자점과 IgG가 잘 결합되었음을 확인할 수 있었다. 본 연구진은 기존 형광물질의 단점인 Photobleaching을 극복이 가능한 Quantum dot과 IgG 항체가 결합된 물질을 제작하였고, 제작된 결합체는 Quantum dot을 기반으로 함으로, 기존 형광물질에 비해 Absorption 범위가 넓고, emission band는 좁고 대칭성으로 나타나고 밝은 형광 emission, 뛰어난 photostability을 보유하게 되었다.

또한, 본 연구진은 앞서 그림 7에서와 같이 CdSe/ZnS 양자점의 표면을 개질을 통해 제작한 Carboxyl 그룹을 보유한 수용성 CdSe/ZnS 양자점과 전도성 고분자의 결합이 이루어진 새로운 하이브리드 소재를 개발하였다.

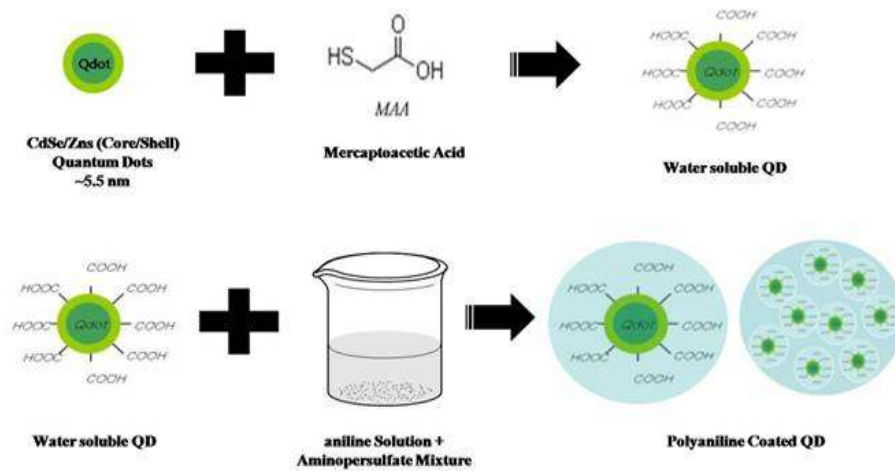


그림 10. (CdSe/Zns)양자점과 전도성 고분자의 결합 반응식

위 그림 10과 같이 CdSe/ZnS 양자점의 표면 Carboxyl 그룹과 aniline 용액의 산화 반응과 aniline의 polymerization을 이용하여, CdSe/ZnS 양자점의 표면에 생체 친화적이며, 수용성인 전도성 고분자 PANI 막을 생성하였다.

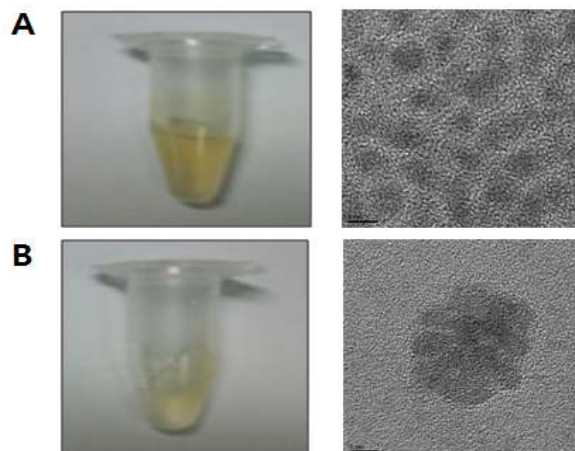


그림 11. (A) Carboxyl장기의 수용성 (CdSe/Zns)양자점과 TEM 이미지, (B) (CdSe/Zns)양자점과 PANI 복합체와 TEM 이미지

위 그림 11과 같이 전도성 고분자인 PANI로 (CdSe/Zns)양자점에 표면막을 생성하게 됨에 따라 변화된 수용액의 색깔을 확인 할수 있었고, TEM 이미지를 통하여, 응집된 모양의 파티클을 확인 할수 있었다.

또한, CdSe/Zns 양자점에 생성된 전도성 고분자 PANI 표면막은 그 자체의 특성상 녹색 형광 빛을 발하는 바, 본 물질은 CdSe/Zns 양자점의 형광 빛과 PANI 표면막의 형광 빛의 두 가지 파장의 형광을 발하는 새로운 특성을 가지게 되었다.

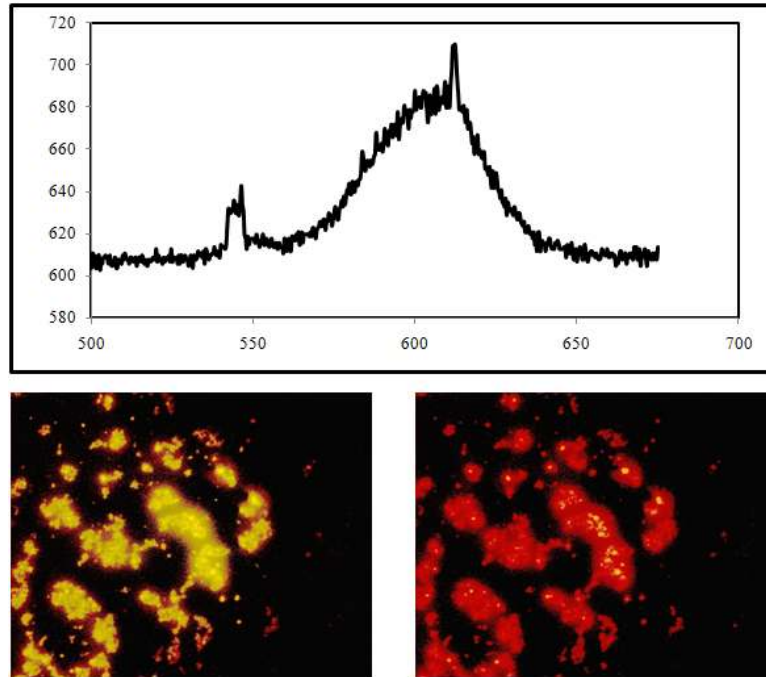
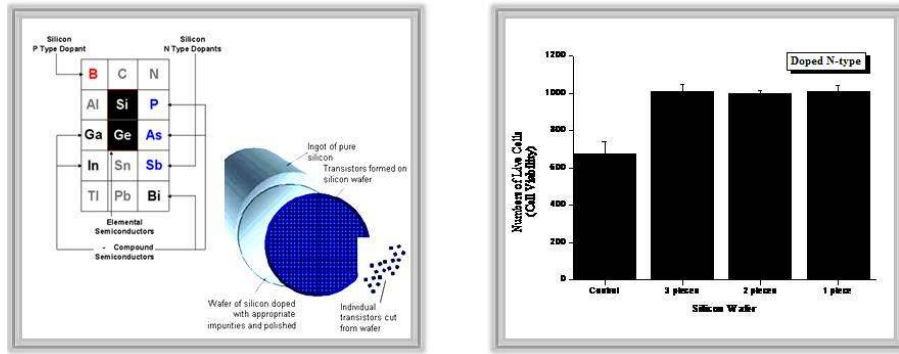


그림 12. 새로운 CdSe/Zns 양자점과 PANI 하이브리드 복합체의 형광 파장

위 그림 12과 같이 새롭게 개발된 CdSe/Zns 양자점과 PANI 하이브리드 복합체는 520 nm 영역에서 PANI의 형광파장을 620 nm 영역에서는 CdSe/Zns 양자점의 형광파장을 확인 할수 있었고, 그에 따라 녹색과 빨간색의 형광도 확인 할 수 있었다. 이는, 현재까지 알려진 바 없는 새로운 특성의 하이브리드 소재로서, 양자점의 장점에 전도성 고분자의 장점이 합쳐질 수 있는바, 여러 분야에서 새롭게 응용이 가능할 것으로 예상되어진다.

생체 친화성  
나노소재  
확보

생체 친화적인 전기적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 개발을 위하여, 기본적으로 SOI (Silicon on insulator) 기판이 선택되었다. 1세부에 따르면 도핑되지 않은 N타입 실리콘 웨이퍼의 생체 친화성 조사를 위해 세포 생존율을 실험하였다. 농도에 따른 cell apoptosis를 관찰하기 위해 96 well culture dish에 neural stem cell( $5 \times 10^5$ )을 넣어 1일 배양한 후 위 농도에 따라 drug 처리를 한 결과는 그림 13와 같다.



## APOPTOSIS

그림 13. 농도에 따른 cell apoptosis  
(제 1세부 과제 실험자료)

실리콘 웨이퍼를 1조각, 2조각, 3조각을 처리한 결과를 살펴보면, 실리콘 웨이퍼를 처리한 그룹들이 대조군보다 14% 세포생존율이 높아진 것이 관찰 되었다. 오히려 세포 생존율이 향상되는 것이 관찰되었다. (제 1세부 과제에서 수행)

이와 같은 결과로 SOI (Silicon on insulator) 기판을 베이스로 만들어진 탐침 제작은 생체 친화성을 가지고 있다는 것이 입증되었다.

### [탐침형 센서 제작을 위한 유체제어 기술]

MEMS 공정을 이용한 미세유체제어 시스템은 바이오센서 및 랩온어칩 등에서 널리 사용되고 있다. 미세유체제어 시스템은 photolithography를 이용하여 생성되는 미세유체 채널을 이용하여 원하는 위치에 유체를 흘려줄 수 있다. 일반적인 미세유체채널의 경우 아래 그림 14과 같은 공정을 통하여 형성된다. 실리콘 기판 위에 형성하고자 하는 채널의 높이를 가지도록 PR(SU-8)을 spin coating한다. 그 후, photolithography를 이용하여 원하는 너비와 모양을 가지도록 패터닝하여 몰드를 제작한다. 제작된 몰드위에 PDMS를 부은 후, curing한다. PDMS를 몰드에서 벗겨내어 유리기판 위에 bonding하고 inlet과 outlet을 뚫어주게 되면 유체가 흐를 수 있는 채널이 형성되게 된다.

탐침형 센서  
제작을 위한  
MEMS  
공정기술 및  
하이브리드  
접합 기술  
개발

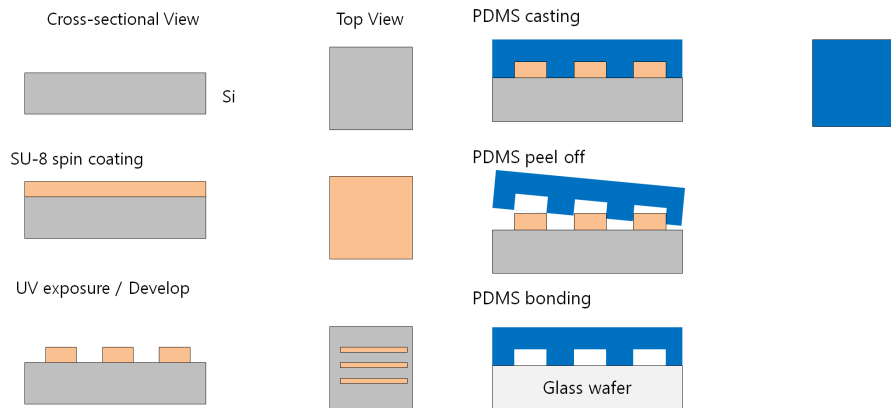


그림 14. 미세유체채널을 형성하는 공정

아래 그림 15은 위와 같은 과정으로 제작된 너비 100 $\mu\text{m}$ , 높이 45 $\mu\text{m}$ 의 microchannel에 유체가 흘러가는 과정이다. DI water로 가득찬 channel의 inlet쪽에 붉은색 dye를 섞어주게 되면 inlet 부분에서 outlet부분으로 유체가 이동하면서 채널 안의 용액의 색이 점점 변하는 것을 확인 할 수 있다.

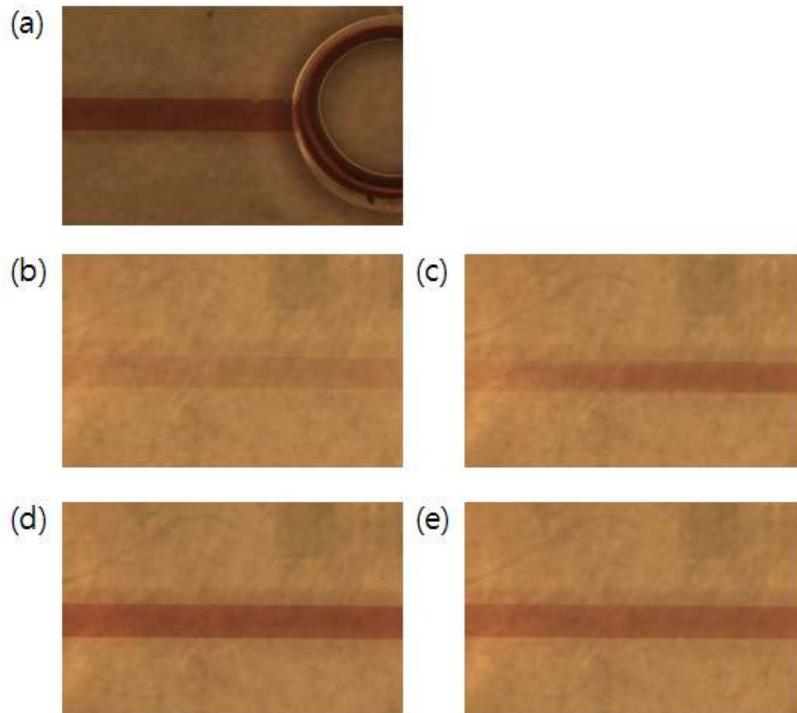
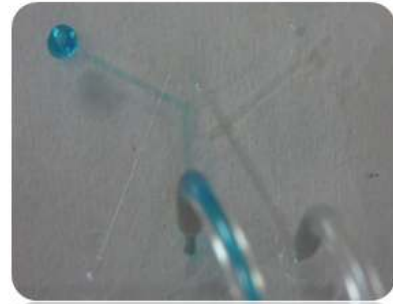
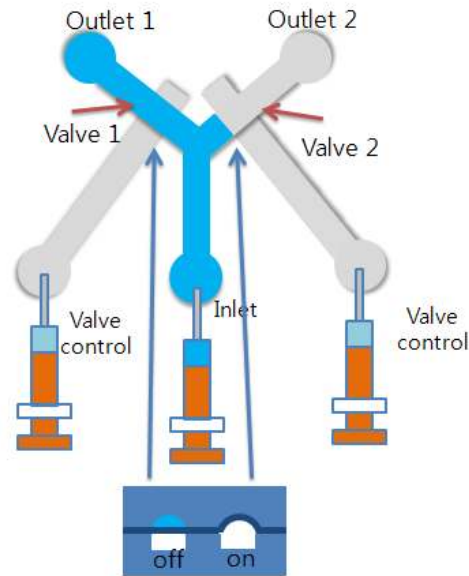


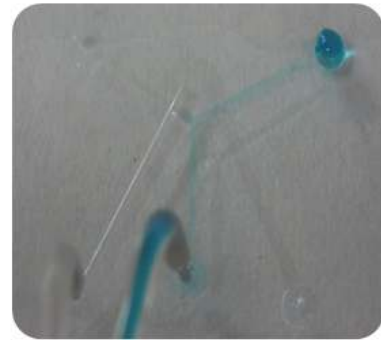
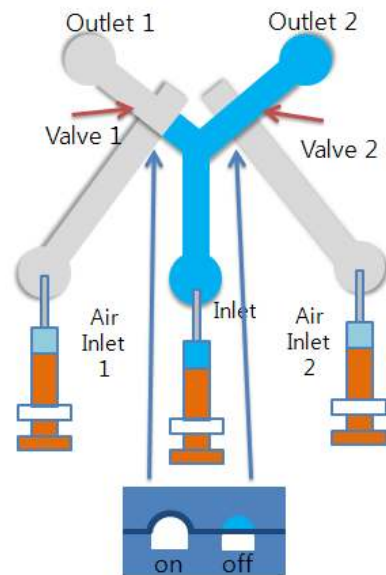
그림 15. microchannel에서 유체의 흐름

앞서 언급된 microfluidic system에서 유체의 흐름 및 channel을 따라 움직이는 세포 또는 microbead 등의 움직임을 제어 하기 위하여 microvalve시스템이 사용된다.

또한 밸브를 이용하여 유체의 흐름은 제어가 가능하며 외부에서 가해주는 압력에 의해서 밸브는 on/off가능하다. 아래 나타낸 그림은 미세유체 채널과 밸브를 제작한 후 밸브를 on/off함에 따라 유체의 흐름이 제어되는 모식도 및 실험적 결과이다.



The left air valve(valve1) open  
The right air valve(valve2) close



The left air valve(valve1) close  
The right air valve(valve2) open

그림 16. 밸브를 이용한 미세유체 흐름 제어 결과

[MEMS을 이용한 탐침형 뇌센서 제작기술 확보]

1. MEMS을 이용한 실리콘 나노와이어 기반의 뇌센서 제작기술 확보

SOI웨이퍼는 실리콘 기판과 트랜지스터 사이에 인위적으로 절연층을 형성시켜 형성된 고순도 실리콘층의 효율과 특성을 향상시켜 초미세 회로 가공을 가능하게 하는 신재료다. 또한, SOI 소자의 장점으로는 저전압으로도 고감도의 민감성으로 제공하고 발열이 적어 소비 전력 등에 있어 향상을 가져올 수 있다는 장점이 있다. 실리콘 나노와이어를 이용한 탐침형 뇌센서를 제작하기 위한 CAD 모식도는 그림 17와 같다.



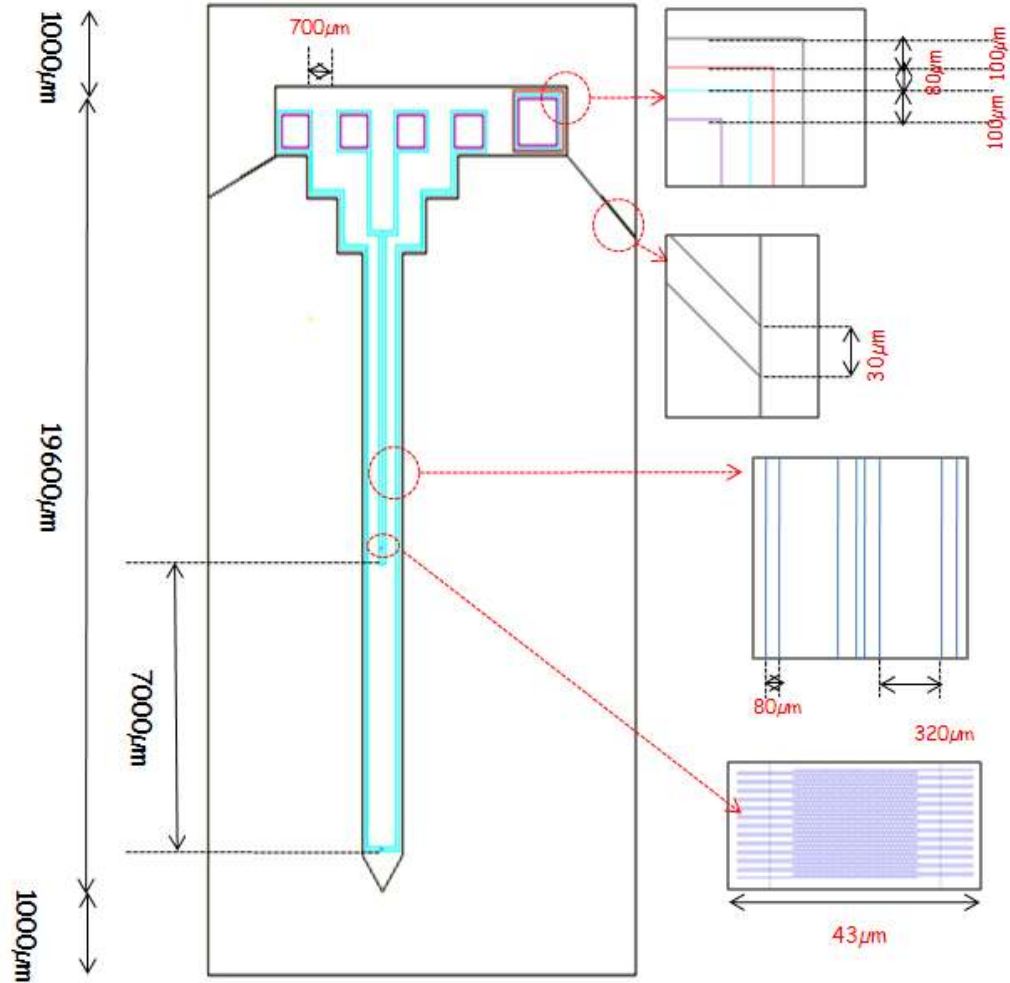


그림 17. 실리콘 나노와이어를 이용한 탐침형 뇌센서를 제작하기 위한 CAD 모식도

또한 위의 탐침형 뇌센서를 제작하기 위한 MEMS 공정은 그림 18과 같다. 먼저 EB nanolithography를 이용하여 SOI 기판위에 나노와이어를 패터닝한다. 이 때 본 연구에서는 하나의 탐침위에 두 개의 실리콘 나노와이어를 패터닝한다. 하나는 기준이 되는 나노와이어이며 다른 하나는 신경전달물질을 측정하기 위한 working 나노와이어이다. 여기서 게이트 전극을 제작하기 위해서 아래 그림 18의 (3)의 그림과 같이  $\text{SiO}_2$  층을 wet etching을 한다. 그 후 photolithography를 이용하여 metal 전극을 증착한다. metal 전극으로는 Au/Cr을 사용할 것이며 각각 150nm/20nm의 두께로 증착을 한다. 다음 단계로는 탐침상의 매우 밀접하게 근접해 있는 전극에 의한 노이즈 발생을 최소화하기 위해서 silicon oxide를 이용하여 passivation 공정을 거친다. MEMS기술을 이용하여 위의 모든 공정이 마무리 되면 소스-드레인 그리고 게이트로 사용하는 전극의 패드만 열어주어 탐침형 뇌센서를 제작하기 위한 기본 공정을 마무리 한다.

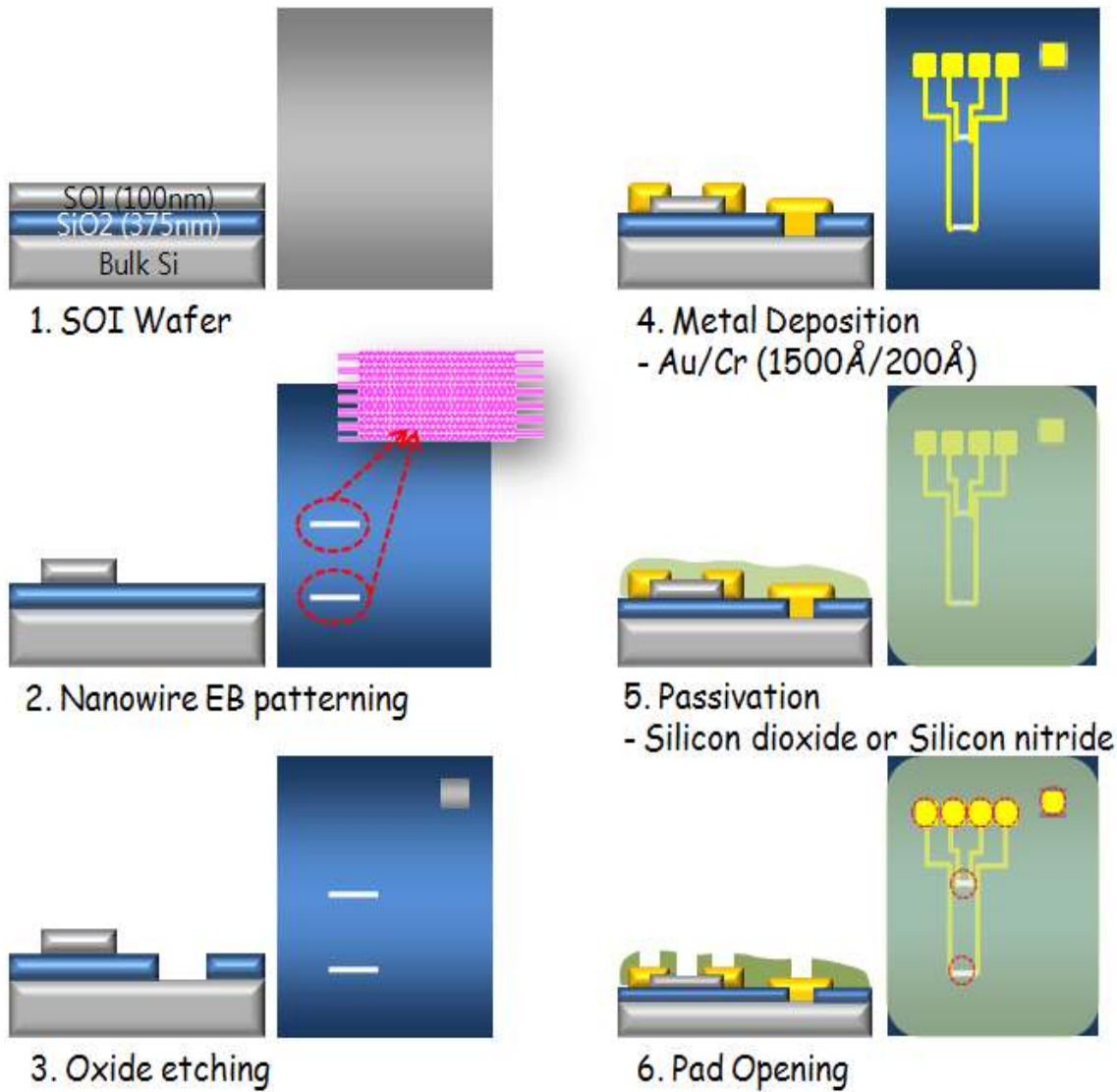


그림 18. 탐침형 뇌센서를 제작하기 위한 MEMS 공정

위 공정이 완료된 후 탐침형태의 센서를 제작하기 위한 공정을 Deep RIE 공정을 이용하여 간략한 제작 과정은 아래 그림 19과 같다. 우선 양면에 산화막이 형성되어 있는 웨이퍼 윗면에 photolithography를 이용하여 PR을 patterning하고 BOE용액을 이용하여 산화막을 wet etching한 후, 웨이퍼 위에 형성된 PR과 산화막을 마스크로 이용하여 Deep RIE etching을 이용하여 실리콘을 관통하게 되면 외부 frame 부분에 4개의 slender bridge로 고정되어 있는 탐침이 제작되게 된다. 웨이퍼에 고정되어 있는 탐침은 slender bridge의 너비가 매우 얇으므로 손쉽게 떼어내어 사용 가능하다.

Cross-sectional View



Top View



Oxide patterning (wet etching)



Si deep RIE



그림 19. Deep RIE 공정을 이용한 Si probe 제작공정 모식도

위에서 설명한 MEMS 공정에 따라서 제작된 실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 뇌센서의 사진과 탐침형 뇌센서 상에 형성된 실리콘 나노와이어의 SEM 사진을 아래에 나타내었다. 또한 제작된 탐침형 실리콘 나노와이어의 전기적 특성을 반도체 측정장비 Agilent B1500A를 이용하여 측정하였다.



그림 20. 반도체 측정장비(Agilent B1500A)

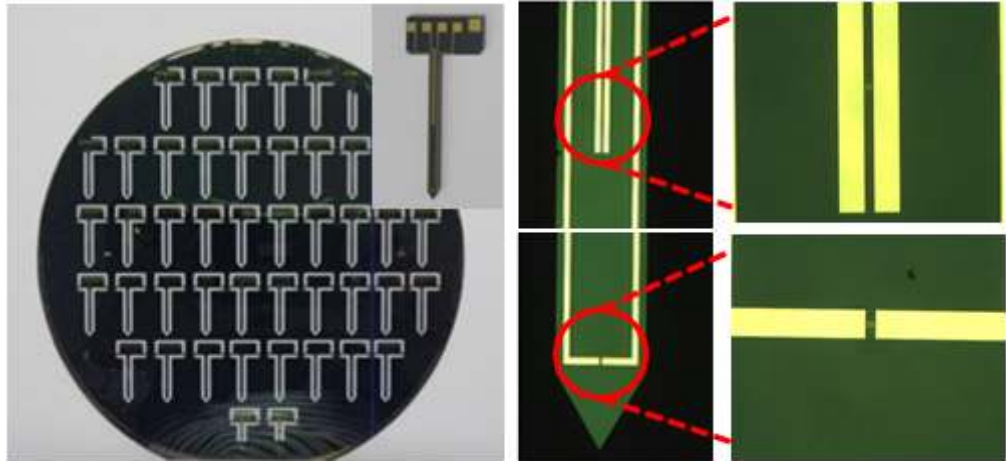


그림 21. 실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 뇌센서

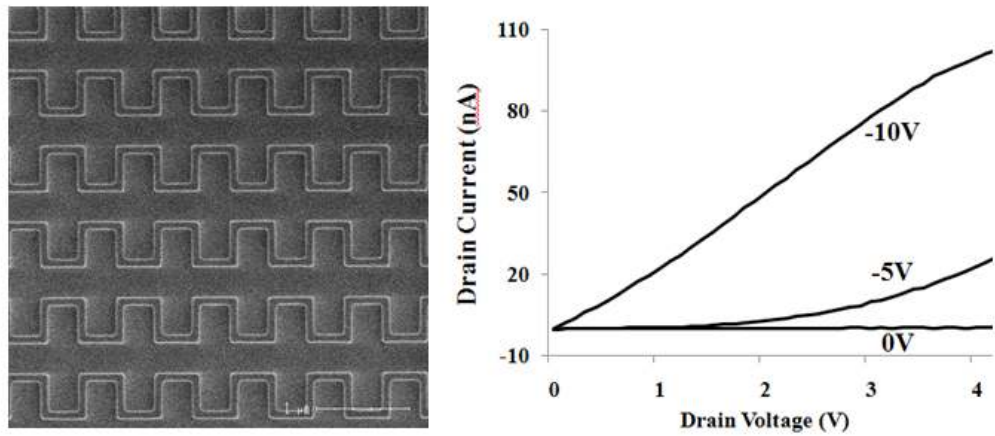


그림 22. 실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 센서의 나노와이어 SEM 사진과 전기적 특성

## 2. 하이브리드 접합기술 확보

제작된 탐침이 뇌 안에 삽입되게 되면 탐침에서 검출된 전기적 신호를 외부의 read out 회로 또는 시스템까지 연결해주기 위한 interconnection이 필요하게 된다. 이와 같은 interconnection의 경우 얇은 실리콘 리본을 이용하는 방법들이 발표되어 왔으나, 실리콘 리본의 경우 기계적 안정성이 떨어져 쉽게 부러지는 단점이 있다. 이와 같은 문제점을 피하기 위한 방법 중 가장 손쉬운 방법은 PCB를 이용하여 탐침과 외부 회로를 연결하는 것이다. PCB의 경우 매우 유연하여 변형에 안정적이며 손쉽게 제작이 가능하여 전자제품에 널리 사용되고 있다. PCB의 경우 앞면과 뒷면 사이의 전극 연결 등도 용이하기 때문에 interconnection으로 사용하기에 매우 적합하다고 볼 수 있다. 제작된 PCB와 나노와이어를 하이브리드의 사진과 전기적 특성은 아래에 나타내었으며 탐침형 뇌센서에 충분히 적용할 수 있으리라 사료된다.

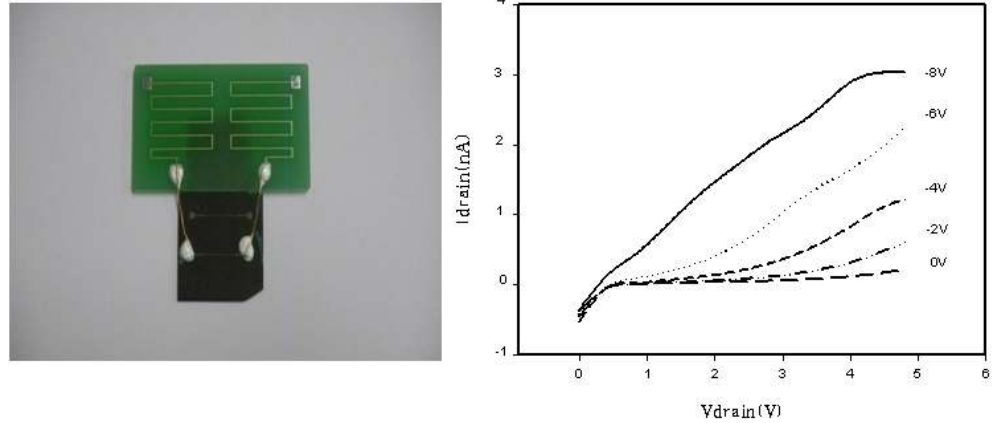


그림 23. 실리콘 나노와이어와 PCB 하이브리드 접합

### 3. MEMS을 이용한 전기화학적 탐침형 뇌센서 제작기술 확보

일반적으로 신경전달물질인 도파민은 말단에 있는 -OH기가 전달되는 특정 전압에 따라 산화 환원 반응을 거치기 때문에 전기화학적 방식을 이용하여 측정할 수 있게 된다. 하지만 단순한 2차원 구조의 기관일 경우 이 반응은 도파민의 방향성에 의해 한정되어지지만, 3차원 구조의 나노 패턴을 이용하게 된다면, 전류는 3차원 구조의 나노 패턴을 통하여, 도파민의 방향성과 상관없이 직접으로 산화 환원 반응이 일어나는 -OH기에 도달 할 수 있기 때문에, 기존의 1차원, 2차원 구조보다 뛰어난 효과를 얻게 된다. 산화 환원 반응에 대한 모식도는 그림 24와 같다.

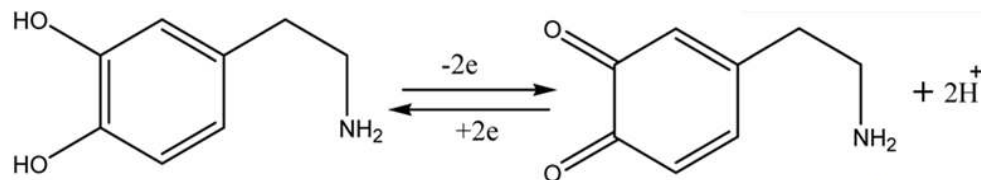


그림 24. 도파민의 산화 환원 반응 모식도

본 연구진은 도파민의 특정 전위에서 산화 환원 반응을 기반으로 하는 탐침형 뇌센서를 개발하기 위해서 아래의 그림과 같은 형태로 MEMS기술을 이용하여 탐침 상에 working electrode, counter electrode, reference electrode를 동시에 제작하고자 하며 일차적인 단계에서 기준전극을 제외한 나머지 두 전극을 탐침상에 제작하였다. 아래의 그림은 탐침형 전기화학센서의 모식도이며 좌편은 6인치 wafer상에 제작될 센서의 개략도이다.

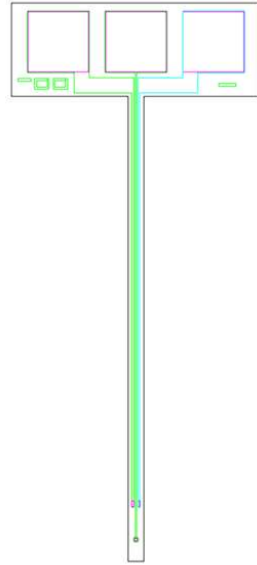
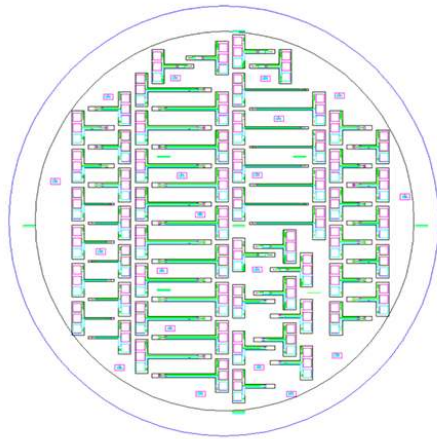


그림 25. 전기화학 뇌센서의 개략도

본 연구진은 위와 같은 형태의 전기화학측정기술 기반의 뇌센서를 제작하기 위해서 그림 26에 제시된 MEMS 공정으로 탐침형 센서를 제작하였다.

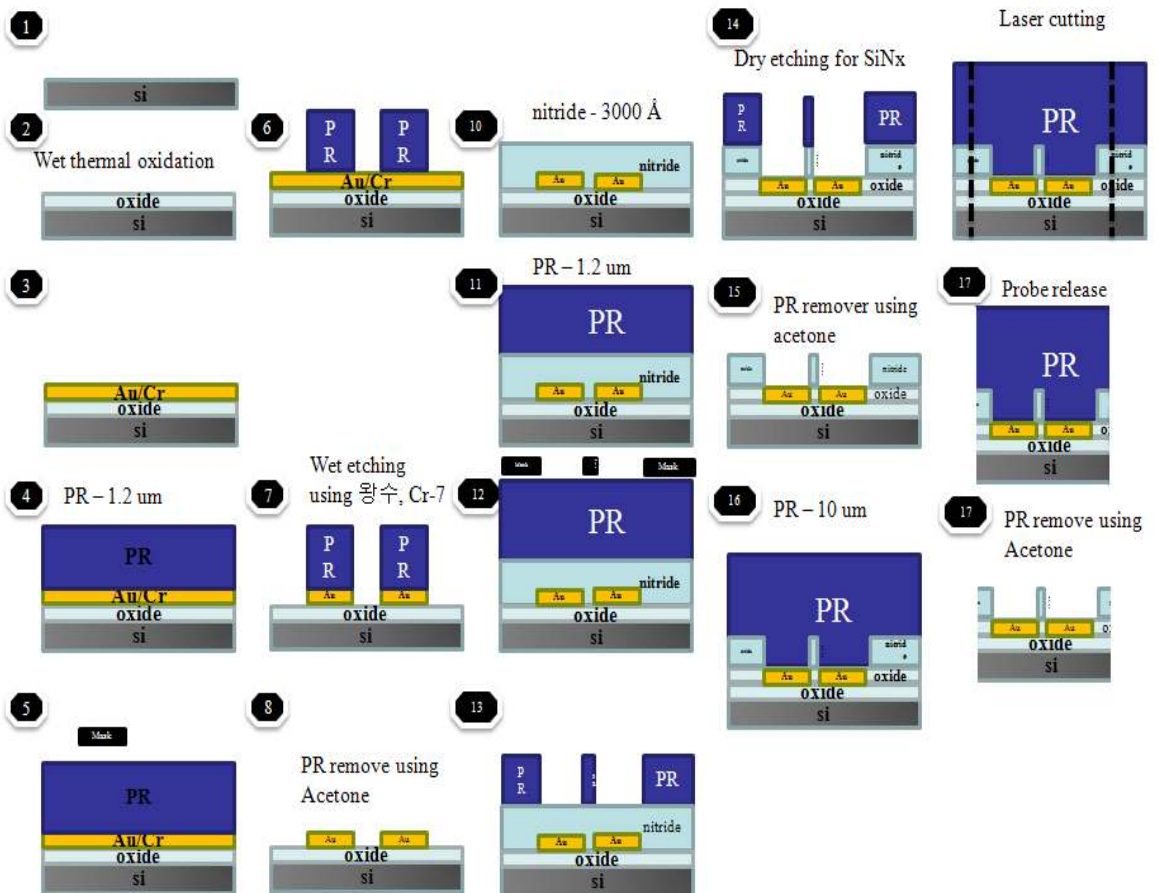


그림 26. 전기화학적 측정기술 기반의 탐침형 뇌센서 제작을 위한 MEMS 공정도

그림 27.에는 제작된 전기화학적 측정기술 기반의 탐침형 뇌센서의 사진을 나타내었다. 본 연구진은 연구과제의 3 차년도에서 제작된 센서의 array 형태의 working electrode에 3 차원구조의 나노구조체를 형성하여 신경전달물질 중에 하나인 도파민을 정량적으로 측정하였다.



그림 27. MEMS을 이용하여 제작된 전기화학적 탐침형 뇌센서의 사진

[신경전달물질인 dopamine 측정]

본 연구진은 우울증의 근원으로 생각되어지는 그림 27과 같은 Dopamine을 실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 뇌센서를 이용하여 측정하였다. 도파민은 운동능력을 제어하는 신경돌기 덩어리인 뇌의 기저핵(基底核) 부위에 분포하는 신경전달물질로서, 주로 신경에 가해지는 충격의 전달을 억제하는 신호를 기저핵에 보내는 역할을 한다. 이러한 역할을 하는 도파민이 부족할 경우 운동기능을 조절하지 못하는 파킨슨병에 걸리게 된다는 사실이 알려져 있다. 우울증 환자의 경우 사람이나 기분에 따라 차이가 있지만 약 30~40pg/ml의 도파민을, 일반인의 경우 70~100pg/ml의 도파민이 있다. 이와 연관되어 Dopamine 활성도가 우울증에서는 감소하고 조증에서는 증가함이 밝혀져있다.

실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 뇌센서를 이용한 생체분자 정량적 측정

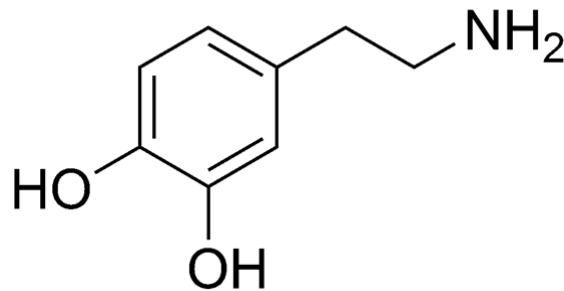


그림 27. Dopamine의 구조식

아래 그림 28는 Dopamine항원의 농도 변화에 따라서 제작된 패턴의 성능을 확인한 결과이다.

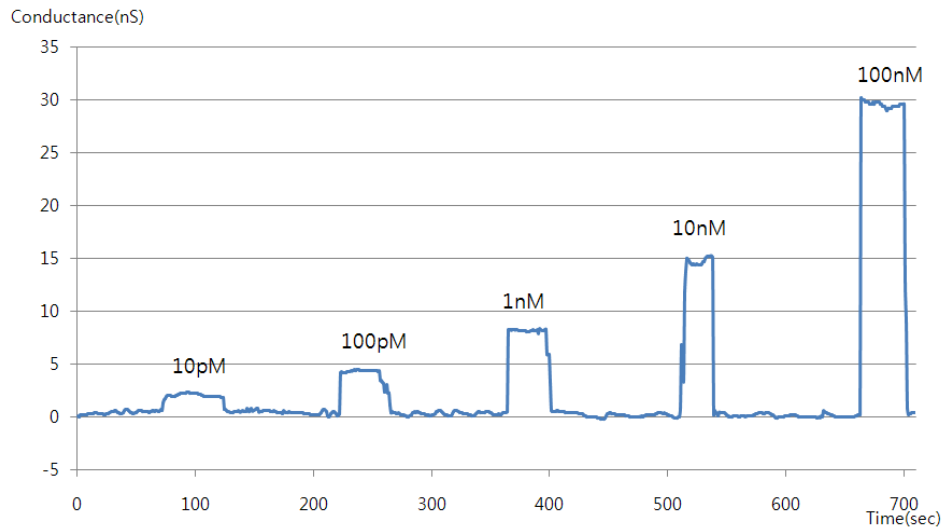


그림 28. Dopamine항원의 농도 변화에 따른 실리콘 나노와이어의 전도도 변화

본 연구진은 pI값  $\sim 9.22$ 인 Dopamine을 pH 7.4에 희석하여 (+)charge를 띤 Dopamine이 반응함에 따라 실리콘 나노와이어의 채널을 통해 흐르는 전기전도도가 증가하게 되어지는 것을 확인하였고, Dopamine의 농도가 높아짐에 따라 변화하는 전기전도도의 양이 증가함을 확인할수 있었다.

그림 29는 그림 28의 결과를 토대로 Dopamine항원의 농도 변화에 따른 실리콘 나노와이어의 전도도 선형성 확인을 한 결과이다.

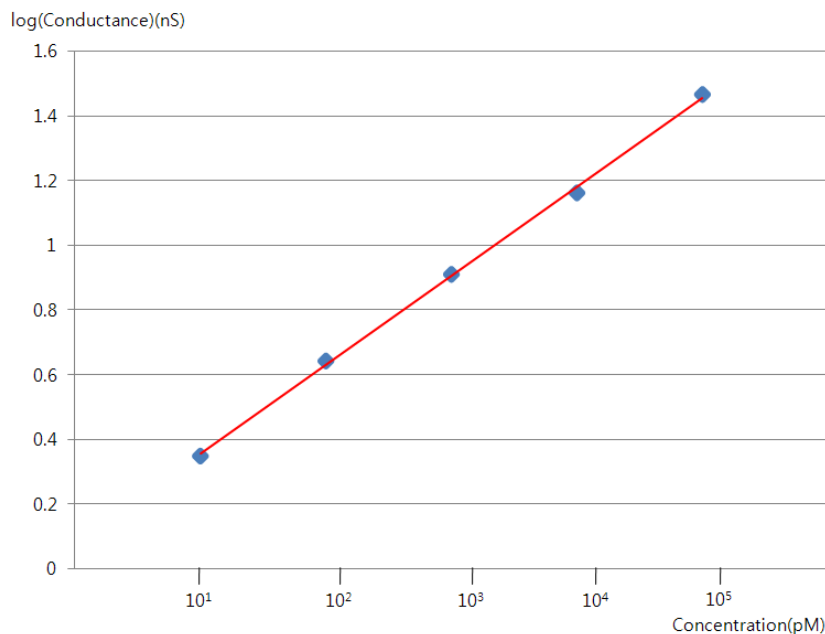


그림 29. Dopamine항원의 농도 변화에 따른 실리콘 나노와이어의 전도도 선형성



[신경전달물질인 GABA 측정]

중추 신경계에서 대표적인 억제성 신경 전달물질인 GABA는 흥분성 신경 전달물질과 길항작용을 이루면서, 우리 몸에서 신경 조절의 중요한 역할을 담당하고 있다. 그러므로 GABA 농도가 정상 수준보다 낮거나 높아지면, 심각한 신경성 장애를 초래할 수 있다. 실제로, 뇌수막염 환자의 경우 뇌 척수액에서의 GABA 농도는 0.00011  $\mu\text{M}$ 에서 0.00015  $\mu\text{M}$  이었고, 파킨슨 병 환자의 뇌 척수액에서의 GABA 농도는 0.7  $\mu\text{M}$  에서 1.5  $\mu\text{M}$  이었다. 각각의 경우는 정상인의 뇌 척수액에서의 GABA 농도가 0.167  $\mu\text{M}$  ~ 0.249  $\mu\text{M}$  라는 점을 고려하면,  $10^{-3}$ ~ $10^{-2}$ 배 정도 낮거나 10배 정도 높은 것이라 할 수 있다. 그러므로 뇌 척수액에서의 GABA 농도를 측정하면, 신경성 장애의 진단이 가능하다. GABA는 지금까지 주로 MRS로 측정이 되었으나, 저분자성 특징으로 인해 정확한 측정이 불가능하였다. 그러므로 최근에는 다양한 Editing material인 L-COSY (Localized two-dimensional chemical shift correlated), DQF (Double quantum filter) 등의 방법이 도입되었으나, 실험 시 오랜 시간이 소요되고, 실험 과정이 복잡하며, 여전히 이들 방법으로도 GABA의 정확한 측정이 불가능하다. GC나 HPLC와 같은 다른 보편적인 방법들도 GABA 측정에 이용되었으나, 이들 역시 CSF에서 저 농도로 존재하는 GABA를 측정할 수 있을 정도로 민감하지 않다는 것이 문제이다.

항체를 Silicon nanowire에 고정화 하기 전에, 고정화 시, 항체의 최적화 농도를 알아보기 위하여 실리콘 기판에 FITC-conjugated된 항체를 고정화 한 후, 스펙트로 미터를 이용하여, 단위 면적 당 형광의 수를 측정하였다. 그림 30에서 볼 수 있듯이, 50  $\mu\text{g/ml}$  의 농도에서 항체 고정화가 가장 잘 이루어졌음을 확인하였고, 실험 시 이를 이용하여 Silicon nanowire에 50  $\mu\text{g/ml}$ 의 항체를 고정화 하였다.

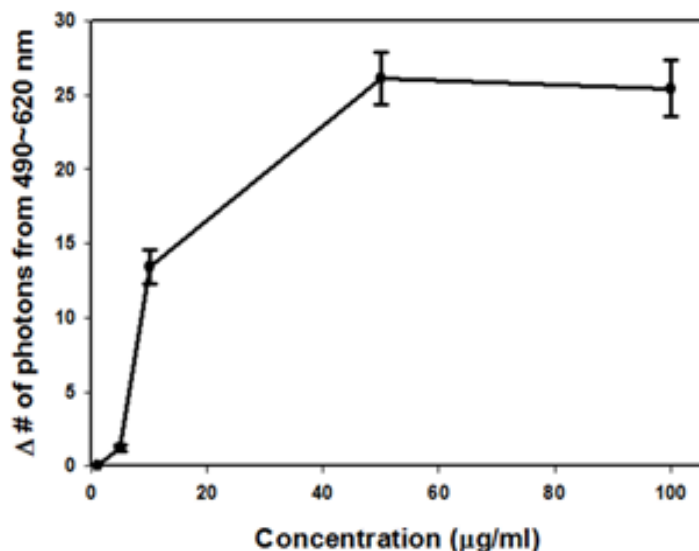


그림 30. 실리콘 나노와이어 상의 항체의 최적화 고정화 농도

제작된 p-type 실리콘 나노와이어에 GABA 항체를 고정화하고, GABA 항원이 음전하를 띠도록 pH 8.4 PBS에 GABA 항원을 용해한 용액을 떨어뜨리면, 전류 채널이 증가

하는 영향을 미치며, 나노와이어의 소스와 드레인사이의 전류가 증가하게 된다. 이를 통하여 GABA의 측정이 가능하게 된다. 여기서는 970fM에서 9.7 $\mu$ M의 농도범위에서의 GABA를 측정하였다.

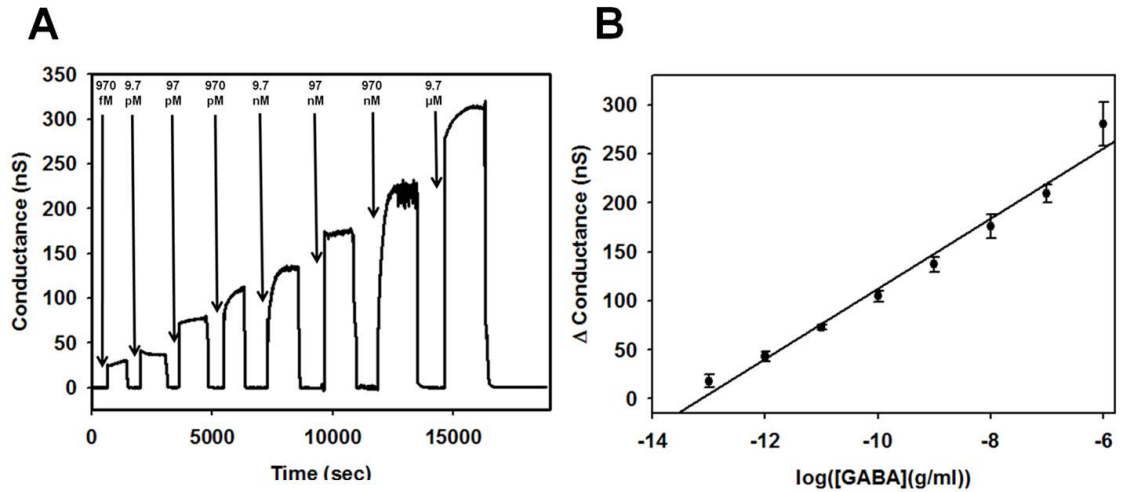


그림 31 GABA 농도에 따른 전도도 변화

그림 31 A에서 볼 수 있듯이 GABA 농도가 높아질수록, 실리콘 나노와이어에 흐르는 전도도가 높아짐을 알 수 있다. 그림 20B에서는 측정된 전도도가 GABA 농도와 비례하고 있음을 도식화하여 보여 준다. 결론적으로 이 실험을 통하여, 실리콘 나노와이어를 통한 GABA 측정이 기존 시스템에 비하여 훨씬 효율적이며, 민감한 농도 측정이 가능할 뿐 아니라, 970 fM ~ 9.7  $\mu$ M 의 Broad한 범위의 농도로도 측정 가능함을 알 수 있었다.

### [MMP-2 측정]

본 연구진은 생체분자로 구성된 나노소자의 제작 및 미세 전기적 신호 검출 기술을 확보하기 위한 또 다른 모델 시스템으로 MMP-2를 선정하였다. 먼저 제작된 SOI 나노와이어 패턴 표면에 친수성과 유기물 불순물 제거를 위해 O<sub>2</sub>플라즈마를 이용하여 1분간 처리해 준다. 바로 나노와이어 표면에 Tetraethylsilylbutyl Aldehyde가 포함된 ethanol에 1시간 상온에 담가주어 실리콘 나노와이어 표면에 자기조립 단분자막(SAMs)를 형성 시킨다. 이 디바이스를 고순도 ethanol에 충분히 세척을 해준다. 그 뒤 실란기가 잘 고정이 될 수 있도록 10분간 80°C로 baking을 시켜 준다. MMP-2에 반응하는 생체분자가 결합된 금나노 복합구조체는 그림 32과 같이 준비한다. 2.6x 10<sup>10</sup>/ml의 농도의 60nm 크기의 금나노입자에 5  $\mu$ l streptavidin 1mg/ml을 붙인 뒤 DNA를 골드 표면에 붙여 준다. 그 다음 biotin이 표지되어 있는 설계된 펩타이드(KKGGGGGG-IPVSLRSG-EEEEEE)를 결합시킨다. 그 후 나노복합체를 나노와이어 부분에 상온에서 2시간 동안 반응을 시켜준다. 2시간 후 정제된 초순수 증류수와 PBS 용액을 이용하여 충분히 세척해준다. 이 때 나노와이어 표면에 펩타이드가 제대로 결

합되지 않은 부분이 있을 수 있게 되는데 이럴 경우 MMP-2가 펩타이드와 아닌 표면과 비특이적 결합이 발생할 수 있기 때문에 0.8mg/ml의 PEG 용액을 이용하여 30분간 담가 blocking을 시켜준다. 마지막으로 MMP-2를 이용하여 농도별로 실리콘 나노와이어 상에서 펩타이드를 절단 시키는 성질로 전기적 신호를 측정한다.

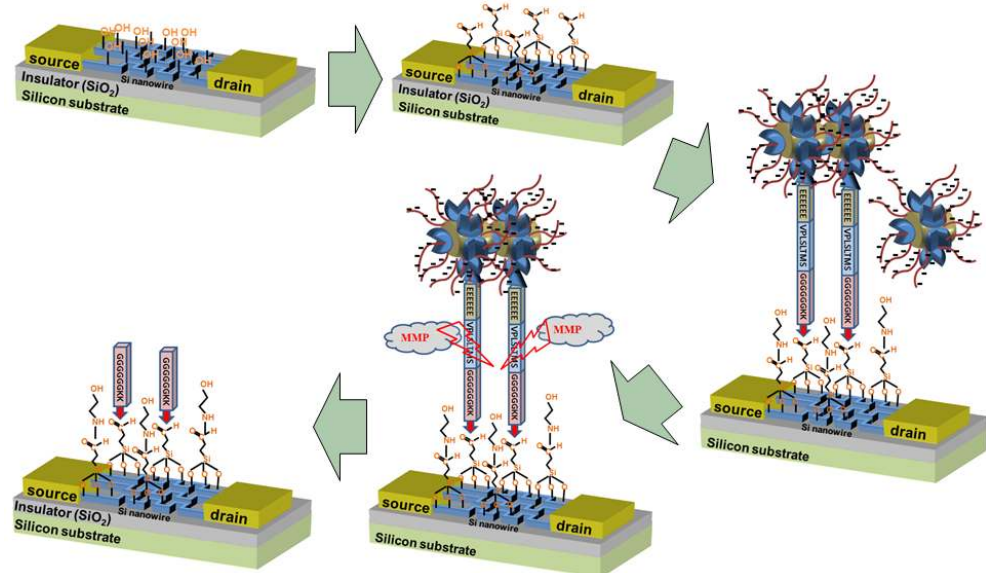


그림 32 MMP-2 측정 모식도

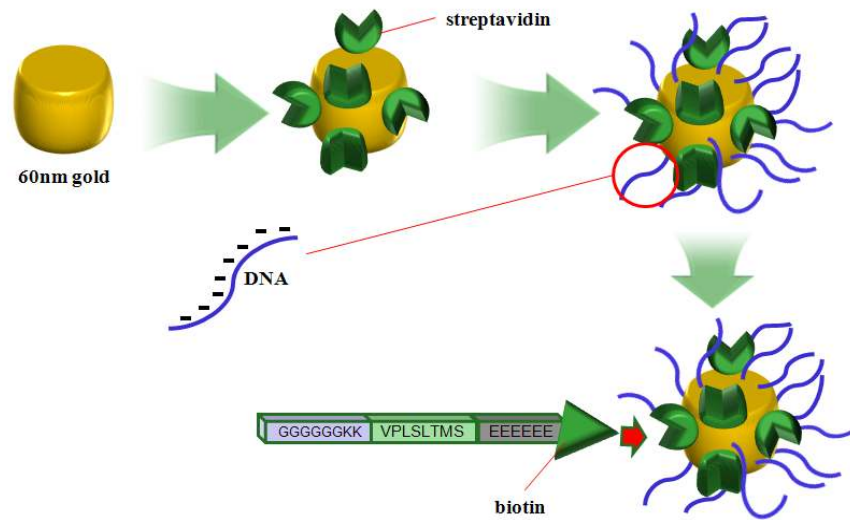


그림 33 금나노복합체 제작 모식도

금 나노입자에 생체분자의 결합은 UV-vis. spectroscopy를 이용하여 분석하였다. 이는 금나노입자에 전하를 가지는 생체분자가 결합함에 따라서 금나노입자의 표면에너지가 변하고 그에 따라서 UV peak가 red shift되는 성질을 이용한 것이다.

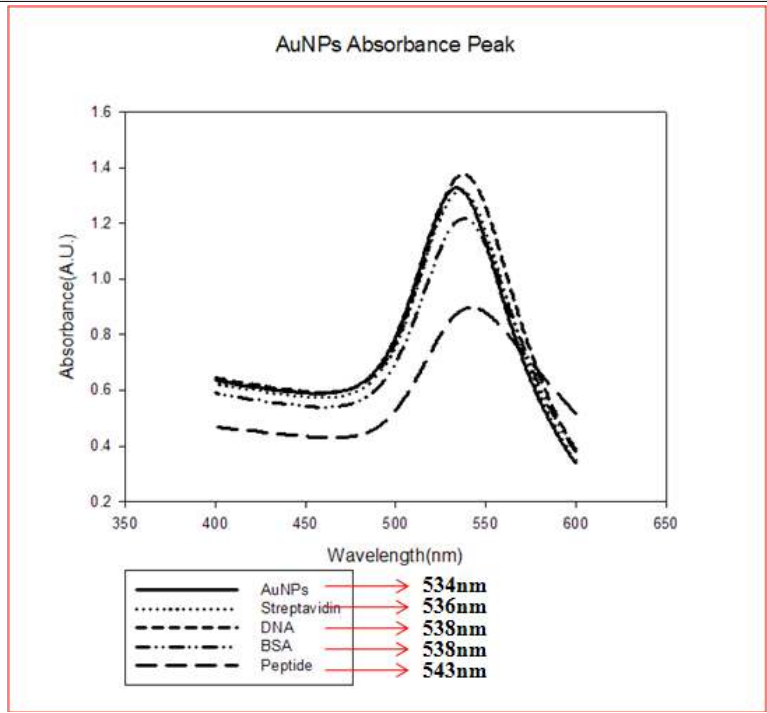


그림 34. 금나노입자와 생체분자의 반응에 따른 UV 값의 변화

제작된 실리콘 나노와이어 소자에 결합된 금나노입자 복합체의 농도별 결합정도를 SEM을 이용하여 분석하였으며 그 사진의 이미지는 그림 35에 나타내었다. 금나노입자 복합체의 농도가 높아질 수 소자 상에 존재하는 입자의 농도는 높아졌으며 MMP-2의 반응에 있어서 최적으로 농도를 도출되었다.

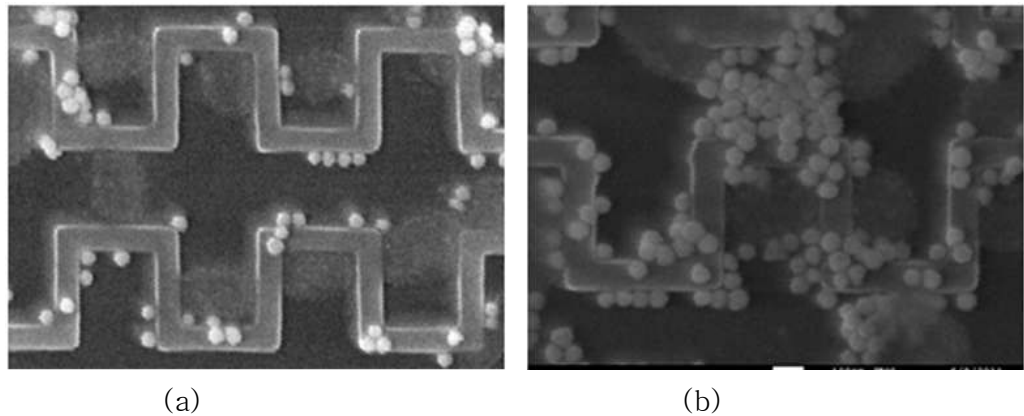


그림 35. 금나노입자 복합체의 농도 증가에 따른 나노와이어상의 복합구조체의 분포도: a) 0.2mg/ml, b) 0.8mg/ml

그림 36는 설계 제작된 생체분자 박막으로 구성된 실리콘 나노와이어 박막 소자에 MMP-2를 농도별로 적용함에 따른 나노와이어의 전도도의 변화를 나타내며 이를 정량화한 그래프이다. 그림에서 보는 바와 같이 100fM에서 10nM의 농도의 범위에서 MMP-2를 측정할 수 있었다.

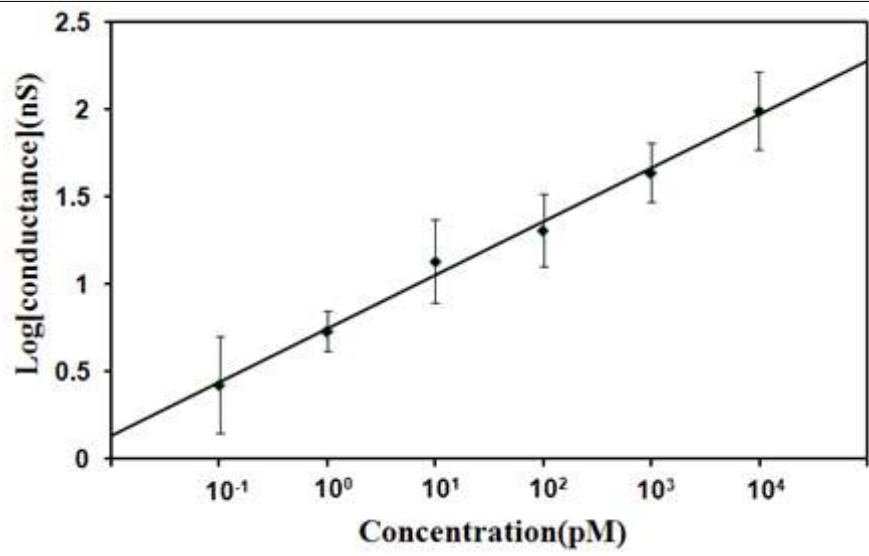


그림 36. MMP-2 농도에 따른 실리콘 나노와이어 소자의 전도도 변화

[전기화학적 기반의 신경전달물질 도파민 측정]

본 연구진은, 일반적으로 이용되는 전기화학 측정기기를 이용하여 도파민을 측정하였다. 아래 그림 37과 같이 도파민의 말단에 있는 -OH기는 전달되는 전압에 따라 산화 환원 반응을 거치게 된다. 하지만 단순한 2차원 구조의 기관일 경우 이 반응은 도파민의 방향성에 의해 한정되어지지만, 3차원 구조의 나노 패턴을 이용하게 된다면, 전류는 3차원 구조의 나노 패턴을 통하여, 도파민의 방향성과 상관없이 직접으로 산화 환원 반응이 일어나는 -OH기에 도달 할수 있기 때문에, 기존의 1차원, 2차원 구조보다 뛰어난 효과를 얻게 된다.

전기화학적  
측정 기반의  
탐침형  
뇌센서  
플랫폼을  
이용한  
신경전달  
물질 정량적  
검출

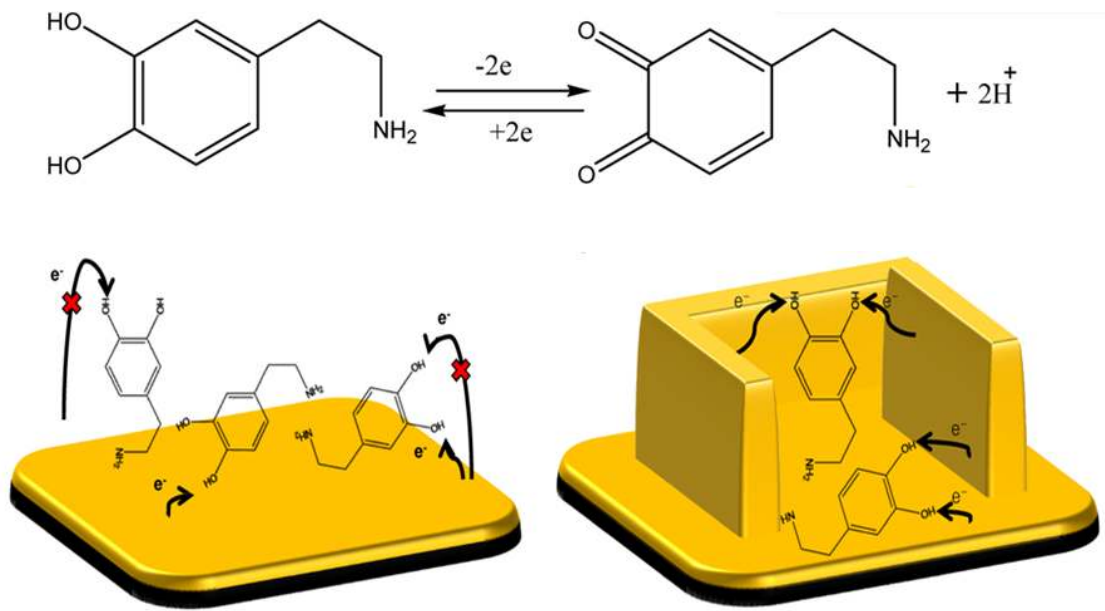


그림 37. 3차원 나노패턴에 의한 도파민의 산화 환원 효과

위의 이론을 바탕으로, 본 연구진은 그림 38와 같이 전기화학 기법의 일종인 Cyclic Voltammetry (CV) 기법을 이용하여 도파민을 측정하였다. 사실상 전기화학적으로 도파민을 측정하는데 있어서 문제점이 되는 부분은 간섭 물질에 의한 신호의 중첩이다. 일례로 사람에게 필수적으로 존재하는 아스코르빈산 (Ascorbic Acid=Vitamin C)의 경우 도파민과 비슷한 위치에서 산화환원 되는 신호를 보이기 때문에 도파민 측정의 문제점으로 지적되고 있다. 실질적으로 2차원 구조의 기관을 이용하여 2가지 물질 아스코르빈산과 도파민을 측정할 경우 아래 그림 38와 같이 비슷한 위치에서 산화 되어 신호의 구별이 어렵지만, 3차원 나노 구조의 나노패턴을 이용할 경우 확연히 구별이 가능한 2개의 신호를 확인할 수 있었다.

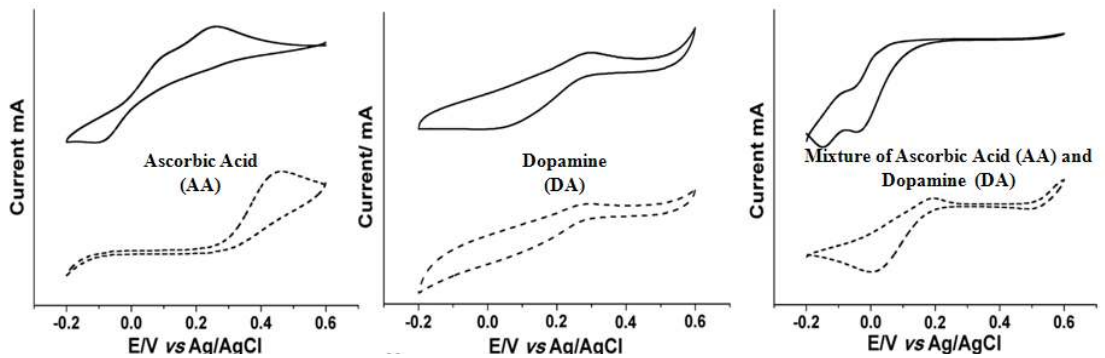


그림 38. CV기법을 기반으로 2차원 기관과 3차원 나노 구조를 이용한 아스코르빈산과 도파민의 산화환원 신호 측정 (실선 : 2차원구조 전극, 점선 : 3차원구조 전극)

위와 같이 3차원 나노구조의 신호 증폭 효과를 확인한 후, 본 연구진은 Differential Pulse Voltammetry (DPV) 기법을 이용하여, 아스코르빈산과 도파민의 산화 신호를 측정하였다. DPV 기법은 일정한 차의 펄스에 의해 표적물질만 산화가 되도록 함으로써 신호의 정확도가 더 높아 이 기법을 이용하였다. 아래 그림 39와같이 2개의 확연한 산화 신호를 확인할 수 있었다.

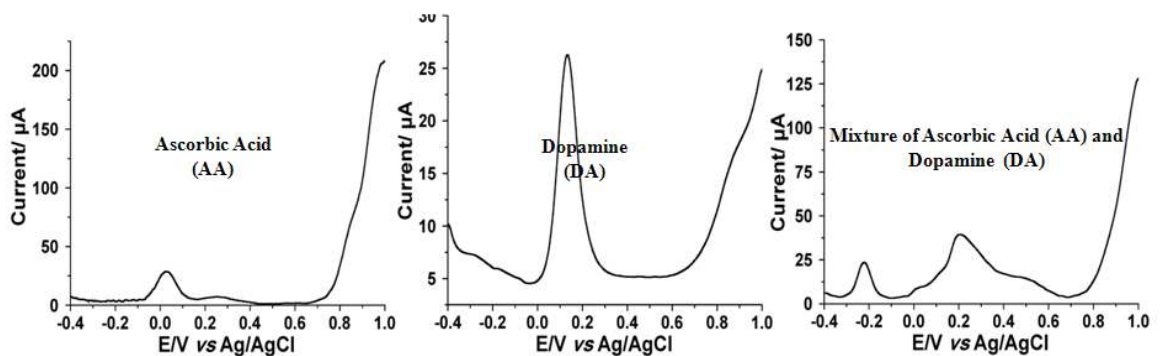


그림 39. DPV기법을 기반으로 3차원 나노 구조를 이용한 아스코르빈산과 도파민의 산화 신호 측정

위의 결과를 바탕으로, 본 연구진은 간섭물질의 존재 하에, 원하는 표적물질을 정량적으

로 측정 할수 있는지 확인하기 위하여, 일정한 농도의 도파민에서 다양한 농도의 아스코르빈산을 정량적으로 측정가능한지 실험하였고 (그림 40A), 일정한 농도의 아스코르빈산에서 다양한 농도의 도파민을 정량적으로 측정가능한지 실험하였다 (그림 40B). 더불어 아스코르빈산이 아닌 다른 간섭물질에도 똑같은 신호가 나오는지 확인하기 위하여 일정한 농도의 요산 (Uric Acid)에서 다양한 농도의 도파민을 측정하여 보았고(그림 40C), 한 개가 아닌 2가지 이상의 간섭물질이 존재할 때도 같은 신호를 측정 할수 있는 확인하기 위하여, 일정한 농도의 아스코르빈산과 일정한 농도의 요산이 섞인 혼합물에서 다양한 농도의 도파민을 측정하여 보았다. (그림 40D)

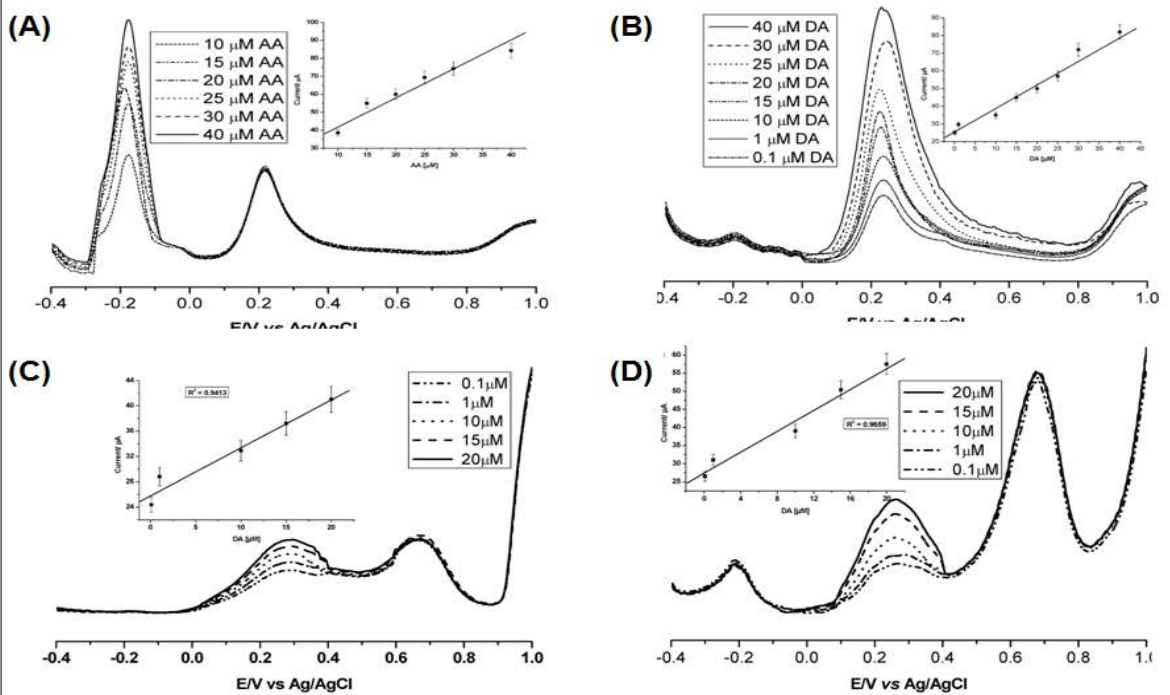


그림 40. DPV를 이용한 도파민의 정량적 측정

최종적으로, 본 연구진은, 위의 실험결과를 바탕으로 실험용 샘플(완충제 기반)이 아닌 실제 샘플에서도 같은 신호를 측정 할 수 있는지 측정하기 위하여, 1% Human Blood Serum이 첨가된 샘플을 이용하여 다양한 농도의 도파민을 측정하여 본 결과, 아래 그림 41과 같이 실험용 샘플과 매우 유사한 결과가 도출 되었다.

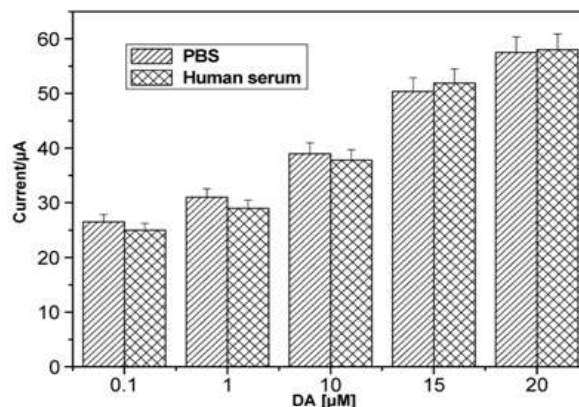


그림 41. 실험용 샘플과 실제 샘플상에서 다양한 농도의 도파민의 신호 비교

### [전기화학적 기반의 신경전달물질 GABA 측정]

GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid)는 중추신경계에서 중요한 억제성 신경전달물질로서 뇌 혈류개선, 산소공급 증가, 뇌세포 대사 촉진으로 인한 신경안정작용 등의 효능을 가진다고 알려져 있으며 이 외에도 스트레스해소, 우울증 완화작용, 기억력 증진, 불면, 비만, 중풍과 치매 예방에 효과가 있다. 최근 뇌 연구에 대한 관심이 고조되고 있는데 억제성 신경전달물질인 GABA는 간질병, 알츠하이머, 헌팅톤병, 파킨슨씨병, 정신분열증 등 다양한 뇌 질환의 원인임을 보여주고 있으며 GABA의 너무 높거나 낮은 비정상적인 농도는 신경정신질환을 유발시키게 된다. 이와 같은 GABA의 중요성 때문에 GABA 센서에 대한 많은 연구가 진행되고 있지만 탄소 4개로 구성되어있는 GABA는 그 크기가 매우 작을 뿐만 아니라 화학적, 물리적 특성 때문에 현존하는 기술로는 간단한 직접 검출이 어려운 상황이다. GABA와 같은 작은 아미노산은 형광이나 강한 UV 흡광도를 가지고 있지 않기 때문에 이러한 방법들은 측정이 어려우며, 뇌에 있는 아미노산의 농도는 마이크로몰 정도이기 때문에 이 수준의 수치를 검출하기 위해서는 정확하게 검출할 수 있는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)와 같은 분석법이 필요하다. 하지만 이 분석법 또한 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 전기화학적 분석법은 뛰어난 선택성, 높은 감도, 경제성 등 여러가지 장점을 지니고 있으며 오래전부터 간단한 분석 및 유기·무기 합성분야에 있어 중요하게 연구되어 왔다. 하지만 최근 전기화학 분석법은 고분자, 생명공학, 무기화학, 재료화학, 의학, 약학 등 다양한 분야에서 단지 분석 목적뿐만 아니라, 새로운 센서개발, 전지 및 콘덴서 소재 개발, 분자 전자공학, 생체계에서의 전자이동 과정, 기능성막 제작 등의 연구에 이용되고 있다. 특히 표면 확산에서 물질이동과정을 변형하기 위하여 전극의 표면에 전도성 다공성 표면층에 대한 많은 연구가 진행되고 있는데, 이는 타겟 물질이 전해 하기 위하여 받는 산화 또는 환원 전위를 이동시키며 이는 유사한 산화·환원 전위를 갖는 물질들 사이에 구분을 가능하게 할 수 있기 때문이다. 또한 다공성의 금 패턴은 전도성, 표면적 증가 등 다양한 범위에서 응용될 수 있기 때문에 많은 관심을 받고 있다. 본 연구에서 전기화학적으로 GABA를 측정하기 위하여 높은 효율 및 감도를 가지는 다공성 금 박막 전극을 빠르고 간단한 방법으로 위에서 제시하는 방법으로 제작하였으며, differential pulse voltammetry (DPV) 측정을 통하여 다양한 농도별의 GABA를 높은 감도로 검출하였다.

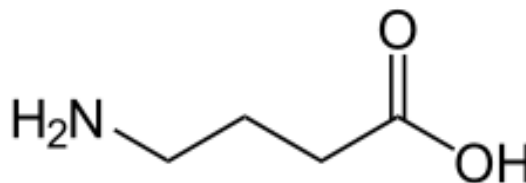


그림 42. GABA 구조식

그림 43A의 current-time 그래프는 -1.3V에서 30초동안의 전류를 나타내었다. 처음 0.002초동안은 전류밀도(current density)가 급격히 증가하다가 서서히 감소한다. 이러한 점진적인 감소는 AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup>의 표면확산 제한 값 때문인데, 이것은 전극 표면의 입자



생성과 성장의 결과를 나타낸다(그림43B). PEG<sub>200</sub>는 입자와 전극사이에 표면성질을 개질시키기 위한 계면활성제로 사용되었으며, 입자분침의 표면형태를 컨트롤하는데 사용되었다. 그림43B의 SEM image를 통하여 확인한 금 기관 위에 형성된 다공성 금 박막 전극은 30~50 nm 크기의 균일한 형태의 포어 구조를 생성하였음을 보여주며, 이로 인해 순수 금 기관 표면과 비교하여, 상대적으로 표면적이 향상되었음을 확인할 수 있다.

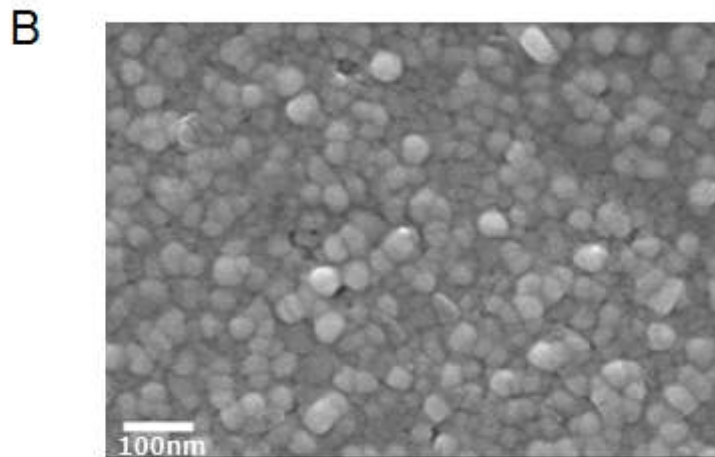
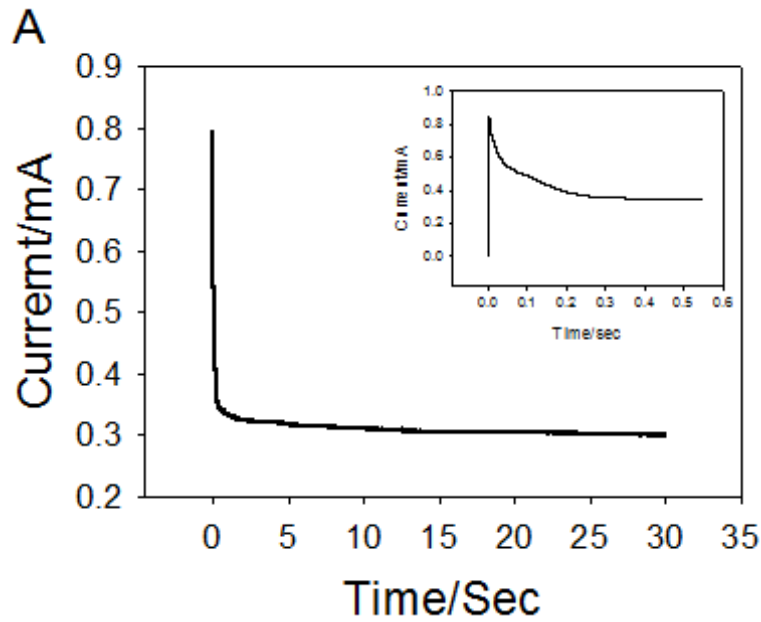


그림 43. 다공성 금박막 전극 제작

우선적으로 GABA가 전기화학적으로 산화반응이 이루어지는지 확인하기 위하여, 그림 44(a) 와 같이 GABA가 용해되지 않은 PBS 완충 용액만을 이용하여 DPV를 측정한 결과 아무런 산화 피크를 확인 할 수 없었지만, 그림 44(b)와 같이 10  $\mu$ M의 GABA가 용해된 PBS 완충용액을 DPV로 측정한 결과 전위 값 0.3 부근에서 GABA의 산화에 의한 산화피크가 나타남을 확인 할 수 있었다. 이와 같은 결과를 바탕으로, 제작된 3 차원 구조의 다공성 금 박막 전극의 성능을 확인하기 위하여, 순수 금 기관과 제작한

다공성 금 박막 전극 기판을 각각 작업전극으로 사용하여 결과를 비교하였다. 그림 44(b)에서 볼 수 있듯이 2차원 구조의 순수 금 전극에서는 GABA의 산화피크가 전위 값 0.3 부근에서 15 $\mu$ A 정도의 낮은 전류 값으로 측정되었지만, 3차원 구조의 다공성 금 박막 전극 전극에서는 그림 44(c)와 같이 배 이상 증가한 40 $\mu$ A 정도의 전류 값을 가지는 GABA의 산화피크가 같은 전위에서 나타남을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 3차원 구조의 나노포어 패턴의 구조적 전기적 특성에 의한 것으로서, 향상된 반응면적과 생성된 포어에 반응용액이 삽입되어 Thin layer electrochemical cell (TLE cell) 모형에 있는 소량의 용액과 같이 반응하여, 표적물질에 전자의 전달을 더욱 원활하게 하여 같은 농도에서 3차원 구조의 다공성 금 박막 전극을 작업 전극으로 사용하였을 때 2차원 구조의 순수 금 전극을 작업 전극으로 사용했을 때 보다 더 높은 산화 반응 전류를 측정할 수 있음을 확인하였다.

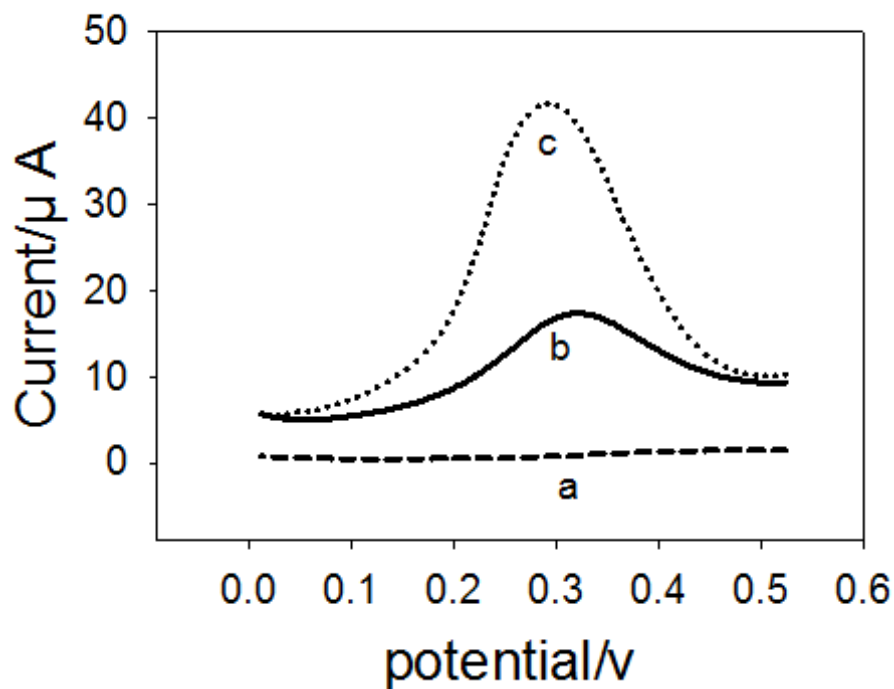


그림 44. 2차원구조의 금전극(b)과 3차원구조의 전극(c)에서의 GABA 응답

그림45A는 PBS 완충 용액에서 다양한 농도의 GABA (10 $\mu$ M~100 $\mu$ M)를 측정된 DPV 결과를 나타낸다. 그림45A(a)는 10  $\mu$ M 농도의 GABA를 측정된 그래프이며 (b),(c),(d)는 각각 25  $\mu$ M, 50  $\mu$ M 그리고 100  $\mu$ M의 GABA를 측정된 그래프이다. 그림44의 그래프에서와 마찬가지로 GABA의 산화전류피크는 흐르는 전위 값 0.3 V 부근에서 나타남을 확인할 수 있었으며, GABA 농도가 증가함에 따라 산화전류피크가 점차적으로 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이 증가 값은 GABA 농도가 증가함에 따라 산화전류피크 값이 일정하게 직선형태로 비례하여 증가함을 확인할 수 있었다. (그림 45B)

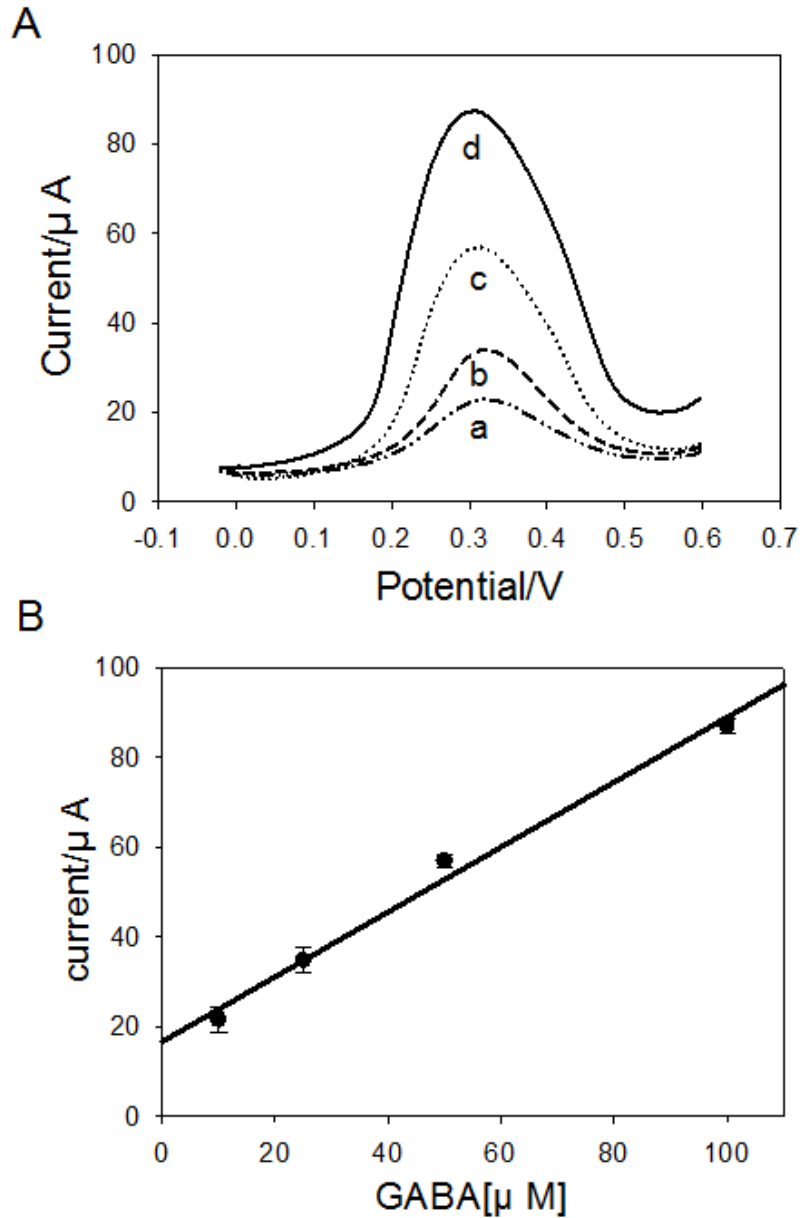


그림 45. 다공성 금박막 전극을 이용한 GABA 측정

[미소전극을 이용한 도파민 측정]

본 연구진은 전기화학적 방법을 기반으로 하는 신경전달물질 측정용 소형화된 탐침형 뇌센서를 개발하기 위해서 미소전극 사용을 시도하였다. 전기화학적 분석에 있어서 미소전극 (microelectrode)는 큰 전극 (macroelectrode)에 비해 많은 장점을 가지고 있다. 무한 평판형 전극에서의 전류방정식인 Cottrell 방정식과 비슷한 방식으로 원형 전극에 확산 방정식을 적용하면 미소전극에서의 전류 흐름을 구해낼 수 있다. 원형 전극의 경우는 구좌표계를 사용해야 하며 그 결과는 다음과 같다.

$$i(t) = nFAC_o \cdot \sqrt{\frac{D_o}{\pi t}} + nFAC_o \left( \frac{D_o}{r} \right)$$

미소전극에서는 가장자리효과에 의해 전극표면에 수직하게 얇게 흐르는 전류가 전극 표면에 수직하게 흐르는 전류보다 더 우세해지므로, 큰 전극에 비해 흐르는 전류가 작지만 상대적으로 전류밀도가 커진다. 위의 식에서 앞부분은 전극에 수직한 확산에 의한 전류성분이고, 뒷부분은 가장자리효과에 의한 전류 성분이다. 수직한 전류는 전극의 면적에 비례하고 자장자리 전류는 전극의 둘레길이에 비례한다.

일반적으로 수용액은 큰 전기적 저항을 가진다. 이러한 저항은 정확한 전류의 값을 알아내는데 어려움을 주게 되므로 분석을 할 때는 버퍼 이온을 추가로 넣어서 용액의 저항을 줄여야 한다. 그러나 미소 전극을 사용하게 되면 흐르는 전류가 작아지므로 상대적으로 용액 내에서의 iR의 감쇄가 작아진다. 따라서 버퍼 용액을 넣을 필요가 없다. 또한 외부로부터 이온의 공급이 충분하므로 용액을 강제회전시키며 분석할 필요도 없어지게 된다. 미소전극은 가장자리 효과에 의해 큰 전극에 비해 상대적으로 큰 전류 밀도를 가지므로, 보다 작은 농도의 이온까지도 검출할 수 있게 된다. 전극은 전해질과의 접합면에서 큰 커패시터를 형성한다. 이 커패시터에 의한 부수적인 전류는 페러데이 반응에 의한 전류에 잡음성분으로 실리게 된다. 그런데 레퍼데이 전류는 큰 전극에서는 반지름 제공에 비례하나 미소전극에서는 반지름에 비례한다. 따라서 전극크기가 작아질수록 잡음전류에 비해 신호전류가 커지게 된다. 그러므로 전기화학적 민감도는 향상될 수 있다. 이와 같은 이유로 본 연구진은 신경전달 물질인 도파민을 측정하기 위해서 미소전극 사용을 시도하였으며, 이는 궁극적으로 소형화된 탐침형 전극제작에 활용하기 위함이다.

미소전극은 아래의 그림.46에 나타나는 공정의 순서로 제작하였다.

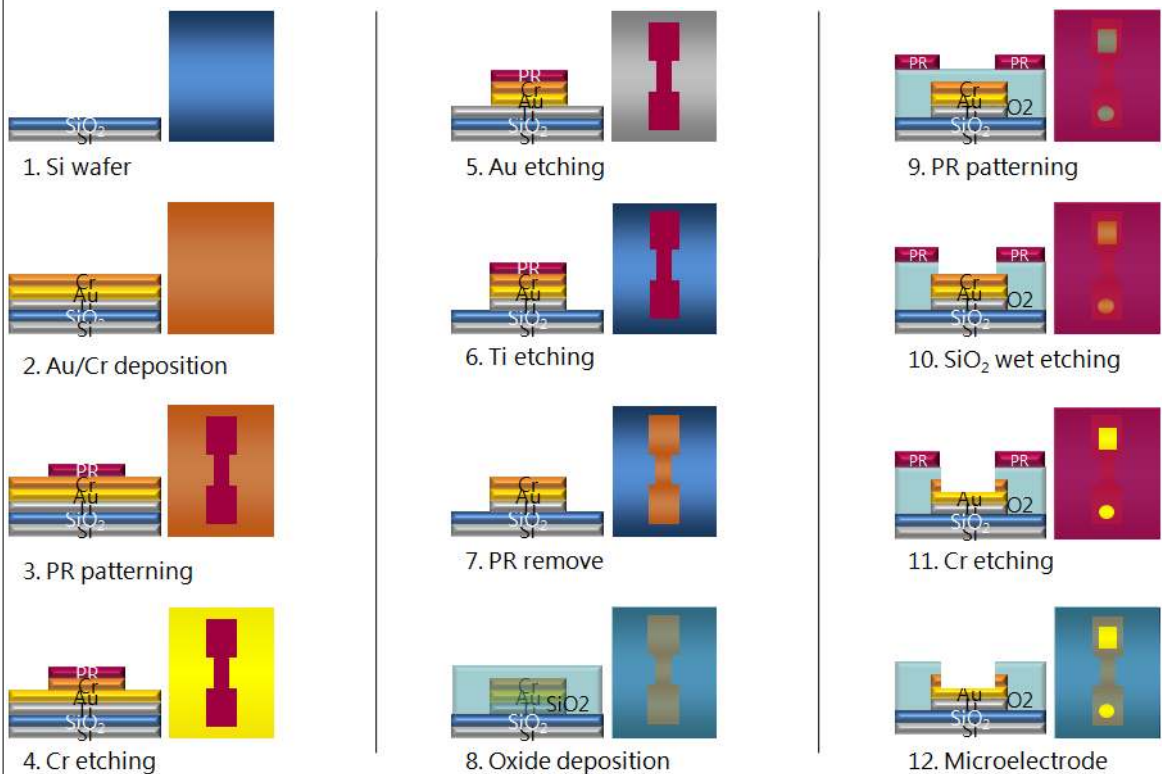


그림. 46 미소전극 제작공정 흐름도

위의 나타내는 공정의 흐름으로 제작된 미소전극의 광학적 이미지는 다음과 같다. 500um, 100um, 50um, 20um 등 다양한 크기의 지름을 가지는 미소전극을 제작할 수 있었다.

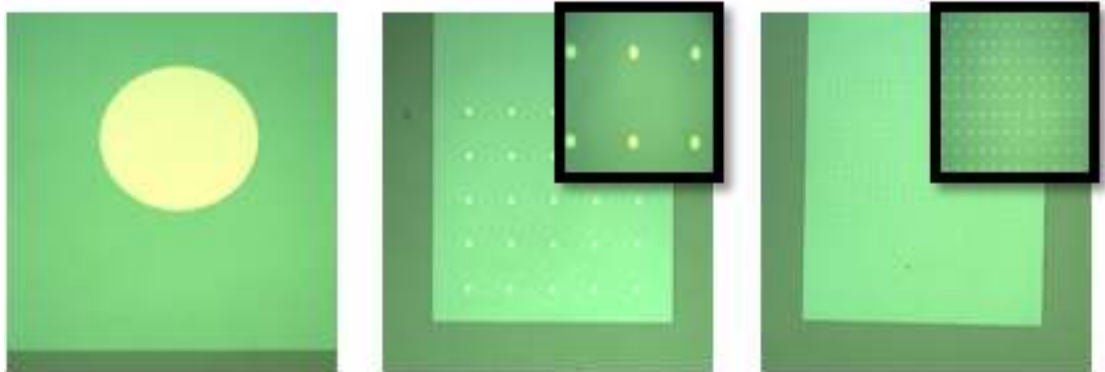


그림 47. 다양한 크기의 미소전극의 광학적 사진

위에 나타내는 공정에 의해서 제작된 미소전극을 이용하여 도파민에 대한 cyclic voltammetry (CV)를 측정하였으며, 큰 전극과 비교하였다. 일반적으로 CV라는 것은 전극에 시간에 대해 선형적으로 증가했다고 감소하는 전압을 인가하면서 전류를 측정하는 방법이다.

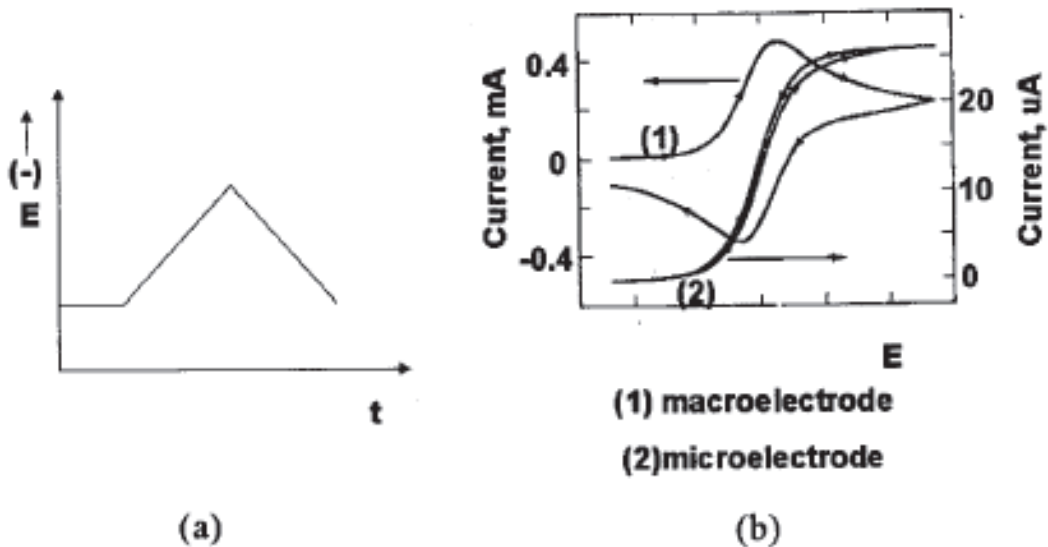


그림 48. CV의 전압인가 파형(a)와 그에 따른 전극에서의 전류반응(b)

그림 48 (a)에서 보듯이 큰 전극에서는 전류가 최대치를 나타냈다가 다시 감소하고 전압을 감소시킬 때는 반대방향으로 전류가 흐른다는 것을 알 수 있다.



전해질이 초기에 “O”이온만 포함하고 있다고 가정하자. 그럼 전극에 전압을 가해주면 식 1과 같은 산화환원 반응이 일어난다. 가해준 전압이  $E^{\circ}$  값에 가까워 짐에 따라 전

류가 급격히 증가한다. 그 뒤 최대치를 보인 뒤 확산영역이 넓어짐에 따라 전류가 줄어든다. 이 때 전극 표면 근처에서는 "R"이온만이 존재하게 된다. 여기서 전압을 다시 내리게 되면 "R"이온 농도는 감소해야하고 "O"이온 농도는 증가해야한다. 이는 처음에는 외부에서 확산되어 들어오는 "O"이온들에 의해 충족되어지나 큰 전극에서는 이러한 외부로부터의 확산 전류밀도가 작으므로 결국은 전극 표면 근처에 있던 "R"이온이 산화 반응을 하여서 농도를 맞춰주게 된다. 이 시점부터 전류가 반대로 흐르기 시작한다. 이전류가 다시 최대치를 나타낸 뒤 생성된 "R"이온 공급이 줄어들면서 전류도 감소하게 된다. 미소전극에서는 그림 45(b)에서 보는 것과 같이 포화된 전류형태를 보였다가 감소할 때도 반대 방향으로 전류가 흐르는 일은 없다. 역시 큰 전극과 같은 상황을 가정하고 설명하면, 전압이  $E^0$  를 지남에 따라 전류가 급격히 증가한다. 그 뒤에, 전극에 수직한 방향으로 이온이 고갈이 나타나지만, 자장자리 성분들은 이온 공급원이 많아지므로 확산영역이 거의 넓어지지 않는다. 따라서 전류가 포화되어 흐르게 되고 여기서 다시 전압을 내리면 전극 표면에서 "O"이온의 농도가 증가한다. 그런데 미소전극에서는 가장자리효과로 인한 많은 이온 공급이 가능하고 또한 환원된 "R"이온도 빨리 확산되어 빠져 나가므로 전류는 대부분의 경우 같은 방향으로만 흐르게 된다.

미소전극에 대한 도파민의 CV는 아래의 그림 49와 같다.

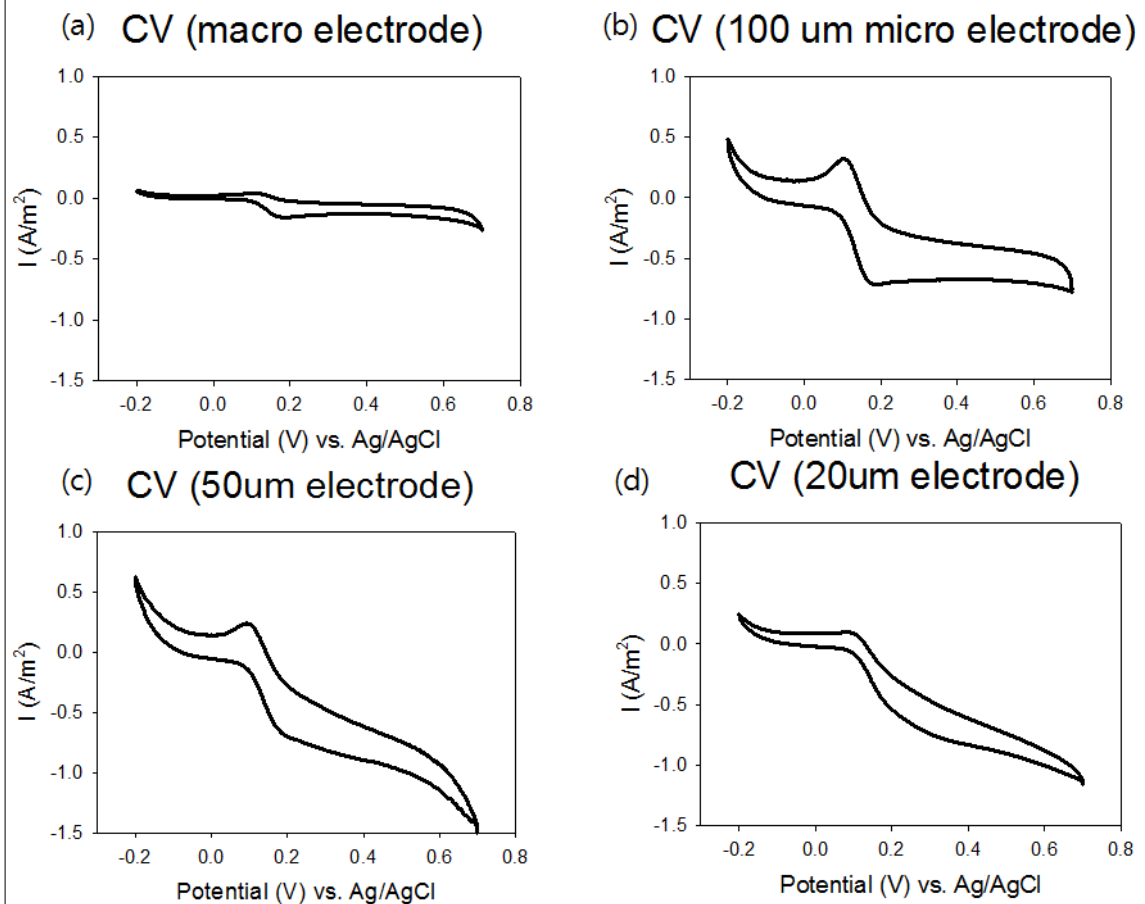


그림 49. 미소전극의 전극 지름에 따른 도파민에 대한 CV

이때 도파민의 농도는 100uM이며, 0.1 - 0.2 V 사이에서 산화환원피크를 나타냈으며, 큰 전극과 비교하였을 때 그림 48에 보인 것 처럼 전형적인 미소전극의 특성을 보였다.

그림 50에는 같은 농도의 도파민에 대한 큰 전극과 미소전극간의 전류밀도를 비교하였다. 예상되었던 것 같이 미소전극에서의 도파민에 대한 전류밀도가 큰 전극에서와 비교하였을 때 3배정도 더 높게 나타남을 알 수 있었으며, 이는 미소전극의 가장자리효과에 의한 것으로 설명되어진다. 이러한 결과를 토대로 본 연구에서는 탐침형 전극을 제작하는데 있어서 큰 전극이 아닌 미소전극 사용을 결정하였으며, 이는 저항이 클 것으로 예상되는 삽입형 뇌센서에 더욱 적당할 것이며, 민감도 또한 향상을 기대할 수 있을 것이다.

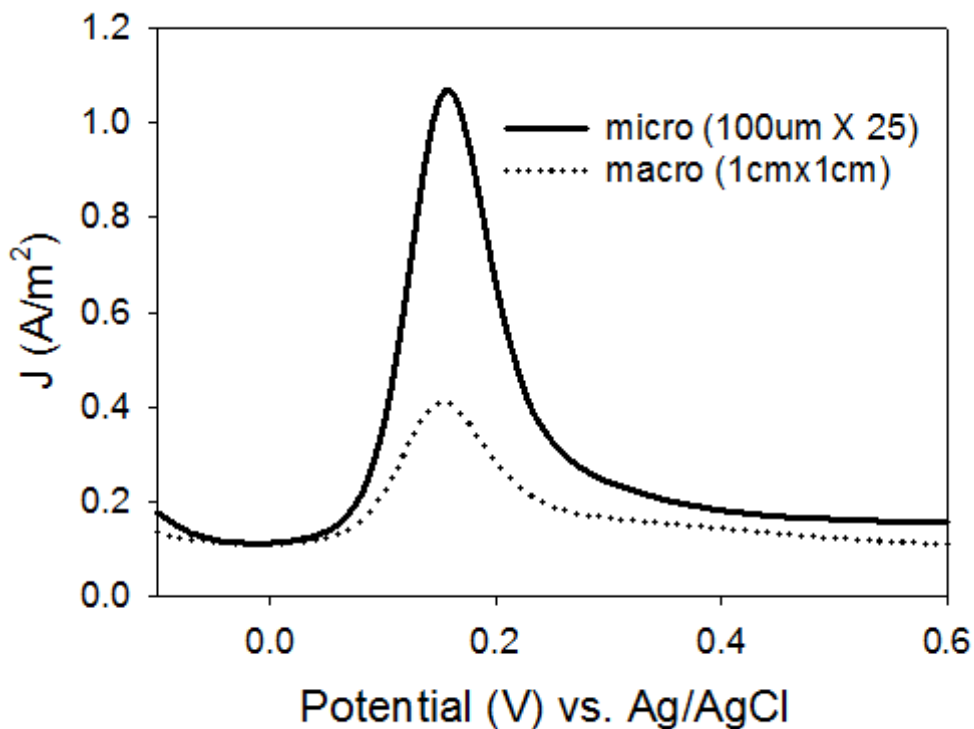


그림 50. 도파민에 대한 미소전극과 큰 전극간의 전류밀도 비교

본 연구에서는 100 um크기의 원형모양의 전극을 제작하였으며, 25개의 어레이 형태로 제작을 하였다. 이것을 이용하여 여러농도의 도파민에 적용을 하였으며, 5 uM에서 625 uM의 농도의 범위에서 도파민을 측정할 수 있었다. 이는 평면 형태의 큰 전극을 사용하였을 때의 측정 민감도와 비교를 하며 최저 민감도가 10 uM에서 5 uM로 향상되는 결과를 얻을 수 있었다. 이러한 모든 것은 미소전극이 가지는 가장자리효과로 인하여 큰 전극보다 전류밀도가 높고 또한 S/N 비율이 크다는 장점에 기인한 것으로 사료된다. 그것에 대한 결과를 그림 51에 나타내었다. 본 연구진은 이러한 것에 앞서 기술한 3D 구조의 장점을 더하여 어레이 형태의 전극에 3D 구조의 다공성 금박막을 형성하였으며, 그것을 여러 가지 농도의 도파민 측정에 적용하였다. 이에 대한 결과를 그림 52에 나타내었다. 그림에서 보는 바와 같이 3D형태의 다공성 금박막에 의해서

전체적으로 제한된 면적에서 비표면적이 향상되어 전류의 세기가 증가하였기 때문에 극저농도의 도파민을 측정함에 있어서 민감도를 향상을 기대할 수 있었으며, 결과적으로 도파민 1 $\mu$ M의 농도까지 측정할 수 있었다.

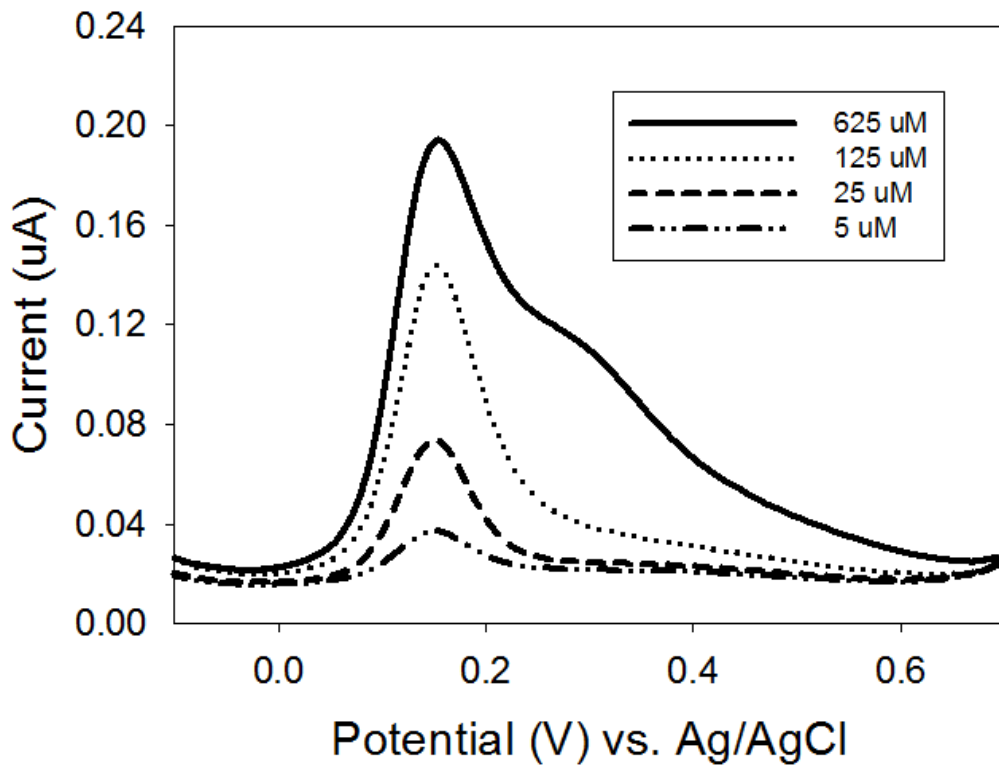


그림 51. 어레이 형태의 미소전극 이용한 도파민 DPV 측정 결과

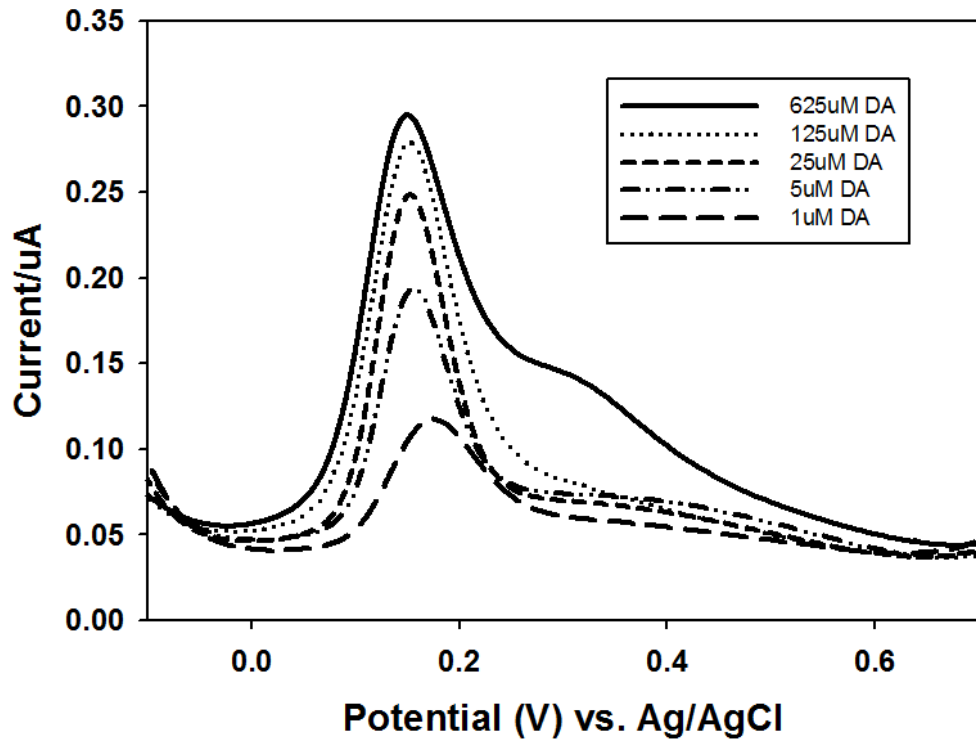
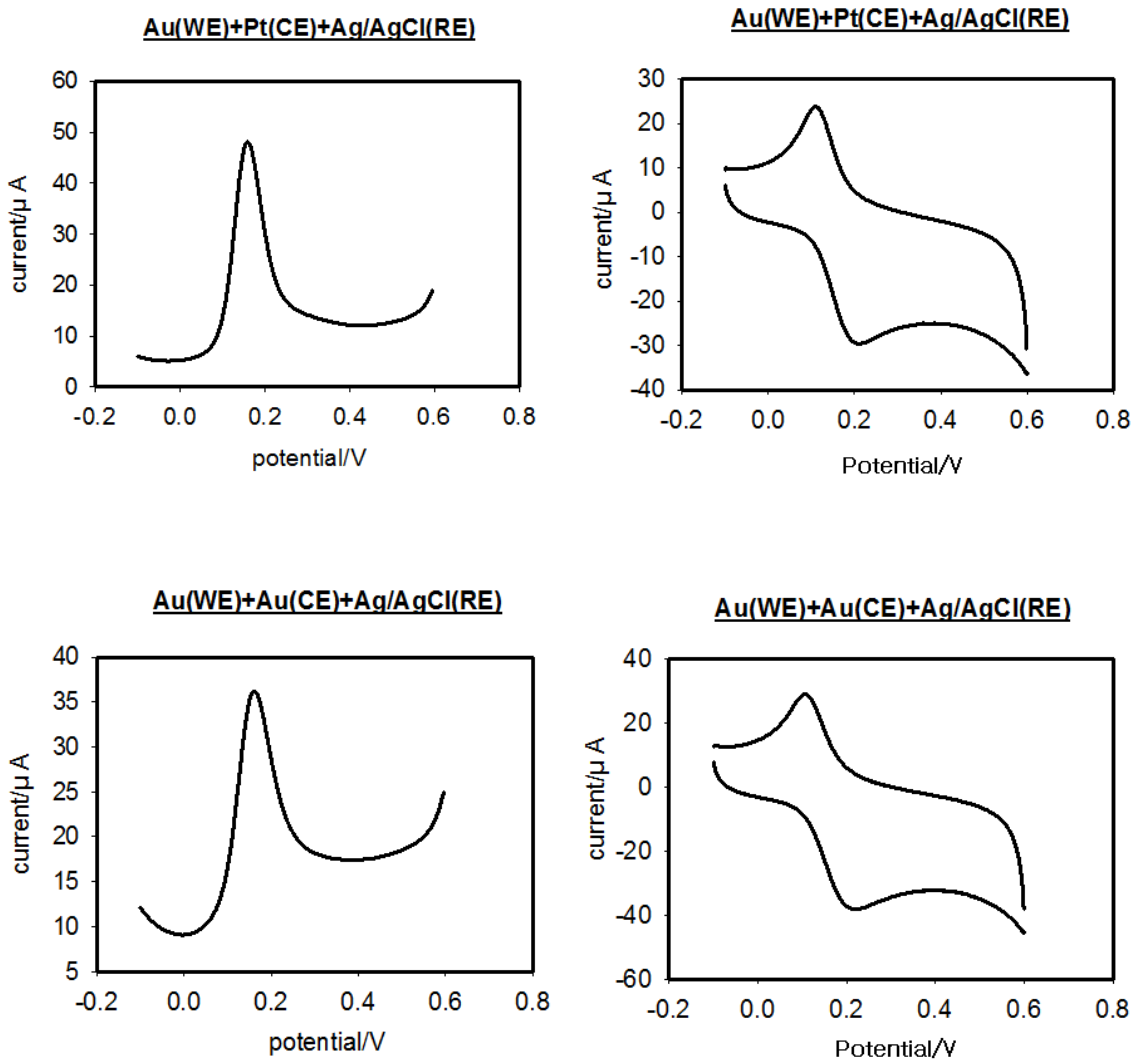


그림 52. 다공성 금박막으로 수정된 미소전극을 이용한 도파민 DPV 측정결과



[미소전극으로 구성된 탐침형 뇌센서 플랫폼을 이용한 도파민 측정]

본 연구에서 전기화학 측정방식을 기반으로 하는 탐침형 뇌센서 플랫폼은 3전극 구조로 설계를 하였으며, 작업전극, 기준전극, 상대전극 모두를 금으로 구성하였다. 따라서 3전극을 모두 금으로 구성하였을 때 즉 보통 일반적으로 사용하는 Ag/AgCl 대신에 금을 가상 기준전극으로 사용하였을 때의 도파민의 전기화학적 성질을 먼저 검토하였으며, 그 각각에 대한 결과는 그림 53에 나타내었다. 그림 53에서 보는 바와 같이 전극을 모두 금으로 하였을 때 미세한 피크의 이동은 관찰할 수 있었지만 전체적으로 신경전달물질인 도파민을 전기화학적으로 측정하는 데에는 어려움이 없음을 확인할 수 있었다.



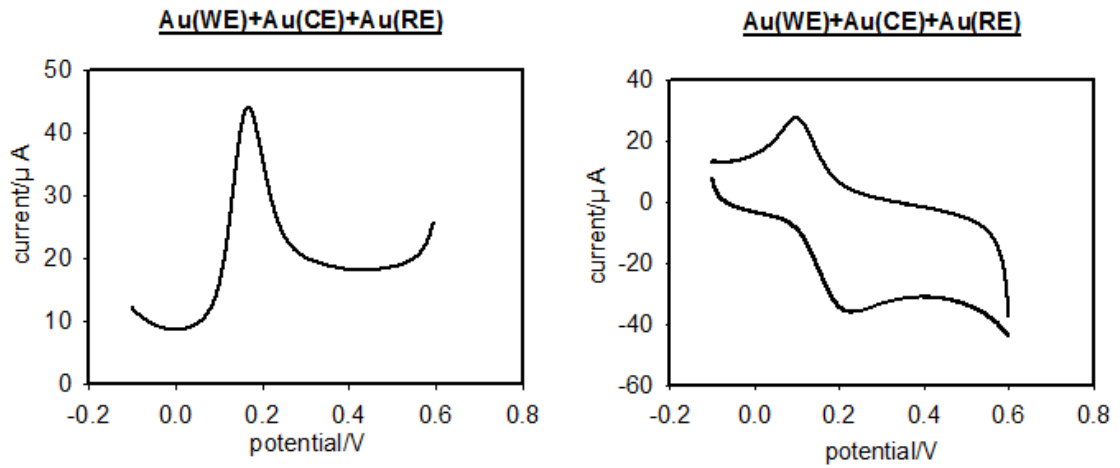


그림.53 3전극 구조에서 가상 금 기준전극을 사용하였을 때의 도파민 CV

3전극 형태의 탐침형 뇌센서에 있어서 먼저 전극의 구조를 다양하게 제작하였으며, 그것들 중에서 하나를 도파민에 대한 전류의 특성을 고려하여 선택하였으며, 이를 본 연구에 활용하였다. 전극을 제작하기 위한 CAD 도면의 이미지를 그림 54에 나타내었으며 이를 토대로 제작된 전극의 다양한 형태를 그림 55에 나타내었다.

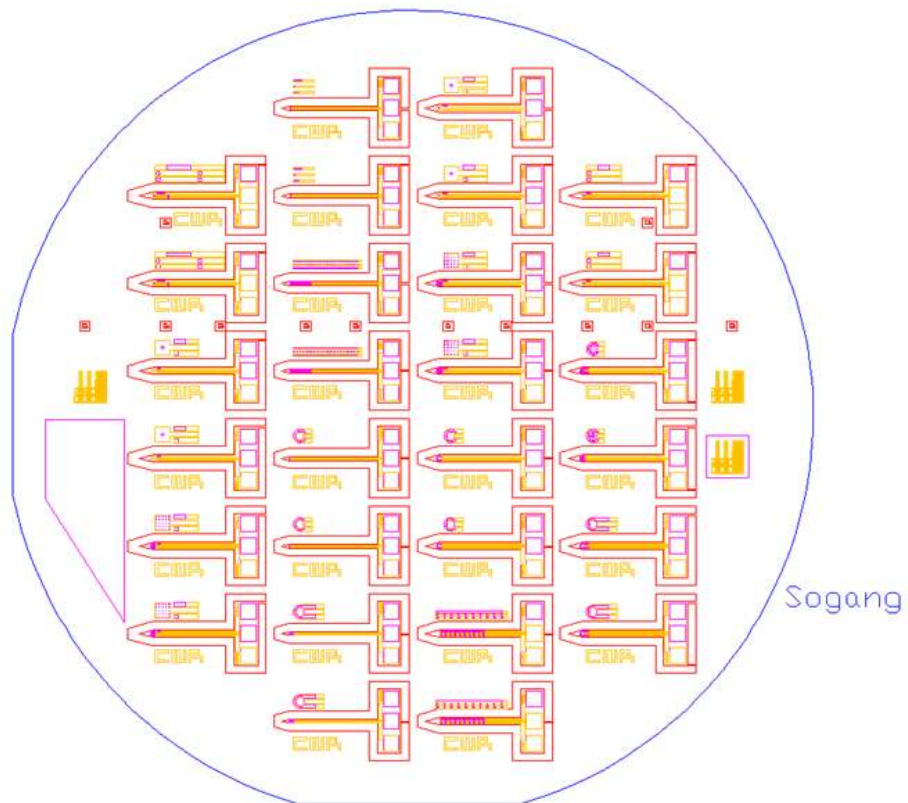


그림 54. 탐침형 전극 제작을 위한 CAD 이미지

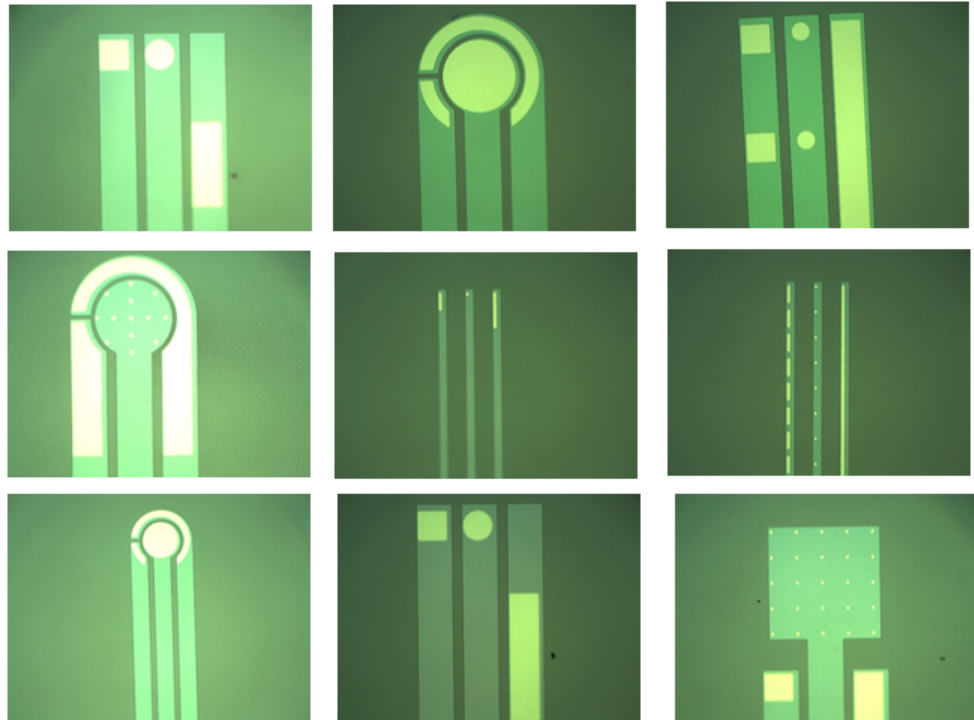


그림 55. 다양한 형태의 3전극 구조

위의 3전극 구조의 전극 중에서 선택된 전극의 광학이미지를 그림 56에 나타내었으며, 이를 이용하여서 전기화학적 측정방식을 기반으로 하는 탐침형 뇌센서를 제작하였으며 도파민에 대한 전기화학적 응답특성을 그림 57에 나타내었다.

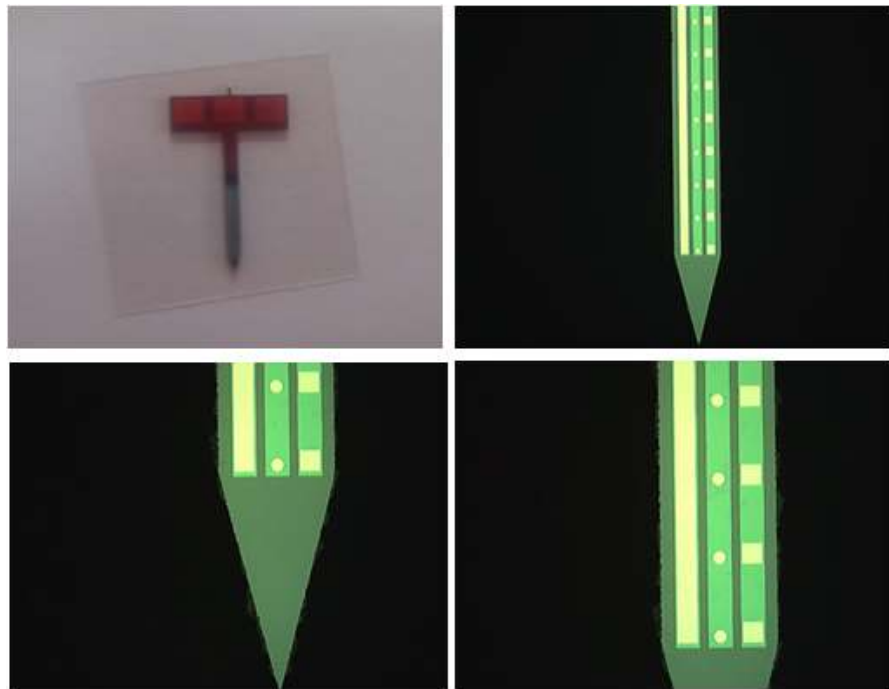


그림 56 어레이 형태의 미소전극으로 구성된 탐침형 뇌센서 구조

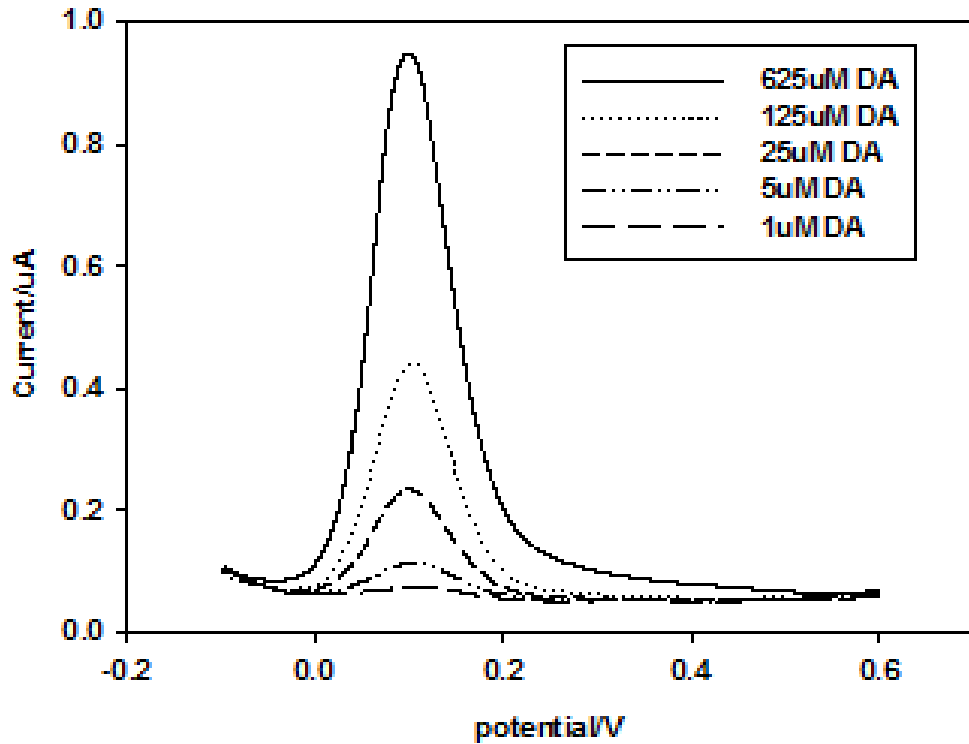


그림 57. 탐침형 뇌센서의 도파민에 대한 전기화학적 응답 특성

위에서 살펴본 바와 같이 3전극으로 구성된 탐침형 형태의 뇌센서를 이용하여서 본 연구에서는 성공적으로 도파민을 측정하였으며, 이를 이용하여서 이는 3단계에서 향후 뇌조직에 적용가능한 전기화학적 측정기반의 소형화된 뇌센서를 제작하고자 한다.

**[CSF내의 도파민에 대한 뇌센서 플랫폼의 전기화학적 응답특성]**

탐침형 구조의 전기화학적 뇌센서의 응용 가능성 검토

현재까지의 전기화학적 측정방식을 기반으로 하는 탐침형 구조의 뇌센서는 PBS buffer상에서의 실험이었다. 따라서 뇌척수 상에 존재하는 도파민 측정에 있어서 본 센서가 적용가능한지에 대한 검토를 하고 또한 신경세포가 배출하는 도파민에 대해서도 본 센서가 적용가능하지에 대한 검토를 하였다.

본 센서가 뇌척수액 내에 존재하는 도파민에 대해서 적용가능한지에 대한 검토를 위해서 인공적인 뇌척수액을 제조하였으며 그 안에서의 여러 가지 농도에서의 도파민에 대한 적용하였다. 인공적인 뇌척수액의 119 mM NaCl, 26.2 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2.5 mM KCl, 1mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.3mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM glucose으로 하였다. 인공적인 뇌척수액 안에서의 도파민의 전기화학적 특성은 그림 58, 59에 각각에 나타내었다. 그림 58의 보여지는 CV는 100 uM의 도파민에 대한 자료이며 PBS buffer 상에서의 자료와 비교하였을 때 borad한 경향을 보이고 있으나, 분명한 도파민의 산화 환원 특성에 대한 관찰이 가능함을 알 수 있었다. 이를 토대로 DPV를 측정하였으며 도파민의 농도를 현재까지는 50uM 정도까지 측정할 수 있었다.

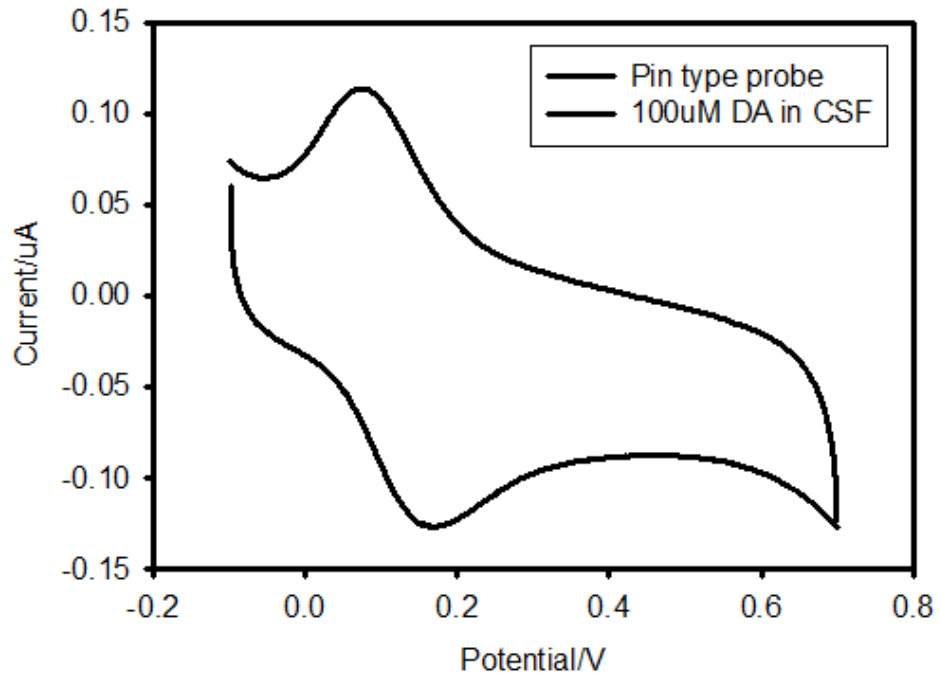


그림 58. CSF 내 도파민의 CV 특성

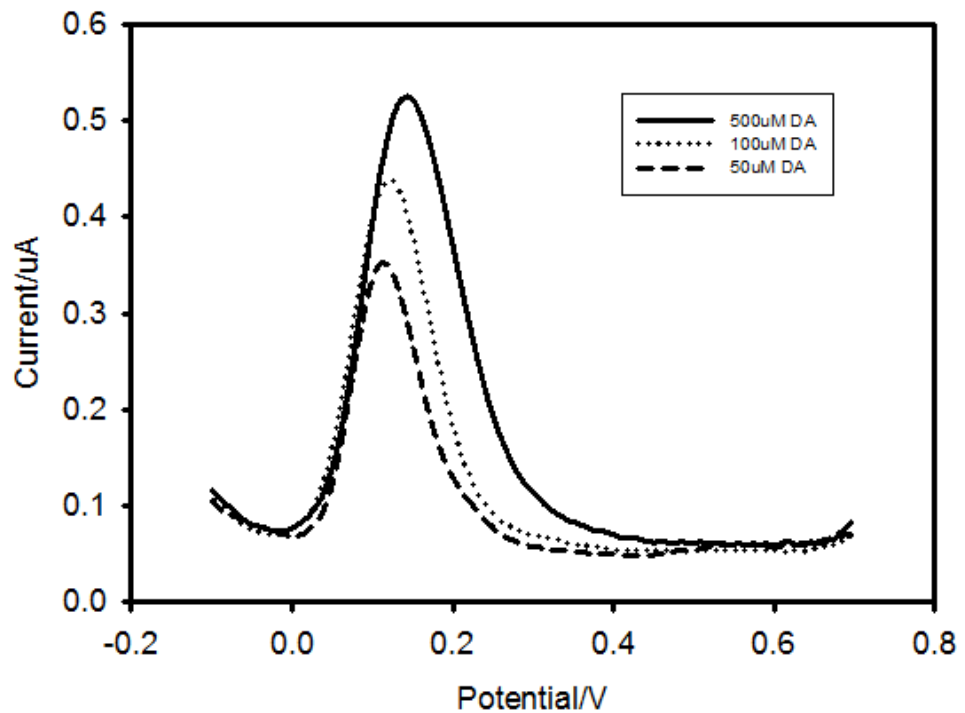


그림 59. CSF 내 도파민의 DPV 특성

위에 제시된 결과를 통해서 본 연구에서 제작된 전기화학적 측정방식 기반의 탐침형 뇌센서의 플랫폼이 뇌척수내에서의 신경전달 물질인 도파민 측정에 적용가능함을 알 수 있었으며, 이는 3단계에서 수행할 삽입형 뇌센서의 실현가능성을 보여주고 있다.

[신경세포 PC12의 전기화학적 응답특성]

본 연구에서는 전기화학적 측정 방식 기반의 뇌센서의 인체내에서의 사용가능성을 살펴보기 위해서 먼저 세포단위에서 센서의 적용가능성을 검토하였다. 모델 세포로는 PC12 세포를 사용하였으며, 본 세포는 세포밖으로 도파민을 분비하는 세포로 알려져 있다. 먼저 PC12세포를 배양하였으며, 기관위에 배양된 PC12 세포의 이미지는 그림 60에 나타내었다.

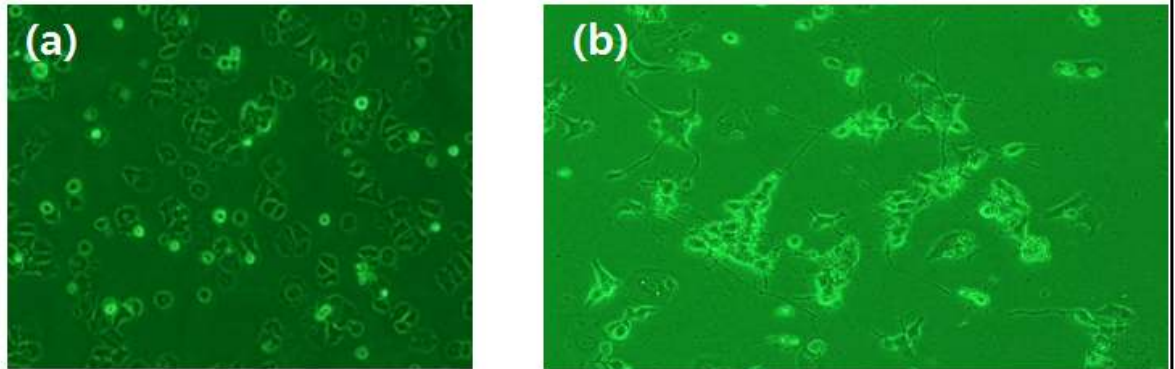


그림 60. PC 12세포의 형상. (a) 미분화된 상태, (b) 분화된 상태

분화된 PC12 세포의 전기화학적 특성인 CV와 DPV를 3전극 구조의 전기화학 시스템을 사용하여 측정하였다. 일반적으로 PC12 세포가 전극이 패딩된 고체기관위에 고정화시키기 위해서 RGD 펩타이드를 이용하였으며, 고정화된 세포의 DPV의 특성은 그림 61에 나타낸 바와 같다. 고정화된 PC12는 전기화학적으로 산화와 환원피크를 가지며, 이는 PC12 세포가 분비하는 도파민에 의한 산화 환원 피크로서 실질적으로 세포가 분비하는 형태의 도파민에 대해서도 전기화학적 방식의 센서가 작동될 수 있음을 나타낸다.

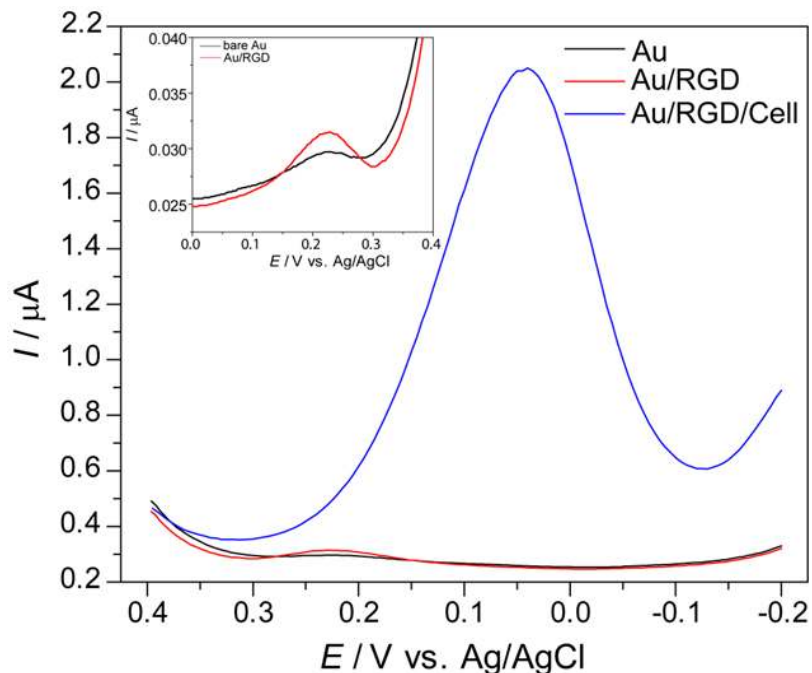


그림 61, PC12 세포의 DPV 특성

또한, PC12 세포의 DPV 특성 또한 지금까지 본 연구진이 PBS buffer 및 뇌척수액 상에서 실험한 결과가 비슷한 양식을 보였다. 이를 토대로 본 시스템이 생체내에서도 사용가능함을 알 수 있다.

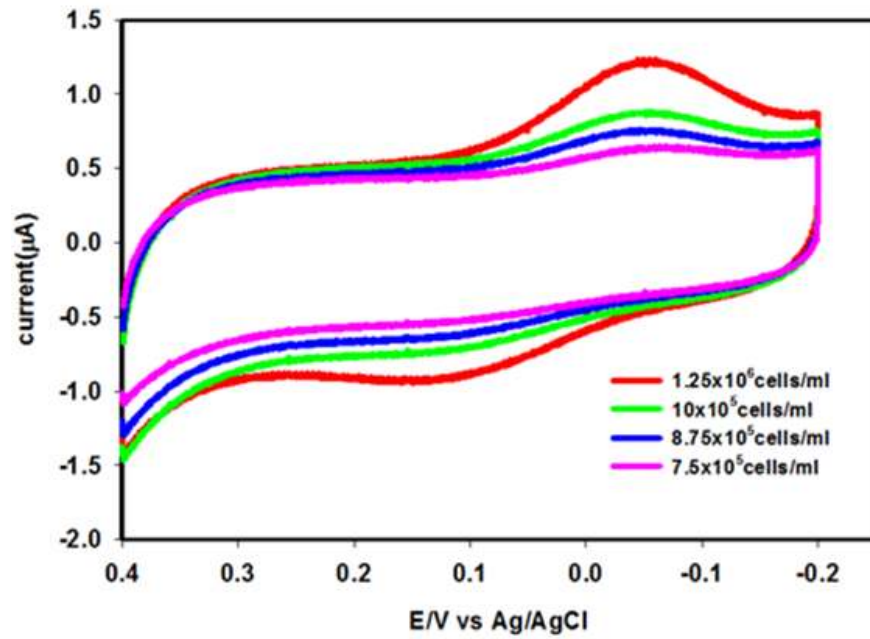


그림 62. 세포농도에 따른 CV 특성변화

또한, PC12 세포의 농도의 변화에 따라 분비되는 도파민의 농도가 변하기 때문에 그림 62에 나타낸 바와 같이 세포의 농도에 비례하여서 전기화학적 세기가 비례하는 경향을 보였다.

## 제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

본 연구에서는 나노패턴 기반기술, 생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발, 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술, 탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물분자에 대한 전기적 신호 측정시스템 기술을 확보하였다. 이는 연도별 연구 목표 및 평가 착안점에 입각하여 판단할 때 연구개발 목표를 100% 달성하였다고 볼 수 있음.

본 연구에서 개발된 기술은 바이오센서, 바이오칩, 랩온어칩(Lab-on-a-chip), 임상 등을 포함하여 보건, 의료, 정밀화학, 바이오인프라, R&D 산업, 전자 및 화학 산업에 이르기까지 다양한 분야에 응용이 가능할 것으로 기대되며, 이에 따라 관련 분야의 기술 발전에 크게 기여할 것으로 예측 됨.

### (1) 연구개발의 최종목표

- 양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 탐침형 뇌센서의 요소기술 개발
- 전기적 신호 검출 기반의 뇌센서 시스템 개발을 위한 플랫폼 기술 확보
- 뇌질환의 진단과 치료가 가능한 통합형 시스템 구축을 위한 원천기술 확보

### (2) 연차별 연구개발 목표 및 내용

구분	연구개발 목표	연구개발 내용 및 연구범위
1차년도	나노패턴 기반기술 확보	- 나노와이어, 나노간극 제작 - 제작된 구조체 확인 (1 μm 이하) - 균일한 구조체 형태 수율 획득
	생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발	- 생체분자와 금속입자 복합체 제작 - 생체물질/금속입자 복합체 확인
	생체친화성 탐침 제작기술 확보	- 뇌센서에 적합한 구조와 재료를 이용한 탐침 제작 기술 확보
	탐침형 뇌센서 플랫폼 설계 및 제작	- 나노패턴과 생체분자를 이용한 탐침형 뇌센서 플랫폼 설계 및 제작
2차년도	나노패턴 기반기술 확보	- 나노와이어, 나노간극 제작 - 제작된 구조체 확인 (크기: 500 nm 이하)
	탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보	- 탐침형 센서 제작을 위한 유체 제어 기술 확보 - 노이즈 감소를 위한 기술 개발
	탐침과 센서의 하이브리드 접합 기술 개발	- 탐침 특성평가 - 센서의 하이브리드 접합 공정 개발



	나노패턴과 생체분자를 이용한 전기신호 측정	- 생물분자 반응을 전기적으로 측정
3차년도	나노패턴 기반기술 확보	- 나노와이어 제작 - 제작된 구조체 확인 (크기: 200 nm 이하).
	탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보	- MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작 기술 확보 - MEMS기술을 이용한 탐침형 전기화학측정 기반의 센서 제작기술 확보
	탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물 전기신호 측정 기술 개발	- 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 - 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 - 생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발
	전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서의 응용 가능성 검토	- 개발된 탐침형 뇌센서의 성능과 전기적 측정시스템의 검출능 검토

### (3) 계획대비 달성도

구분	년도	세부연구목표	달성내용	달성도(%)
1차 년도	2009	나노패턴 기반기술 확보	- 나노와이어, 나노간극 제작 - 제작된 구조체 확인 (1 μm 이하). - 균일한 구조체 형태 수율 획득	100
		생체분자/금속입자 하이브리드 소재 개발	- 생체분자와 금속입자 복합체 제작 - 생체물질/금속입자 복합체 확인	100
		생체친화성 탐침 제작기술 확보	- 뇌센서에 적합한 구조와 재료를 이용한 탐침 제작 기술 확보	100
		탐침형 뇌센서 플랫폼 설계 및 제작 기술 확보	- 나노패턴과 생체분자를 이용한 탐침형 뇌센서 플랫폼 설계 및 제작 기술 확보	100
2차 년도	2010	나노패턴 기반기술 확보	- 나노와이어, 나노간극 제작 (크기: 500 nm 이하) - 제작된 구조체 확인	100

		<p>탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 탐침형 센서 제작을 위한 유체제어 기술 탐색</li> <li>- 노이즈 감소를 위한 기술 개발</li> </ul>	100
		<p>센서의 하이브리드 접합 기술 개발</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 탐침 특성평가</li> <li>- 하이브리드 접합 공정 개발</li> </ul>	100
		<p>생체분자 박막 나노소자 제작 및 미세 전기적 신호 검출 기술 확보</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 구성된 복합구조체를 확인</li> <li>- 구성된 복합구조체를 이용한 전기적 신호검출 여부</li> </ul>	100
		<p>나노패턴과 생체분자를 이용한 전기신호 측정</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 생물분자 반응을 전기적으로 측정</li> </ul>	100
3차 년도	2011	<p>나노패턴 기반기술 확보</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 나노와이어 제작</li> <li>- 제작된 구조체 확인 (크기: 200 nm이하).</li> </ul>	100
		<p>탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술 확보</li> <li>- MEMS기술을 이용한 전기화학측정 기반의 탐침형 센서 제작기술 확보</li> </ul>	100
		<p>탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물 전기신호 측정 기술 개발</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작</li> <li>- 전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작</li> <li>- 생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발</li> </ul>	100
		<p>전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서의 응용 가능성 검토</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 개발된 탐침형 뇌센서의 성능과 전기적 측정시스템의 검출능 검토</li> </ul>	100

※ 연구진행중 변경된 연구개발목표, 연구개발내용 및 범위

본 연구 과제 양자 소재를 이용한 나노탐침형 뇌센서 개발 과제 중 연구개발 목표 및 내용에서 금속입자와 생체분자 하이브리드 소재를 이용한 전기적 측정기법에 관련된 부분을 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보로 변경하고자 한다.

연차별 연구개발 목표 및 내용 중 1차년도 계획엔 변경이 없으며, 금속입자와 생체분자 하이브리드 소재를 이용한 전기적 측정기법 내용인 2차년도 [생체분자/금속입자(Q-Dot)을 이용한 Pulsar 특성 확인]와 [생체분자/금속입자(Q-Dot)의 Pulsar 특성을 이용한 측정 시스템 설계], 그리고 3차년도 [나노 간극상에서 생체분자/금속입자 복합체의 기능 구현]와 [전기적 측정 시스템 기반의 뇌질환 센서 개발]과 관련된 내용을 보다 본 연구의 최종목표와 결부되는 2차년도 [탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 기술 탐색][노이즈 감소를 위한 기술 개발 (electrode passivation)]와 3차년도 [외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발],[민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보]등 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보와 관련된 내용으로 변경하고자 한다.

당초 제안서를 제출할 당시, 2차년도 생체분자/금속입자(Q-Dot)을 이용한 Pulsar 특성 확인, 생체분자/금속입자(Q-Dot)의 Pulsar 특성을 이용한 측정 시스템 설계, 3차년도 나노 간극상에서 생체분자/금속입자 복합체의 기능 구현, 전기적 측정 시스템 기반의 뇌질환 센서 개발을 통한 금속입자와 생체분자 하이브리드 소재를 이용한 전기적 측정기법 연구를 제안하였으나, 제안된 시스템은 실험과정상 여러단계가 요구되어 소형화, 집적화가 어렵고, 탐침형 센서로의 응용이 비효율적이라고 판단되었다. 그리하여, 제 2세부(광학적 측정 기법)와 제 3세부(전기적 측정 기법)에서 제안되는 측정 시스템에 보다 실질적이고 효율적으로 적용 가능한 미세유체 제어기술과 나노구조 복합체의 결합을 통한 MEMS 기반의 나노탐침형 뇌센서 제작 기술을 확보하여 보다 본 연구의 최종 목표인 뇌질환 유발물질 (Gava, amyloid 등) 측정을 가능하게 하는 바이오기술과 나노기술이 융합된 전기적 측정 시스템 기반의 나노 탐침형 뇌센서 개발 및 이를 통한 뇌질환 진단 및 치료 분야의 원천기술 확보에 집중하고자, 2차년도 [생체분자/금속입자(Q-Dot)을 이용한 Pulsar 특성 확인]와 [생체분자/금속입자(Q-Dot)의 Pulsar 특성을 이용한 측정 시스템 설계], 그리고 3차년도 [나노 간극상에서 생체분자/금속입자 복합체의 기능 구현]와 [전기적 측정 시스템 기반의 뇌질환 센서 개발]과 관련된 내용을 2차년도 [탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 기술 탐색][노이즈 감소를 위한 기술 개발 (electrode passivation)]와 3차년도 [외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발],[민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보]등 탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보와 관련된 내용으로 변경하고자 한다.

본 연구과제 중 연구개발 목표는 변화가 없으나 그 연구목표를 보다 효과적으로 달성하기 위해서 연구내용에서 전기적 측정 기반 뿐만 아니라 전기화학적 측정기반의 탐침형 센서의 내용을 추가하고자 함. 이러한 연구내용의 추가에 입각하여 2단계 3차년도 연구평가 착안점을 소폭 변경하였음.

변경전의 “외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발”과 “민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보”는 모두 “MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술”에 포함이 되며 추가적으로 “MEMS기술을 이용한 탐침형 전기화학측정 기반의 센서기술”을 수행하여 연속적으로 신속하게 장기간적으로의 뇌질환 측정 가능성을 전기적 측정 기반 시스템과 동시에 탐색하고자 함. 2단계 2차년도에 나노구조체가 형성된 3차원 구조의 working electrode를 사용하여 도파민을 측정하였으며 뇌센서로의 가능성을 확인하였음.

○ 연구내용 변경표:

변경 전			변경 후		
세부연구 목표	연구내용	연구범위	세부연구 목표	연구내용	연구범위
탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보	-외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발 -민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보	기반기술 적용	변동없음.	-MEMS기술을 이용한 탐침형 실리콘 나노와이어 센서 제작기술 확보 -MEMS기술을 이용한 탐침형 전기화학측정 기반의 센서 제작기술 확보	변동없음
탐침형 뇌센서 플랫폼 구성 및 생물 전기 신호 측정 기술 개발	-나노패턴과 생체물질을 이용한 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 -생체분자를 이용한 생물 전기신호 측정 시스템 개발	기반기술 적용	변동없음.	-실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 -전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서 플랫폼 제작 -생체분자에 대한 전기신호 측정 시스템 개발	변동없음

본 과제의 궁극적인 연구목표인 탐침형 뇌센서 개발을 효과적으로 수행하기 위해서 추가적으로 2차년도에 3차원구조의 나노구조체로 구성된 working electrode를 제작하여 이를 신경전달물질인 도파민에 적용하였고 그 결과 뇌센서로 적용 가능성이 충분하다고 판단하여 3차년도에 전기화학적 측정기반의 탐침형 뇌센서를 제작하는 것을 연구내용에 추가하고자 함. 세부연구목표에는 변동사항이 없음. 연구내용이 추가됨에 따라 연구평가 착안점을 변경하였고 그 내용은 아래와 같음.

변경전의 “탐침과 센서의 하이브리드 접합기술이라는 세부연구목표와 그에 따른 평가착안점”, 그리고 탐침형 센서제작을 위한 MEMS 공정기술 확보라는 세부연구목표에 따른 “외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발과 민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보”라는 연구내용은 MEMS기술을 이용한 탐침형 센서 제작 및 생체분자에 대한 전기신호 측정이라는 더욱 포괄적인 연구내용 안에 포함되기 때문에 이를 평가 착안점 및 척도로 사용할 시 더욱 효과적으로 평가가 가능하다고 사료됨.

○ 연구평가 착안점 변경표:

변경 전			변경 후		
세부연구목표	가중치	평가 착안점 및 척도	세부연구목표	가중치	평가 착안점 및 척도
나노패턴 기반기술 확보	20 %	-나노와이어, 나노간극 제작 (크기: 200 nm 이하) -제작된 구조체 확인	변동없음	20 %	변동없음

탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술 확보	25 %	-외부전선과의 연결시 노이즈 방지를 위한 연결 방법 탐색 및 개발 -민감도 향상을 위한 유체제어 기술 확보	변동없음	25 %	-MEMS기술을 이용한 실리콘 나노와이어 기반의 탐침형 센서 제작 유무 -MEMS기술을 이용한 전기화학적 측정 기반의 탐침형 센서 제작 유무
탐침과 센서의 하이브리드 접합기술 개발	25 %	- 탐침 특성평가 (내부 도전율, 외부와의 절연도, 생체친화성) - 제작된 탐침과 센서의 하이브리드 접합 및 패키지 공정 개발	탐침형 뇌센서의 생체분자에 대한 전기(화학)신호 측정 기술 개발	25 %	-실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서의 생체분자에 대한 전기신호 측정 -전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서의 생체분자에 대한 전기화학적 신호 측정
전기적 측정 시스템의 나노탐침형 뇌센서의 실제 응용 가능성 검토	20 %	-개발된 탐침형 뇌센서의 성능과 전기적 측정시스템의 검출 능력 검토	변동없음	20 %	변동없음
논문, 특허, 학술회의 발표의 수	10 %	-6건 이상 논문 또는 특허 제출 -6건 이상의 학술회의 발표	변동없음	10 %	변동없음

(4) 위 연구목표(총연구기간)에서 중요도 순으로 4-5개 목표 추출 및 가중치 부여

번호	세부연구목표	가중치
1	전기화학적 측정 기반의 탐침형 뇌센서의 생체분자에 대한 전기화학적 신호 측정	30
2	실리콘 나노와이어 기반 탐침형 뇌센서의 생체분자에 대한 전기신호 측정	30
3	탐침형 센서 제작을 위한 MEMS 공정기술	20
4	나노패턴 기반기술 확보	20
계		총 100%

## 제 5 장 연구개발결과의 활용계획

### ■ 기술적 활용 기대

뇌 과학은 21세기 산업혁명의 핵심 분야 중 하나로 꼽히고 있으며, 인간의 수명, 질병 등 의료분야 뿐만 아니라 신경망칩 등 컴퓨터와 정보통신, 인공지능 로봇 등 첨단산업과 밀접한 관계가 있으며, 현재 선진 기술 국가를 중심으로 지식기반의 고부가가치 산업 육성을 통해 미래 성장 동력을 확보할 필요성이 대두되면서 뇌 기능 이해(BT)와 뇌 정보 처리기술(IT)을 바탕으로 융합기술 분야에서의 기술혁신과 원천기술 확보의 중요성이 제기되고 있다. 하지만 국내에서는 주로 뇌질환치료제 개발과 관련하여 뇌질환 발병 메카니즘을 규명하고자 하는 분자·세포 생물학적 연구만이 있을 뿐 진단과 치료에 본격적인 연구가 이루어지지 않아 통합적인 연구가 절실히 요구되고 있다. 따라서, 본 연구진은 첨단 기술로 주목받고 있는 나노기술과 생명공학기술을 융합하여 뇌질환의 진단 및 치료를 위해 뇌의 미세한 생체변화를 전기적으로 측정하고 정확한 정보를 제공하고자 하는 신개념의 양자소재를 이용한 전기적 측정 시스템 기반의 나노탐침형 뇌센서 시스템을 개발하여 오늘날 사회 문제화 되는 뇌질환 진단의 새로운 기술의 원천 기술을 확보하고자 한다. 개발된 기술은 확장되어 기타 다른 질병의 지표물질들을 저농도로 측정을 가능하게 하여 국민의 보건향상을 위한 핵심기술로 적용될 수 있을 뿐만 아니라 식품, 보건, 국방 분야의 유해물질 측정용 나노 바이오칩, 센서기술 개발을 위한 원천기술로 광범위하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

### ■ 경제-산업적 기대

세계가 점차 고령화 사회로 접어들면서 뇌졸중, 파킨슨씨병, 알츠하이머, 간질, 기억상실증 등 각종 뇌질환에 시달리는 사람들이 급증하고 있으며, 그 비용도 천문학적으로 소요되고 있음. 현재 퇴행성 뇌질환의 연간 시장규모는 미국이 2백조원, 한국이 약 10조원에 달하며, 2030년에는 2배 이상 증가할 것으로 예상된다. (KISTI 부품소재분석보고서 2005년)

국내의 경우 대학을 중심으로 신경과학 부설 연구소는 모두 16개 기관이며 이들 연구소를 중심으로 창의 연구단, 국가지정 연구실, 우수연구 센터 등을 통한 연구비 지원이 이루어지고 있으며 일부는 국제적으로 경쟁력 있는 기술을 보유 하고 있으나 기존에 국내에 성숙된 나노 관련 기술과 뇌질환 관련 연구 간에 상호 유기적인 연구가 진행 되지 못하고 있으며 기존의 연구는 주로 질병의 원인이나 병원 등에서 사용하는 진단기기를 개발하는 방향으로 연구 되어옴. 따라서, 본연구진이 제안하는 뇌질환 진단과 치료의 시스템 통합 시스템이 개발될 경우 향후 수백조원 이 될 것으로 예측되는 뇌질환 관련 산업에서 원천 기술 확보를 통한 국가 경쟁력 확보에 일조 할 수 있을 것으로 기대됨.

### ■ 추가연구의 필요성

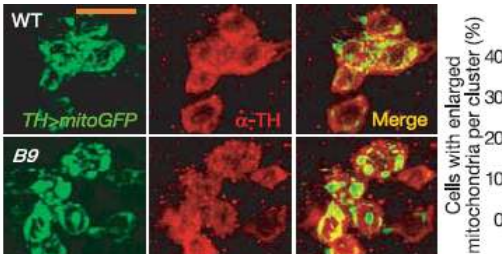
1, 2단계에서는 뇌질환 유발 물질을 진단 가능하게 하는 바이오기술과 나노기술이 융합된 양자소재를 이용한 전기적 측정시스템 기반의 나노 탐침형 뇌센서 개발을 위한 핵심 기초기술을 개발하였으며, 향후 실제 뇌질환 환자의 치료 시술시, 시술과 동시에 유발물질을 측정하여 진단 및 치료하기 위해서는 1, 2단계에서 개발된 기술들이 집적화되고 결합되어 3단계에서 새롭게 제안되는 전기적 기반의 탐침 형태의 소형화된 뇌질환 센서는 반드시 개발되어야만 한다.

## 제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

연구	연구 내용	연구 결과 및 성과
<p>Applied neurosolutions (미국)</p>		<p>- Deep Brain Stimulation(DBS)에 사용되는 Implantable pulse generator 및 lead 등을 제작</p>
<p>Richard G. Bittar Lab. (Monash Univ., 오스트레일리아)</p>		<p>- 운동장애환자에게 DBS수술을 시술하여 치료</p>
<p>GE (미국)</p>		<p>- 기존 MRI와 달리 sodium, phosphorous등의 원소들의 신호검출을 통해 세포 대사 및 뇌의 기능을 직접적으로 관찰할 수 있는 High power MRI 개발.</p>
<p>Christian Haass Lab. (Ludwig-Maximilians Univ., 독일)</p>		<p>- Alzheimer disease를 일으키는 치명적인 물질인 Amyloid β-peptide(Aβ)의 변형과 축적을 통해 병인이 됨을 분자생물학적으로 규명</p>
<p>Siemens (독일)</p>		<p>- 전신을 스캔할 수 있는 MRI장비 개발</p>

<p>Charles M. Lieber Lab. (Harvard Univ., 미국)</p>		<p>- Nano gap 상에 구성된 nano wire를 통해 전기적인 방법으로 실시간으로 single virus 결합을 측정함.</p>
<p>Cees Dekker Lab. (Delft Univ., 네덜란드)</p>		<p>- Nano Gap 상에 구성된 탄소 나노튜브에 단백질을 구성해 pH의 변화를 Conductance의 변화를 통해 측정.</p>
<p>Ehud Gazit Lab. (Telaviv Univ., 이스라엘)</p>		<p>- 자기조립으로 만들어진 Peptide tube를 금속기판상에 구성하고 이를 이용해 금속 nano wire 제작</p>
<p>가톨릭 대학교 이경진 / 김영우 교수 연구팀</p>		<p>- 거대전극기술만을 활용하는 방법으로 표적을 정확하게 삽입하여 뇌심부 전기 자극술(Deep Brain Stimulation) 구현.</p>
<p>(주)크리스탈지노믹스</p>		<p>- 뇌 질환과 관련된 단백질들의 구조를 밝히고 고유 선도 물질을 개발하여 신약 개발. - 표적 단백질의 해당공간에 보다 잘 결합할 수 있는 작용기를 도입 계함으로 신약 물질의 활성을 향상.</p>
<p>연세대 오영준 교수 연구팀</p>		<p>- 파킨슨 질환 관련 분자표적의 대량 발굴 및 세포사멸지도의 작성. - 뇌 질환을 일으키는 도파민성 물질과 뇌 질환으로 생성되는 다양한 표지 물질 및 그 영향으로 인한 세포의 사멸을 연구.</p>



<p>카이스트 정종경 교수 &amp; (주)제넥셀 연구팀</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- JNK 효소의 활성 억제를 통한 도파민성 뇌신경세포 파괴 과정과 킨슨씨 병의 원인을 밝힘(2006,Nature)</li> <li>- 이상의 결과를 바탕으로 유전자 발굴시스템(GeniSys)으로 유명한 바이오기업 제넥셀과의 공동 연구를 진행 중.</li> </ul>
<p>서울대학교 김성준 교수 연구팀</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 생물체의 신경 신호를 전기 신호로 바꾸어 생체 신호를 기록하거나 외부의 기 자극을 생체 내부로 전달하여 신경 세포를 자극하는 미세전극을 연구.</li> </ul>
<p>성균관대 최용 교수 연구팀</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 양전자 방출 단층 촬영(PET)의 응용을 통한 파킨슨 씨 병 및 알츠하이머의 진단법 연구.</li> </ul>
<p>포항공과대학 최희철 교수 연구팀</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 나노소자 구현을 위한 카본나노튜브 나노간극 하이브리드 FET 소자 기술</li> </ul>
<p>한국표준과학 연구원 윤용주 박사 연구팀</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 단분자 레벨 측정 가능한 미세 나노 간극 제작 기술.</li> </ul>

## 제 7 장 참고문헌

1. Arntz, Y., Seelig, J.D., Lang, H.P., Zhang, J., Hunziker, P., Ramseyer, J.P., Meyer, E., Hegner, M., Gerber, C., *Nanotechnology* 14 (1), 86– 90 (2003)
2. Bar, K.J., Franke, S., Wenda, B., Muller, S., Kientsch-Engel, R., Stein, G., Sauer, H., *Neurobiology of Aging* 24 (2), 333– 338 (2003)
3. Beier, H.T., Cowan, C.B., Chou, I.-H., Pallikal, J., Henry, J.E., Benford, M.E., Jackson, J.B., Good, T.A., Cote, G.L., *Plasmonics* 2 (2), 55– 64 (2007)
4. Bondy, C.M., Siitari, D.W., Root, T.W., Lightfoot, E.N., *Journal of Chromatography A* 1080 (1), 2– 14 (2005)
5. Bunimovich, Y.L., Chin, Y.S., Yeo, W.-S., Amori, M., Kwong, G., Heath, J.R., *Journal of the American Chemical Society* 128 (50), 16323– 16331 (2006)
6. Chen, R.J., Choi, H.C., Bangsaruntip, Yenilmez, S., Tang, E.X., Wang, Q., Chang, Y.-L., Dai, H., *Journal of the American Chemical Society* 126 (5), 1563– 1568 (2004)
7. Choi, J.-W., Lee, W., Oh, B.K., Lee, H., Lee, D., *Biosensor and Bioelectronics* 22 (5), 764– 767 (2006)
8. Choi, J.-W., Oh, B.K., Jang, Y.H., Kang, D.Y., *Applied physics Letters* 93 (3), 033110 (2008)
9. Delamar, E., Miche, B., Biebuyck, H.A., Gerber, C., *Advanced Materials* 8 (9), 719– 729 (1996)
10. Dutta, P., Tipple, C.A., Lavrik, N.V., Datskos, P.G., Hofstetter, H., Hofstetter, O., Sepaniak, M.J., *Analytical Chemistry* 75 (10), 2342– 2348 (2003)
11. Gearing, M., Tigges, J., Mori, H., Mirra, S.S., *Neurobiology of Aging* 17 (6), 903– 908 (1996)
12. Karyakin, A., Presnova, G.V., Rubtsova, M.Y., Egorov, A.M., *Analytical Chemistry* 72 (16), 3805 – 3811 (2000)
13. Kim, M.H., Park, T.S., Yoon, E., Lee, D.-S., Woo, H.J., Chun, D.I., *Journal of Materials Research* 14 (4), 1255– 1260 (1999)
14. Kim, K.S., Lee, K.H., Kim, C.H., Kim, K.Y., Kim, M.G., *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 12 (2), 80– 85 (2007)
15. Kossek, S., Padeste, C., Tiefenauer, L.X., Siegenthaler, H., *Biosensor and Bioelectronics* 13 (1), 31– 43 (1998)
16. Lasseter, T.L., Cai, W., Hamers, R.J., *The Analyst* 129, 3– 8 (2004)
17. Lee, W.C., Oh, B.K., Lee, W.H., Choi, J.W., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 40 (3), 143– 148 (2005)
18. Lee, W., Oh, B.K., Kim, Y.W., Choi, J.W., *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 6 (11), 3521– 3525 (2006)
19. Lee, S.W., Chang, W.J., Bashir, R., Koo, Y.M., *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 12 (3), 185– 199 (2007)
20. Li, B., Wang, H., Yang, J., Hou, J.G., *Ultramicroscopy* 98 (4), 317– 334 (2004)
21. Pratico, D., Clark, C.M., Liun, F., Lee, Y.-M., Trojanowski, J.Q., *Archives of Neurology* 59 (6), 972– 976 (2002)
22. Rawlett, A.M., Hopson, T.J., Nagahara, L.A., Tsui, R.K., *Applied Physics Letters* 81 (16), 3043– 3045 (2002)

23. Scahill, R.I., Schott, J.M., Stevens, J.M., Rossor, M.N., Fox, N.C., Proceedings of the National Academy of Sciences 99 (7), 4703- 4707 (2002)
24. Tsai, C.Y., Chang, T.-L., Kuo, L.-S., Chen, P.-H., Applied Physics Letter 89 (20), 203902 (2006)
25. Xiao, Y., Patolsky, F., Katz, E., Hainfeld, J.F., Willner, I., Science 299 (5614), 1877-1881 (2003)
26. Y. Cui, Q. Wei, H. K. Park, C. M. Lieber, Science 293, 1289 (2001)
27. J. M. Krans, J. M. van Rutenbeek, V. V. Fisun, I. K. Yanson, L. J. de Johgh, Nature 375, 767 (1995)
28. K. K. Likharev, T. Claeson, Sci. Am. June. 80 (1992)
29. M. Bockrath, W. Liang, D. Bozovic, J. H. Hafner, C. M. Lieber, M. Tinkham, H. Park, Science 291, 283 (2001)
30. J. T. Hu, T. W. Odom, C. M. Lieber, Acc. Chem. Res. 32, 435 (1999).
31. M. Valden, X. Lai, D. W. Goodman, Science 281, 1647 (1998).
32. S. Y. Chou, P. R. Krauss, P. J. Renstrom, Appl. Phys. Lett, 67, 3114 (1995).
33. S. Y. Chou, P. R. Krauss, W. Zhang, L. Guo, L. J. Zhuang, Vac. Sci. Technol. B 15, 2897 (1997)
34. J. S. Huh, M. I. Shepard and J. Melngailis, J. Vac. Sci. Technol. B. 9, 173 (1991)
35. H, Lee and G. Y. Jung, J. J. Appl. Phys 43, 8369 (2004)
36. M. C. McAlpine, R. S. Friedman, and C. M. Lieber, Nano Lett. 3, 443 (2003)
37. J. F. Klemic, D. A. Routenberg, P. N. Wyrembak, D. B. Turner-Evans, A. D. Hamilton, D. A. LaVan, T. M. Fahmy, and M. A. Reed, Nature 445, 519 (2007)
38. Z. Li, Y. Chen, X. Li, T. I. Kamins, K. Nauka, and R. S. Williams, Nano Lett. 4, 245 (2004)
39. M. C. McAlpine, H. Ahmad, D. Wang and J. R. Heath, Nat. Mater. 6, 379 (2007)
40. Y. Cui, X. Duan, J. Hu, C. M. Lieber, J. Phys. Chem. B 104, 5213 (2000)
41. X. Duan, Y. Huang, Y. Cui, J. Wang, C. M. Lieber, Nature 406, 66 (2000)
42. Y. Huang, X. Duan, Y. Cui, L. J. Lauhon, K. H. Kim, C. M. Lieber, Science 294, 1313 (2001)
43. J. I. Hahm and C. M. Lieber, Nano lett. 4, 51 (2004)

평가의견 수정·보완 요구사항	평가의견 수정·보완 조치사항	비고(해당 Page)
○보고서 상에서의 평가의견 수정 보완 요구사항은 해당 없음	○보고서 상에서의 평가의견 수정 보 완 요구사항은 해당 없음	

주 의

1. 이 보고서는 교육과학기술부에서 시행한 원천기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 교육과학기술부에서 시행한 원천기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.