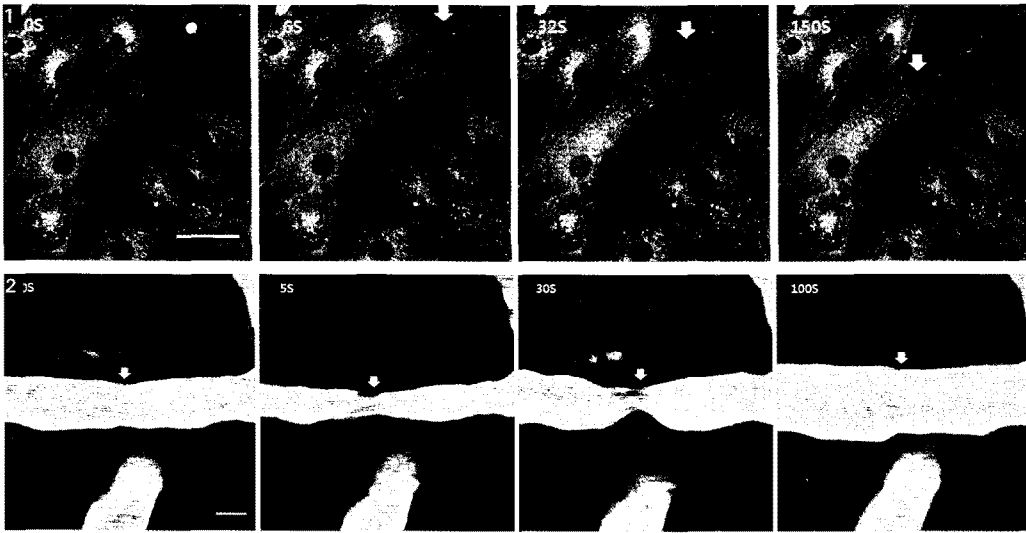


빛을 이용해 뇌로 약물 전달한다



▶ 펄초 레이저 자극에 의해 민무늬근세포 내 칼슘이온의 농도가 일시적으로 높아졌다가 다시 원래로 회복되며, 근세포는 수축된다. 펄초 레이저에 의해 유도되는 혈관의 수축

단일 파장의 증폭된 에너지를 가지는 빛인 레이저는 다른 광원에 비해 휘도가 매우 높고 지향성이 우수하며 결맞음성이 있다는 특징으로 인해 계측, 통신 분야와 같은 첨단산업 뿐 아니라 기초생명과학 및 의료 분야에서 널리 사용되고 있다. 레이저는 기초의학 연구 분야와 비접촉식 진단 및 치료 분야에서 이미 폭넓게 이용되고 있으며, 특히 의료 분야에서는 레이저 광을 집광시켜 좁은 영역에 강력한 에너지를 가함으로써 열에너지를 발생시켜 환부를 절개하거나 제거하는 용도로 주로 응용되는데, 안과 영역의 라식 수술이나 피부과 영역에서 레이저를 이용한 문신 제거 등이 대표적인 예로 들 수 있다. 또한 레이저광을 흡수할 수 있는 광감응제를 생체에 주입함으로써 광화학 반응을 유발하여 특정 세포나 조직, 그 가운데 주로 악성 종양을 제거하는 광활성치료에 응용되기도 한다.

따라서 현재까지 레이저의 첨단 의학 및 의료 응용은 진단용, 치료용, 그리고 수술용 분야로 요약할 수 있다. 최근에는 열에너지 혹은 광화학 반응을 통한 조직의 파괴 효과뿐 아니라 레

이저광을 이용하여 조직에는 손상을 주지 않고 말초신경을 자극하거나 심장세포의 수축을 조절하는 등 다양한 생체 활성을 조절하려는 시도들이 이루어지고 있다.

의생명 분야에 응용되는 극초단파 레이저

의생명 분야에서 응용되는 레이저는 빛의 세기가 일정한 연속파형과 펄스로 구성된 간헐파형 레이저로 구분된다. 간헐파형 펄스 레이저의 경우 연속파형 레이저와 같은 양의 에너지를 전달하기 위해 상대적으로 고강도의 펄스가 사용된다. 열에너지의 발생과 같은 비특이적인 반응은 광원의 에너지에 선형으로 비례하여 발생하는 반면, 광화학이나 광물리반응과 같은 현상은 빛의 최대 세기의 제곱 혹은 세제곱에 비례하여 나타나는 비선형 특성이 있기 때문에 고강도의 펄스를 사용하는 간헐파 레이저는 생체 내에서 특이 광반응을 빈번하게 유발할 수 있다. 특이적인 광반응을 유도하면서도 열에너지 발생과 같은 비특이적 반응을 최소화하기 위해서는 펄스의 폭을 최소화하여 전체 에너지는 일정하게 유지하면서 최대한 고강도의 레이



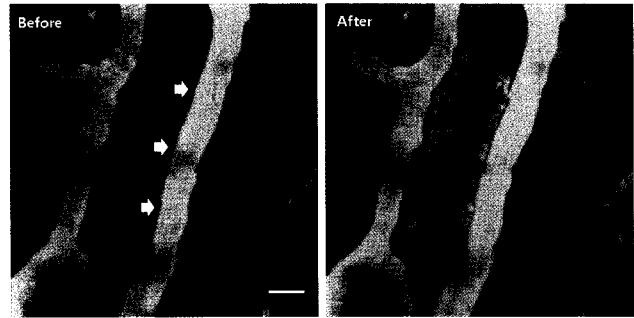
글 **최철희** KAIST 바이오 및 뇌공학과 교수
cchoi@kaist.ac.kr
글쓴이는 연세대학교 의과대학 졸업 후 동대학원에서 의학박사학위를 받았으며, 이화여자대학교 분자생명과학부 조교수를 지냈다. 현재 KAIST 광학 생체영상센터장 등을 겸임하고 있다.

저를 사용하는 것이 유리하다. 1990년대 들어 펄스의 길이가 펨토초(1000조분의 1초) 이내의 극초단파 레이저가 개발되어 초미세가공과 같은 다양한 분야에서 광범위하게 사용되고 있다.

극초단파 펄스레이저는 레이저빔과 대상체 사이의 반응시간이 아주 짧아서 광열반응을 거의 유발하지 않기 때문에 초미세가공 분야에서는 이미 널리 응용되고 있으며, 생물학 분야에서도 수 마이크로미터 이내 영역의 고분자물질이나 미토콘드리아와 같은 단일세포 내 소기관을 세밀하게 조절하는 용도로 이용되고 있다. 이미 언급한대로 현재까지 레이저를 이용한 생체 상호작용은 대부분 열에너지 혹은 화학적 에너지를 이용하여 생체 조직을 파괴하는 용도로 사용돼 왔으며, 펨토초 레이저는 주위 조직에 대한 광 손상이 적기 때문에 단일 세포 내 소기관이나 신경돌기와 같은 미세구조를 선택적으로 파괴하는데 응용돼 왔다. 일례로 펨토초 레이저를 이용하여 대뇌 미세혈관을 선택적으로 파괴하여 직접적인 뇌조직 손상 없이 순수하게 혈관이 막힘으로써 유발되는 효과를 연구할 수 있는 미세뇌졸중을 실험적으로 유발할 수 있으며, 광감응제를 생체에 투여할 필요 없이 고강도의 펨토초 레이저를 종양 - 혈관에 조사함으로써 종양 - 혈관을 파괴하는 혈관 용해 치료에 응용할 수도 있다. 이와 같이 펨토초 레이저를 치료를 목적으로 사용하는 경우 마이크로미터 이하 수준의 세밀한 미세수술 및 조직 절개에 이용할 수 있다.

최근에는 이러한 레이저의 파괴적인 치료 효과 이외에도 세포의 일부분(1 마이크로미터 이하)에 고에너지 펨토초 레이저를 매우 짧은 시간(10만분의 1초 이하) 동안 쬐어줌으로써 세포에는 손상을 주지 않으면서 다양한 생체 현상을 조절할 수 있음이 보고되면서 레이저를 생체 기능 조절을 위해 사용할 수 있는 이론적인 기초가 제공되었다. 일례로 맘샘이나 혈관벽과 같이 의지에 따라 수축을 조절할 수 없는 불수의근을 이루는 민무늬근세포의 경우 세포 내부를 표적으로 극초단파 레이저를 짧은 순간 조사하면 세포 내 칼슘이온의 농도가 일시적으로 상승하고 이에 따라 근세포를 수축시킬 수 있다.

레이저를 이용한 근육수축 효과는 인공적으로 배양된 세포뿐 아니라 실제 생체조직에서도 재현할 수 있는데, 뇌에



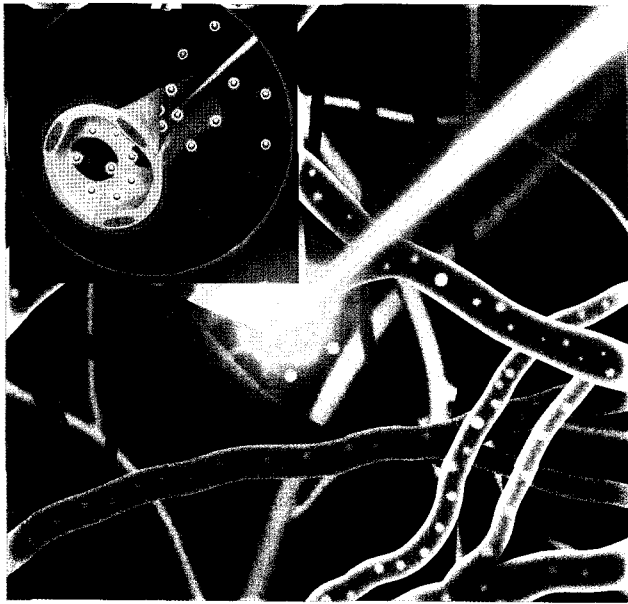
▶▶ 레이저로 유도된 혈-뇌장벽을 통한 약물의 전달. 사진에서 녹색으로 보이는 것은 혈관 내에 주입된 형광물질로 정상적으로는 뇌혈관벽을 통과하지 못하지만 레이저 자극에 의해 뇌조직으로 유출됨을 보여준다

혈액을 공급하는 소동맥의 벽을 이루는 근육층에 근적외선 레이저로 자극하면 동맥 혈관벽이 수축하여 혈관의 내경이 줄어들게 된다. 이러한 근육수축 효과는 불수의근뿐만 아니라 수의근육에서도 유발될 수 있으며, 이는 중증 신경손상 환자에서 근육수축을 유발하기 위해 현재 사용되는 신경전기 자극 방법을 보완하는 용도로 개발될 것으로 기대된다. 광 자극은 전기적인 자극에 비해 시간·공간적으로 더욱 정밀하게 조절이 가능하기 때문에 향후 신경 및 근육자극에 있어 전기적인 방법을 광학적인 방법이 대부분 대체할 수 있을 것으로 보인다.

이러한 레이저의 효과는 광자극으로 세포막에 일시적으로 작은 구멍이 생기면서 세포 외부에 높은 농도로 존재하는 칼슘이온 혹은 나트륨이온이 세포 내로 유입되면서 근육 세포를 수축시키거나 혹은 신경을 활성화시키는 것으로 추정돼 왔다. 그러나 최근 일련의 실험에 의하면 세포 내 소기관에 저장돼 있던 칼슘이 짧은 레이저 자극으로 세포질로 유리되면서 세포 활성화의 주된 매개체로 작용할 수도 있음을 강력하게 시사하고 있다. 세포 활성화의 기전이 세포막에 형성되는 구멍에 의하는 것이 아니라 세포 내 소기관에서 유래할 수 있다는 것은 실제 생체 조직에서 레이저 조사로 생체활성을 조절하려는 경우 세포막을 정확히 조사하는 것이 불가능하기 때문에 이러한 기술의 상용화에 있어 매우 중요한 의미를 가진다.

레이저 이용 혈뇌장벽 일시차단, 신경약물 전달

혈관은 심장에서부터 혈액을 온몸에 전달하고 다시 심장으로 순환시키는 기능을 하고 있는데 혈액이 조직으로 빠져



▶▶ 레이저를 이용한 뇌신경 약물전달

나오는 것을 막기 위해 혈관 내부는 마치 옥실의 바닥이 타일로 이루어진 것과 유사하게 내피세포라는 특수한 세포가 촘촘하게 혈관내벽을 이루고 있다. 옥실 바닥을 방수처리하기 위해 타일을 시멘트로 단단히 붙이는 것과 마찬가지로 대부분의 혈관내벽은 내피세포들이 서로 단단히 붙어 혈관벽을 통한 물질이동을 조절한다. 이러한 내피세포의 결합은 조직에 따라 그 정도가 다양한데 혈액 내 독성물질의 해독을 담당하는 간의 경우 내피세포들 사이의 결합이 비교적 느슨하여 혈액 내 물질이 비교적 자유롭게 간 조직으로 유입될 수 있다. 반면 뇌와 척수와 같은 중추신경계에 혈액을 공급하는 뇌혈관은 중추신경계의 기능적인 중요성 때문에 혈관 내피세포들이 일반 조직의 혈관과는 달리 더욱 치밀하게 결합된 '혈뇌장벽'이라는 특수한 보호체계를 갖고 있어, 유해물질뿐만 아니라 우수한 효능을 가진 치료제도 뇌로 잘 전달되지 못한다.

약제가 이러한 혈뇌장벽을 통과하기 위해서는 적절한 분자량과 전하를 가지고 수용성과 지용성이 적절하게 균형을 이루는 등의 여러 가지 물리화학적 조건이 충족되어야 하는데, 이런 조건을 만족시키는 약물전달기술 개발은 기술적 난제로 꼽혀왔다. 원활한 약물 전달을 위해 약물의 구조를 변경하거나 머리에 작은 구멍을 내고 약물을 주사하는 방법

도 시도되었지만 고비용과 위험성으로 널리 응용되지 못하고 있었다.

최근에 레이저를 이용해 혈뇌장벽의 투과성을 조절함으로써 약물을 뇌로 안전하게 전달하는 기술이 개발되었는데, 이는 극초단파 레이저빔을 뇌혈관벽에 쬐어 혈뇌장벽의 기능을 일시적으로 차단함으로써 약물을 원하는 부위에 안전하게 전달하는 기술이다. 약물은 뇌혈관에 들어가도 촘촘한 혈뇌장벽 때문에 뇌로 잘 흘러들지 못하지만, 뇌혈관에 레이저빔을 쬐면 혈뇌장벽이 일시적으로 자극을 받아 수도관이 새는 것 같은 현상을 일으켜 약물이 혈관 밖으로 흘러나와 뇌신경계 등으로 전달된다. 옥실의 타일은 손상시키지 않으면서 타일을 연결해주는 시멘트 결합을 일시적으로 깨어줌으로써 방수성 바닥을 통해 물이 새는 것과 비슷한 이치이다. 이렇게 레이저 조사로 일시 정지된 혈뇌장벽 기능은 몇 분이 지나면 원래의 정상 기능을 되찾는다.

쥐를 대상으로 한 실험에서 펄스초 간격으로 명멸하는 강력한 극초단파 레이저를 1000분의 1초 동안 혈뇌장벽에 쬐이면 순간적으로 내피세포가 수축하면서 혈뇌장벽에 틈이 생기는 사실을 확인했다. 또 이 틈을 통해 정상적인 뇌혈관을 투과할 수 없는 100nm 정도의 고분자 약물을 원하는 부위에 전달하는 데도 성공했다. 레이저로 유발된 틈을 통해 치료유전자를 원하는 뇌 부위에 전달할 수도 있고 억제성 RNA 분자를 통해 유전자 기능을 억제할 수도 있다.

사람의 경우 두개골이 쥐보다 훨씬 두껍기 때문에 현재의 기술을 바로 적용하기는 어렵지만, 혈뇌장벽과 비슷한 구조를 가진 망막에는 먼저 적용돼 당뇨병성 망막증이나 연령관련 황반변성의 치료에 활용될 수 있을 전망이다. 현재 이들 질환의 치료를 위해서 혈관내피성장인자를 억제하는 치료용 단클론성 항체 혹은 억제성 RNA 제제가 개발되었는데, 이들 치료제는 혈-망막장벽을 통과할 수 없기 때문에 주기적으로 이들 제제를 유리체 내에 주입하는데, 안구 내에 주입된 약물은 병변 부위뿐 아니라 안구 전체에 전달되어 정상 혈관에도 좋지 않은 영향을 주는 부작용이 있을 수 있다. 따라서 이런 질환에는 극초단파 레이저를 이용한 약물전달 기술을 응용한다면 원하는 부위에만 약물을 전달함으로써 정상 부위에 나타날 수 있는 원치 않는 효과를 최소화할 수 있을 것으로 기대된다. **ST**