

# 지능형 유무기 하이브리드 나노전달시스템 개발

글 \_ 이상천  
경희대학교 치의학전문대학원

## 1. 서론

질병 진단 및 치유를 위한 현대 의학은 현재까지 대부분 수술과 약물투여에 의존해 왔으나 수술과정에서 나타나는 마비, 감염, 거부반응 등을 비껴가기는 어려운 실정이고, 약물투여를 통해 치료효능을 얻을 수 있는 있지만 수반되는 부작용이 심각하다. 21세기의 biotechnology (BT)의 방향은 2003년에 발표된 NIH roadmap에서 New Pathways to Discovery라는 주제 안의 5개 주요기술 부분에 Nanomedicine 분야가 제시될 정도로 나노기술과 바이오 기술을 바탕으로 보면, 다학제적 접근 (BT와 NT의 융합) 분야의 하나로 의학 분야에서의 nanotechnology의 적용을 들 수 있다. NBT 융합기술의 대표적인 예인 '나노의학 (nanomedicine)' 분야는 나노기술의 질병 치료를 위한 의학적 적용의 맥락에서 살펴볼 수 있다. 이는 나노 기술을 기반으로 질병 치료가 이루어지면 지금 이루어지는 의학의 한계를 극복할 수 있다는 큰 가능성을 보여준다. 나노의학은 전혀 새로운 접근을 통해 질병을 치료할 수 있다. 예를 들면, 나노 크기의 완벽한 성능을 가진 '나노전달체(nanocarrier)'가 항암제를 싣고 혈관을 통해 특정 암 부위에 도착해, 종양에 선택적으로 항암제를 투여하고 완벽하게 암세포를 괴멸시키는 방법과 같이 나노의학은 무한한 가능성을 품고 있다. 잠재된 가능성과 기술의 토대 속에서 좀 더 효과적이고 능동적인 질병치료를 위한 나노플랫폼의 형태를 갖춘 신약의 개발과 제품화가 이루어져야할 필요성이 대두되고 있다.

세라믹 및 금속으로 대변되는 무기재료와 저분자 유기 화합물, 천연 및 합성 고분자 등의 유기재료가 조합된 유무기 하이브리드 소재는 각각의 독립적인 소재에서는 기대하기 힘든 물성 및 기능을 발현할 수 있다는 점에서 바이오소재로 각광받고 있다. 또한, 생체적합성이 우수한 소재의 조합을 통해 질병 진단 및 치료를 포함한 의과학 및 의공학 분야에 다양한 새로운 고기능성 시스템이 개발되고 있다. 특히, 질병치료를 획기적인 전기를 마련할 수 있는 약물, 단백질, 유전자 나노전달시스템을 유무기 하이브리드화를 통해 개발하려는 시도가 전 세계적인 이슈가 되고 있다.

본 고에서는 유무기 하이브리드 소재에 자극감응형 특성이 도입되어 암, 알츠하이머 등 다양한 질병치료에 적용가능한 지능형 나노약물전달체, 단백질 전달체 및 유전자 전달시스템의 최근 연구동향에 대해 소개하고자 한다. 특히, 생체친화성이 뛰어난 세라믹 소재인 메조다공성 실리카 나노입자 (mesoporous silica nanoparticle) 및 인산칼슘 (calcium phosphate)을 기반으로 한 나노전달시스템에 초점을 맞춰 소개하고자 한다.

## 2. 질병치료용 유무기 하이브리드 전달시스템

유기 고분자 소재의 장점 및 무기 세라믹 소재의 이점이 결합된 고기능성 전달시스템을 위해 현재까지 많은 연구가 있었고, 본 장에서는 약물전달시스템으로서 메조다공성 실리카 나노입자와 자극 감응성 고분자로 구성된



유무기 하이브리드 전달시스템에 대한 내용을 다루었으며, 유전자 전달시스템으로서 인산칼슘과 블록 공중합체의 하이브리드 나노소재에 대해 소개하고자 한다.

## 2.1. 약물전달용 유무기 하이브리드 전달시스템

약물전달 제어가 가능한 운반시스템은 약물전달 분야에서 가장 중요한 위치를 차지하기 때문에 지난 20여년간 많은 관심을 불러 일으켰다. 제어된 약물전달체 시스템

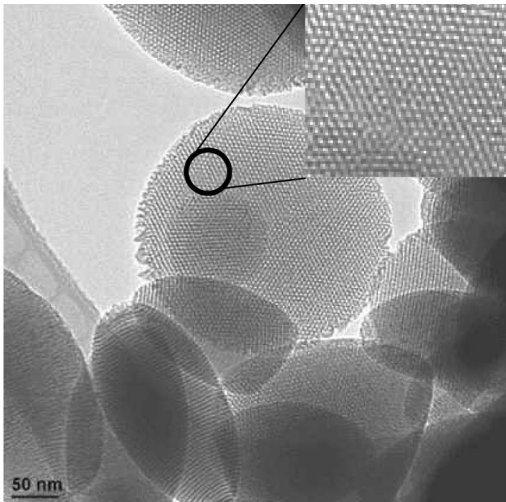


Fig. 1. 메조다공성 실리카 나노입자의 투과전자현미경 (TEM) 이미지.

은 몸의 특정 질병부위에 정확히 약물을 전달할 수 있고 치료효과를 극대화하며 독성을 줄이는 역할을 한다. 최근 들어, 고분자 소재에만 국한되어 왔던 약물전달시스템 개발은 실리카 및 인산칼슘 무기 세라믹 소재를 이용한 전달체 개발로 확장되고 있다.

고도의 규칙성으로 나열된 안정한 메조다공구조 (mesoporous structure), 넓은 표면적, 높은 생체적합성 및 크기 조절이 가능한 나노 메조기공을 갖는 메조다공성 실리카는 독특한 구조적, 물리/화학적 특성으로 인해 다양한 약물의 전달체로서의 응용가능성이 높다. Fig. 1은 전형적인 메조다공성 실리카 나노입자의 내부구조를 보여주고 있으며, 고도의 규칙성을 갖는 기공이 입자내부에 존재하는 것을 알 수 있다. Fig. 2는 실리카 나노입자가 내부 기공에 함유된 약물이 세포막 투과 후 기공을 막고 있던 골드입자가 떨어져 나가면서 약물이 방출되는 기능을 보여주는 모식도이다. Fig. 3은 실리카 나노입자가 단백질 약물을 함유하고 있다가 세포막을 투과해 세포내로 약물 또는 단백질을 전달하는 기능을 보여주는 모식도이다. 근래 들어, 메조포러스 실리카를 사용하여 성공적으로 모델 손님 분자 (model guest molecule)의 로딩 및 방출이 가능한 약물전달시스템이 보고되고 있다. 초기연구로는 약물을 메조기공에 담지하고 방출거동을 평가하는 단순

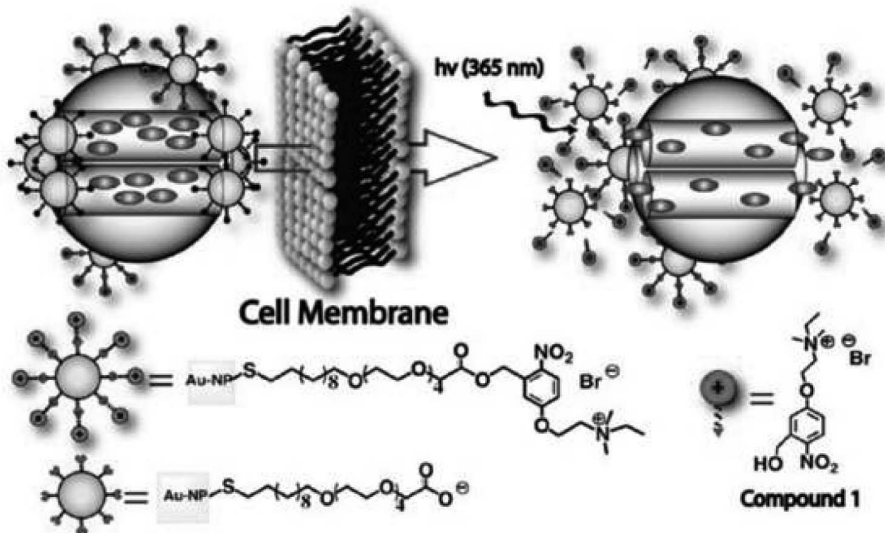


Fig. 2. 메조다공성 실리카로의 세포내부화 (endocytosis) 후 약물방출.

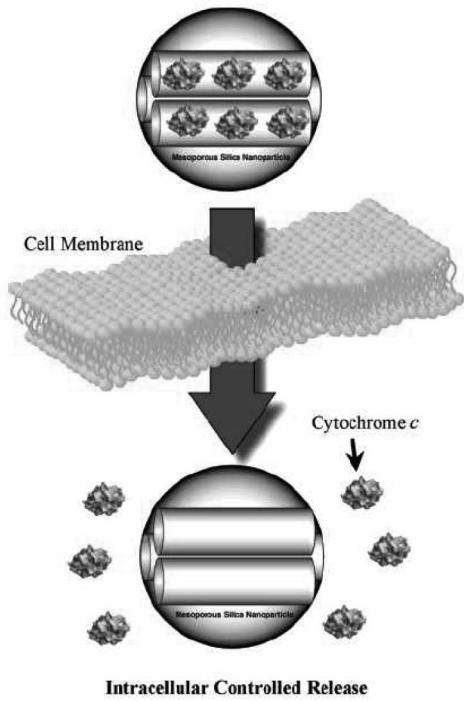


Fig. 3. 멤브레인 불투과 단백질 약물의 세포내 전달.

한 일이 대부분이었으나, 최근, 외부 자극 변화에 따라 약물이 방출되는 지능형 약물전달시스템에 대한 연구가 주류를 이루고 있다. Lin 등은 약물 또는 유전자의 방출을 위해 화학적으로 제거 가능한 캡슐이 존재하는 메조다공성 실리카 나노구조체를 소개하였고, Fujiwara 등은 쿠마린 (coumarin)으로 개질된 메조다공성 실리카로부터 빛 조절에 의한 모델 저분자량 화합물의 방출을 보고하였으며, Stoddart 등은 산화·환원반응에 의해 모델 약물이 방출되는 지능형 메조다공성 실리카를 개발 하였다. 또한, Kim 등은 자극 감응형 폴리로택센 (polyrotaxane) 벨브가 메조다공 입구를 막고 있다가, 특정 pH에서 벨브가 열리면서 약물이 방출되는 흥미로운 연구결과도 소개된 바 있다. 실제 인체의 특정 조직들이 혈액과 보통 조직에 비교해 pH가 약간 산성인 점은 잘 알려져 있다. 따라서, 산성 pH를 기본으로 하는 운반체 시스템은 암과 염증을 일으키는 조직 (pH ~6.8), 엔도솜 (endosome pH 5.5-6.0), 그리고 라이소솜 (lysosome pH 4.5-5.0)과 같은 몸 속의 특별한 부분을 표적하여 약물을 방출하는 효율적인 방법을 제공한다.

Fig. 4는 카르복실산 (carboxylic acid)으로 나노기공 표면이 개질된 메조다공성 실리카 막대와 poly(dimethyldiallylammonium chloride, PDDA)의 복합체를 만들어 pH에 반응하여 기공으로부터 약물 분자를 저장 또는 방출 하는 지능형 운반체 시스템을 보여주고 있다. 이 시스템의 기공의 상태 (열리거나 닫힌)는 pH에 따라 조절 가능하다. Fig. 4에 그려져 있듯이, 반대 전하의 이온 상호결합력으로 음이온 기공 표면과 양이온성 고분자인 PDDA가 이온복합체를 형성하면서 기공 입구를 막아 약물을 안전하게 저장한다. 이 상태에서 pH가 낮아지게 되면 이온화되어 있는 COO가 COOH로 변하게 됨과 동시에 PDDA와 이루고 있던 이온 복합구조가 없어지므로 기공이 열려 약물이 방출되게 된다. Fig. 5에서 처럼, pH 6.5에서는 이온결합을 통해 기공이 막힌 상태이므로 약물방출이 일어나지 않다가, pH가 4.0, 2.0로 낮아지게 되면 기공 내 이온결합 구조가 붕괴되면서 기공이 열려 약물이 방출되게 되는 원리이다.

본 장에서 소개된 유무기 하이브리드 약물전달체들은 메조다공성 실리카의 높은 약물담지 기능, 생체적합성에 고분자의 자극감응성 기능이 결합된 지능형 약물전달시스템의 좋은 예이다. 다양한 메조다공성 실리카와 고분자의 조합을 통해 특정 암조직 등을 선택적으로 표적하여 치료효율을 높일 수 있는 약물전달시스템 개발이 가능할 것으로 사료된다.

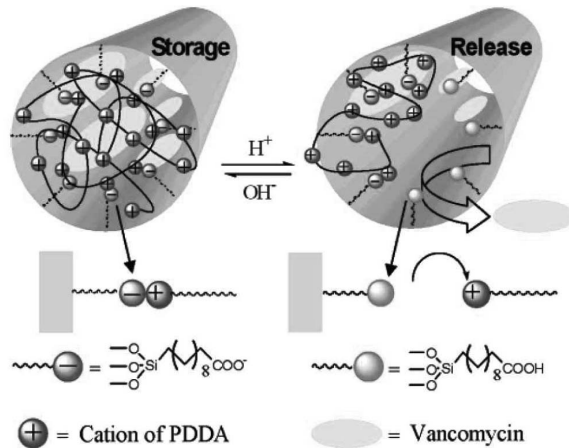


Fig. 4. 메조다공성 실리카 나노입자로부터의 pH 감응형 약물방출.

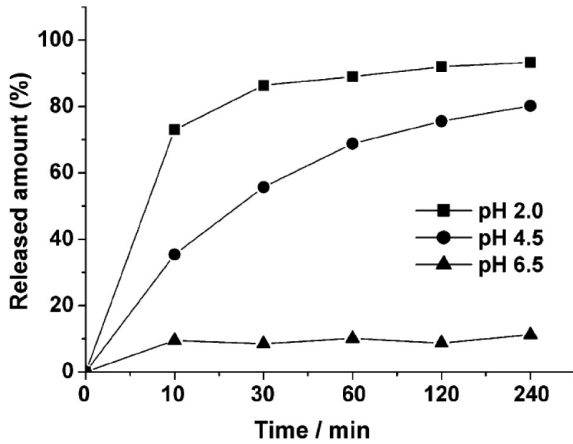


Fig. 5. pH 변화에 따른 메조다공성 실리카의 약물 방출 거동.

## 2.2. 유전자 전달용 유무기 하이브리드 전달시스템

DNA, RNA 등의 유전자를 세포내로 전달하여 특정 치료 단백질로 발현시켜 병든 조직을 치료하는 유전자 전달은 약물전달 기술과 더불어 비약적인 발전을 하고 있다. DNA, RNA 등의 핵산의 치료효과는 세포내 운반체 시스템의 기능에 상당히 의존한다. 운반체 시스템은 그들의 세포 밖 액체의 거친 환경 조건에서 핵산을 훼손 없이 보호해야 하고 세포 안에 있는 동안 충분한 세포내의 농도를 유지하기 위해 일정한 속도로 핵산을 방출해야 한다. 현재 바이러스성 핵산 전달체와 비바이러스성 전달체가 독립적으로 개발되고 있다. 리트로바이러스 (retrovirus) 등의 바이러스성 전달체는 핵산의 전달 및 기능발현 효율이 높는데 반해 면역반응 등의 부작용이 우려되고 있다. 반면에, 양이온성 고분자를 사용한 핵산 전달체는 효율은 바이러스성 전달체와 비교해서 효능은

떨어지나 체내 안정성이 좋아, 효율을 높이려는 시도가 계속 진행 중이다. 현재 비바이러스성 고분자 전달체는, 폴리에틸렌이민 (polyethylenimine), 폴리라이신 (polylysine), 폴리아미도아민 덴드리머 (polyamidoamine dendrimer) 등의 양이온성 고분자를 중심으로 발달해 왔다. 양이온성 고분자는 음이온성 핵산과 이온복합체 (ion complex)를 형성하여 나노입자를 형성하기 때문에, 체내 주입 후, 특정 병리 세포에 내부화 (endocytosis) 되어 핵산을 세포 내부로 전달하게 된다.

유전자 전달분야에 연구된 나노입자는 자극 감응성, 표적지향 특성 등의 기능 도입이 쉬운 유기 고분자 재료에 집중되어 왔으나, 최근 인산칼슘 등의 생체 세라믹을 이용한 시도도 이루어지고 있다. 여러 다양한 분야 중에, 흥미로운 연구테마는, 고분자의 장점에 고분자재료에서는 기대하기 힘든 무기재료의 특성을 혼합한 유무기하이브리드 나노전달체의 개발이다. 대표적인 무기재료인 인체의 뼈조직을 구성하는 인산칼슘은 세포내에 존재 시 엔도솜 및 라이소솜 환경에 존재하게 되고 이 두 멤브레인 환경의 낮은 pH와 세포외부와의 이온농도 차이에 의해서 칼슘 양이온 ( $Ca^{2+}$ )과 포스페이트 음이온 ( $PO_4^{3-}$ )으로 용해되는 특성을 갖고 있다. 생분해성 고분자의 산물이 염증 반응을 일으킬 수 있다는 특성에 비해 인체를 구성하는 주요 이온성분으로 용해되므로 체내에 무해한 특성을 갖고 있다. 인산칼슘과 고분자를 사용한 대표적인 유무기하이브리드는, Fig. 6에 묘사된 바와 같이, PEG-b-poly(aspartic acid) 공중합체와 인산칼슘의 혼합으로 이루어진, 나노입자로서, DNA, protein 등의 이온성 거대분자 약물의 로딩이 간단한 과정을 통해 이루어진다는

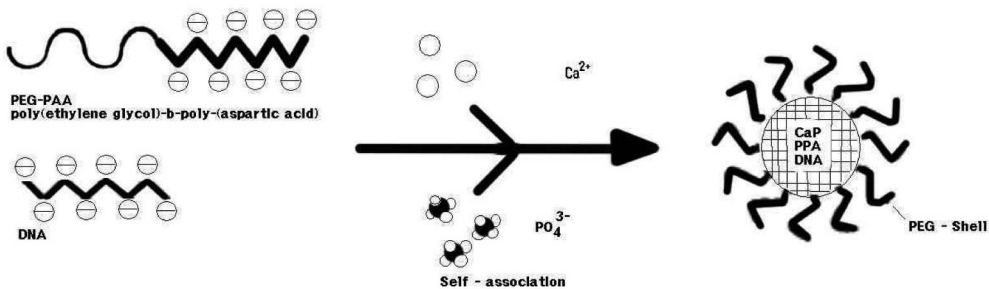


Fig. 6. 유전자 전달용 유무기하이브리드 나노입자 제조.

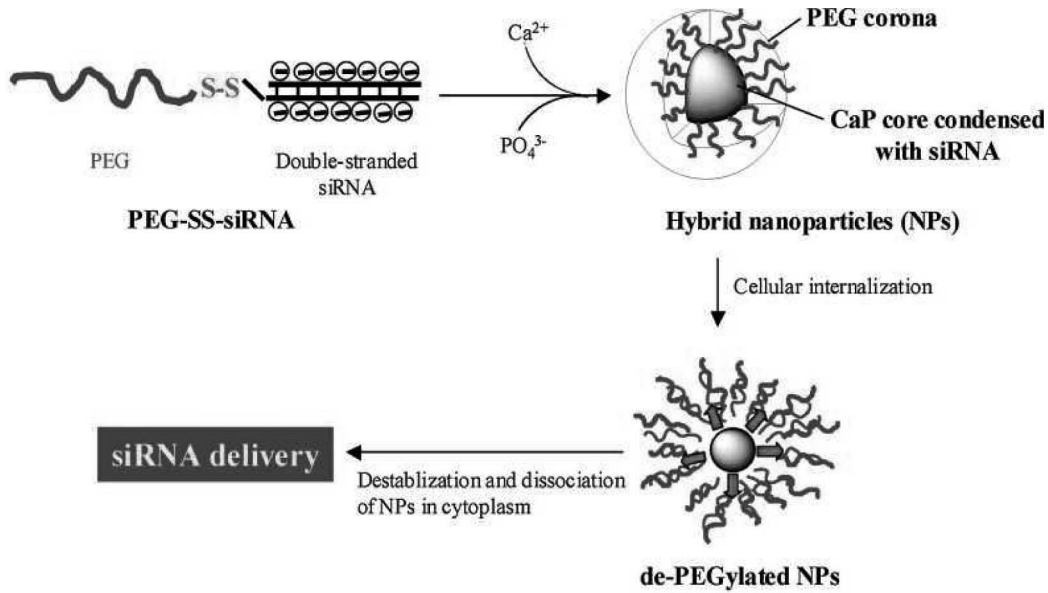


Fig. 7. siRNA 전달용 PEG-S-S-siRNA/CaP 나노입자 제조 및 세포내 siRNA 전달 기구.

큰 장점이 있다. 음이온성 DNA는  $Ca^{2+}$  이온과  $PO_4^{3-}$  이 결정형성을 통해 인산칼슘 (CaP) 나노입자가 되게 되면, 음이온성 DNA는 인산칼슘 입자의  $Ca^{2+}$  과 이온인력으로 로딩되게 되고, 블록 공중합체의 음이온성 poly(aspartic acid)도 인산칼슘과 이온결합을 하게 된다. 따라서, 이 방법을 이용하게 되면 그림에서 보듯이 내부 인산칼슘 세라믹 코어(core)에 DNA가 담지 되고, 외곽에 친수성 생체적합성 PEG가 존재하는 나노입자를 제조 할 수 있다. 이 유무기 나노하이브리드 재료는 유전자전달체로 사용될 시, 세포내 엔도솜, 라이소솜 환경에서 인산칼슘의 용해와 동시에 핵산이 쉽게 방출되는 특이한 메커니즘으로 인해, 향후 높은 관심을 불러일으킬 것으로 예상되는 시스템이다.

또한, 특정 질병의 유발을 mRNA level에서 차단하는 small interfering RNA (siRNA)의 효율적인 전달을 위한 시스템 개발도 보고되고 있다. 최근, 친수성 PEG와 siRNA를 세포내의 다양한 환원제 (glutathione 등)에 의해 붕괴되는 disulfide 결합 (-S-S-)으로 결합시킨 시스템을 이용하여 CaP코어에 siRNA를 담지시킨 하이브리드 나노전달체가 보고되었다. 본 시스템은 세포내부화 후에

-S-S- 결합이 붕괴된 후, CaP가 흡수되는 과정을 통해 siRNA의 전달이 가능해 질 수 있으므로 업그레이드 된 유무기 나노전달체로서의 기능이 기대된다 (Fig. 7).

### 3. 맺음말

유무기 재료의 하이브리드화를 통한 지능형 나노전달체의 발굴은 기존 질병치료 분야에 사용되어온 시스템의 기능한계를 뛰어넘을 수 있고 단점을 극복할 수 있을 것이다. 각 소재의 특성을 명확히 이해하고 복합화시에 어떠한 상승효과 (synergy effect)가 있을지에 대한 충분한 고찰이 수반된다면 실제 인체에 적용되어 최적의 치료효율을 발현해 낼 수 있을 것이다. 유무기 하이브리드 소재 '1+1 = 2' 라는 공식처럼 유기소재의 기능 하나에 무기소재의 기능 하나가 추가된 두 가지 기능의 재료에 머무르지 않고, 수십, 수백 가지의 기능을 발현할 수 있는 획기적인 재료의 조합이므로, 미래 인간의 질병치료 및 보건산업에 있어 핵심적인 역할을 할 것으로 기대된다.



## 감사의 글

본 연구는 지식경제부 소재원천 기술개발사업의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. C. Petrone, G. Hall, M. Langman, and M. J. Filiaggi, *Acta Biomaterialia*, **4** 404-13 (2008).
2. T. Miyai, A. Ito, G. Tamazawa, T. Matsuno, Y. Sogo, C. Nakamura, A. Yamazaki, and T. Satoh, *Biomaterials*, **29** 350-8 (2008).
3. I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto, C.-W. Wu, and V. S.-Y. Lin, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60** 1278-88 (2008).
4. A. Sousa, K. C. Souza, E. M. B. Sousa, *Acta Biomaterialia*, **4** 671-9 (2008).
5. S. W. Song, K. Hidajat, and S. Kawi, *Langmuir*, **21** 9568-75 (2005).
6. I. I. Slowing, B. G. Trewyn, and V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** 8845-49 (2007).
7. C.-Y. Lai, B. G. Trewyn, D. M. Jeftinija, K. Jeftinija, S. Xu, S. Jeftinija, and V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **125** 4451-9 (2003).
8. N. K. Mal, M. Fujiwara, and Y. Tanaka, *Nature*, **421** 350-3 (2003).
9. R. Hernandez, H.-R. Tseng, J. W. Wong, J. F. Stoddart, and J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.*, **126** 3370-71 (2004).
10. C. Park, K. Oh, S. C. Lee, and C. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46** 1455-7 (2007).
11. K. Engin, D. B. Leeper, J. R. Cater, A. J. Thistlethwaite, L. Tupchong, and J. D. McFarlane, *Int. J. Hyperthermia*, **11** 211-8 (1995).
12. I. Mellman, R. Fuchs, and A. Helenius, *Annu. Rev. Biochem.*, **55** 663-700 (1986).
13. Q. Yang, S. Wang, P. Fan, L. Wang, Y. Di, K. Lin, and F.-S. Xiao, *Chem. Mater.*, **17** 5999-6003 (2005).
14. A. E.-Aneel, *J. Control. Rel.*, **94** 1-14 (2004).
15. M. Morille, C. Passirani, A. Vonarbourg, A. Clavreul, and J.-P. Benoit, *Biomaterials*, **29** 3477-96 (2008).
16. D. Olton, J. Li, M. E. Wilson, T. Rogers, J. Close, L. Huang, and P. N. Kumta, C. Sfeir, *Biomaterials*, **28** 1267-79 (2007).
17. S. Bisht, G. Bhakta, S. Mitra, and A. Maitra, *Int. J. Pharm.*, **288** 157-68 (2005).
18. Y. Kakizawa and K. Kataoka, *Langmuir*, **18** 4539-43 (2002).
19. M. Zhang, A. Ishii, N. Nishiyama, S. Matsumoto, T. Ishii, Y. Yamasaki, and K. Kataoka, *Adv. Mater.*, **21** 3520-5 (2009).

### 이상천



- 2001년 인하대학교 고분자공학과 박사
- 2001년 Purdue University 박사후 연구원
- 2004년 Japan Advanced Institute of Science and Technology 박사후 연구원
- 2004년 한국세라믹기술원 선임연구원
- 2009년 경희대학교 치의학전문대학원 조교수