

소화기암에서 나노의학의 향후 발전방향

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

송시영

Future Direction of Nanomedicine in Gastrointestinal Cancer

Si Young Song, M.D., Ph.D.

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Cancer is one of the leading causes of death in human, and among various cancers, gastrointestinal cancers occupy more than 55%. Gastric cancer is the first leading cause of cancer-related mortality in the world and the number of pancreas and colon cancers are increasing remarkably during last two decades which will continue to increase in the future. Even though the clinical importance of gastrointestinal cancers is very high and endless efforts has been made to develop novel diagnostic and therapeutic methods to improve the patient's quality of life and survival, the realistic advance in the actual survival benefit of the cancer patients are still strongly required. Nanotechnology has the power to radically change the way of cancer diagnosis and treatment. Currently, there is a lot of researches on novel nanodevices capable of detecting cancer at its earliest stage, pinpointing its location within the body, and delivering anticancer drugs specifically to the malignant cells. Nanoscale devices can readily interact with biomolecules both on the cell surface and within the cell. In addition, nanoscale devices are already proven that they can deliver therapeutic agents to target cells even within specific organelles. Major areas in which nanomedicine is being developed in cancer include early detection and proteomics, imaging diagnostics and multifunctional therapeutics. Because nanotechnology would provide a technical power and tool that enable new diagnostics, therapeutics, and preventives to keep pace with today's explosion in knowledge in the future, it would be very useful to know the perspectives in the direction of nanotechnology as a major clinician responsible for the patients with gastrointestinal malignancies. (**Korean J Gastroenterol 2007;49:271-279**)

Key Words: Nanomedicine; Gastrointestinal cancer

서론

암은 어느 나라를 막론하고 사망률 1-2위를 차지하는 질환이며, 이 중 소화기암은 우리나라 전체 암 발생빈도의

55% 이상을 차지하는 가장 중요한 암이다. 소화기암에는 식도암, 위암, 대장암, 소장암, 간암, 췌장암, 담관계암 등의 다양한 암이 포함되며, 세계적으로 암으로 인한 사망원인 중 1위는 위암이다. 인체에 발생하는 암 중 가장 예후가 불

연락처: 송시영, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02) 2228-1957, Fax: (02) 2227-7900
E-mail: sysong@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Si Young Song, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchon-dong
Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: + 82-2-2228-1957, Fax: + 82-2-2227-7900
E-mail: sysong@yumc.yonsei.ac.kr

량한 암의 하나가 췌장암이고, 점차 서구화되어가는 생활 양상의 변화와 함께 우리나라에서 최근 들어 발생빈도가 급증하고 있는 암이 대장암과 췌장암이며, B형 간염 유병률이 높은 극동아시아 3국에서 세계적으로 가장 높은 빈도로 발생하고 있는 암이 간암으로 그 임상적인 중요성이 너무나 크다. 지난 20-30년 동안 혁신적이며 단계적인 과학기술의 발전은 소화기암 환자의 진단 및 치료를 위한 다양하고 새로운 영상진단, 술기, 수술방법, 치료제 등에 많은 변화를 가져왔으며, 생명과학 기술발전에 의해 새롭게 개발된 기술과 제품들은 새로운 학문분야를 창출해 가고 있고 그 변화의 속도는 날로 가속화되고 있다.

소화관 암의 진단과 치료를 위해 필수적인 내시경기는 fiberoptics의 개발과 병행한 섬유내시경을 거쳐, CCD 소자를 장착한 현 전자내시경, 최근 들어서는 MEMS (micro-electro machinery system) 기술을 응용한 캡슐내시경에 이르기까지 역사적인 변화를 이루고 있다. 복강경을 이용한 소화기암 수술이 널리 보편화되고 있으며, 최근에는 DaVinci와 같은 로봇을 이용한 원격 수술까지 시도되고 있다. 기존의 conventional CT에서, helical CT는 물론 최근에는 양전자 단층촬영(PET)에 CT를 융합한 영상진단기기까지 개발되어 소화기암에서 그 유용성을 자리잡고 있으며, 다양한 생물학적인 정보까지도 검출할 수 있는 영상기기들이 속속 개발되어 임상에서 활용되고 있다. 이와 같은 발전은 무엇보다 괄목할 만한 발전을 거듭하고 있는 과학기술 발전에 따른 결과이며, 다양한 과학기술 분야 중 최근 들어 나노 기술은 그 어떤 기술 분야보다도 강조되고 있는 분야의 하나로, 특히 암 진료의 새로운 미래를 개척하기 위한 필수적인 과학기술로 인정 받고 있어서 그 미래가 기대된다. 그러나 한편으로는 지난 20-30년 전이나 지금이나 임상의의 입장에서 진료 중에 환자와 나누는 대화의 내용은 크게 달라진 것이 없으며, 특히 진행암 환자의 예후나 치료를 측면에서는 더욱 그렇다. 지난 1세기 동안 현재 우리가 혜택을 받고 있는 의료기술의 발전이 과연 인간의 삶의 질 향상에 얼마나 기여를 했는지를 돌아볼 때에 긍정적인 결론을 내리기는 매우 어렵

다. 다양한 항생제 개발, 중환자관리 발전, 다양한 진단과 치료술의 발전을 통해 많은 수의 환자들이 혜택을 받고 있으나, 한편으로는 의료 현실이 언론의 보도나 대중의 상식과는 너무나도 많은 거리가 있어서 아직도 대부분의 질병에 대해서는 병세를 완화시킬 뿐이고 근본적인 치료가 결코 쉽지 않다는 사실이 간과되고 있다.

언론을 통해 흔히 접하는 획기적인 항암제 개발, 새로운 암 진단법 개발 등에도 불구하고 지금 이 시간에도 수 많은 암환자들은 직면한 죽음으로부터 벗어날 길이 없음을 한탄하며 한발 한발 죽음으로 다가가고 있다.

소화기암에서도 다른 암이나 마찬가지로 완치를 위한 유일한 방법은 조기에 발견하여 수술을 시행하는 것임에도 불구하고 내시경검사를 과거에 비해 보다 많이 시행함에 따른 조기진단을 상승 효과보다 직접적인 과학기술 발전에 의한 조기진단을 상승 효과를 논하기는 아직 이르며, 췌장암 환자의 조기 진단율이나 생존율 역시 과거와 크게 달라진 바 없다. 이처럼 인체 질환 중에 가장 정복이 어려운 소화기암에서 과학기술이 획기적인 변화를 주기 위해서는 과학기술의 발전을 직접적으로 의료에 연결시키려는 노력이 필수적이다.

소화기암 환자의 초기 수문장 역할에서부터 가장 궁극적인 치료 및 마지막 관리까지를 책임지고 있는 소화기내과의 입장에서 향후 발전이 기대되는 나노 기술 분야의 발전 방향을 다소 거시적인 입장에서 간략히 소개하고자 한다.

나노기술이란 무엇인가?

나노란 10억분의 1을 의미하는 단위로 고대 그리스어의 난쟁이를 의미하는 nanos란 용어에서 유래되었다. 미국에서는 나노기술(nano technology, NT)을 “약 1에서 100 nm 수준의 크기로 물질을 제어하고 이해함으로써 나노 수준의 물질 크기에서 나타나는 독특한 성질을 응용하는 기술”로 정의하였다. 우리나라 정부는 2002년도에 나노기술 개발촉진법을 제정하여 “물질을 나노미터 크기의 범주에서 조작·분

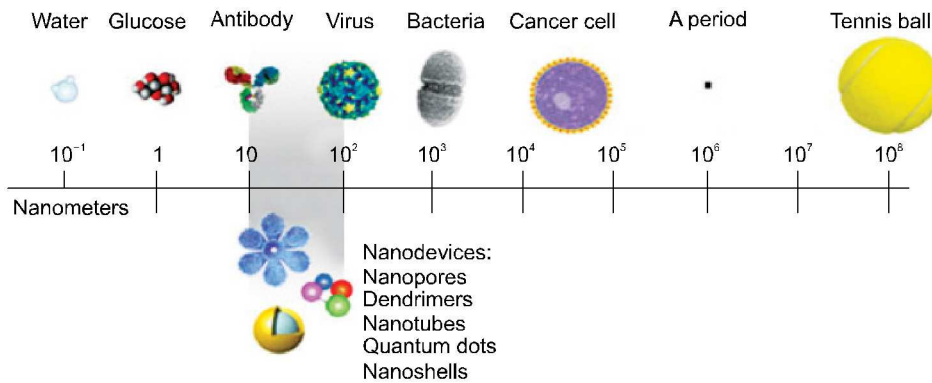


Fig. 1. Size comparison of nano-devices.

석하고 이를 제어함으로써 새롭거나 개선된 물리·화학·생물학적인 특성을 나타내는 소재·소자 또는 시스템을 만들어내는 과학기술”로 정의한 바 있으며 구체적인 크기를 명기하지는 않았다.

모두 공통되게 매우 작은 크기의 물질을 제조하고 물리화학적 특성을 응용 개발하는 기술을 총괄적으로 의미한다는 데에는 차이가 없으나, 적용하고자 하는 과학기술 분야의 특성에 따라 나노 수준의 크기로 이해될 수 있는 범위는 차이가 있을 수 있기 때문에 미국 규정보다는 우리의 정의가 보다 더 현실적으로 보인다. 의학적인 관점에서 볼 때에도 나노입자가 세포 내로 들어가야 하는지, 또는 세포 외에서 조절을 담당하는지 여부에 따라서도 요구되는 크기에 차이가 있을 수 있다(Fig. 1).

나노기술 개발 현황

어떤 과학기술이든지 개발에 따른 파급효과가 크다고 예상될 경우에 발전은 더욱 가속을 볼게 마련이다. 나노기술 역시 예상되는 파급효과가 매우 클 것으로 기대하기 때문에 새로운 사업 기회가 다양한 분야에서 제공되고 거대한 시장 및 고부가가치를 창출시킬 잠재력이 있을 것으로 예측하고 있다. 2008년까지 나노기술 시장의 규모는 약 290억 달러에 이를 것으로 예측된다고 특허청에서는 보고하고 있다. 주요국에서는 이에 대한 집중적인 연구개발을 진행하고 있고, 미국을 선두로 최근 일본, 영국, 독일, 중국 등이 나노기술 전략을 수립하였으며, 세계 나노기술 투자규모는 2000년 8.25억 달러 규모에서 2003년 30억 달러 규모로 3배 이상 증가하였다.

나노기술이 적용될 분야는 매우 다양한데, 이 중 소재, 전자, 광학 및 의료 분야가 가장 대표적인 핵심분야이다. 우리나라도 2001년 7월 국가과학기술위원회에서 “1기 나노기술 종합발전계획”을 확정하여 10년간 총 1조 4,850억원을 투입하여 소재, 전자·광학분야를 집중 육성하고 있으며, 2006년도부터 시작하는 2기 나노기술 종합발전계획에서는 세계 3대 나노 강국 진입을 목표로 에너지-환경 및 의료분야를 중점지원분야로 선정하여 기술개발을 촉진하고 있다. 나노기술 분야의 논문발표건수를 기준으로 우리나라는 SCI 논문이 2004년도에 세계 5위(1,128건)로 집계되었으며, 2000년(221건, 8위)부터 지속적으로 상승하고 있는 추세로 보아 향후 우리나라가 이 분야에서 많은 역할을 할 수 있을 것으로 기대하며, 특히 의료 분야에서 획기적인 개발이 이루어져 임상에서 치료가 어려운 소화기암 환자에서 보다 많은 기여를 할 수 있는 역할이 의료인에게 주어지기를 기대한다.

나노의학의 중요성과 정의

최근 미국국립보건원(National Institute of Health, NIH)에서는 질병의 치료, 진단과 예방을 위한 목적으로 나노기술을 이용하여 분자수준에서 설계 및 제조된 의약품, 의료기기 등을 모두 총괄하여 “Nanomedicine” (나노의학)으로 정의하였다.¹ 미국에서는 Nanomedicine Development Center의 설립을 최근 들어 추진 중에 있으며, National Cancer Institute에서는 2015년까지 암 정복을 목표로 하여 국·공립대학 및 기업연구소에 막대한 연구비를 지원하고 있으며, 특히 나노의약품을 이용한 진단, 영상 및 치료기술 개발에 집중하고 있다. MIT에서는 매년 세상을 변화시킬 10가지 신기술을 선정하여 발표하고 있는데, 2006년에는 나노의학 분야가 포함되었으며, 구체적인 예로 나노입자를 이용한 질병의 진단 및 치료를 제시하였다.

나노의학은 나노입자, 나노기기, 마이크로칩, 센서, 나노진단제 등의 제조 및 응용 기술 모두를 포함하고 있으며, 향후 그 응용범위는 더욱 확대될 것으로 예측한다.²⁻¹¹ 이를 의료 적용 방법 측면에서 구분한다면, 나노 의약품과 나노 의료기기로 구분할 수 있으며, 인체 질환의 진단을 위한 것인지 치료를 위한 것인지에 따라 진단용 또는 치료용으로 구분할 수 있다. 치료용 나노 의약품은 약물의 효능을 증진시키거나 부작용을 경감시키기 위해 나노기술을 이용해 개발된 약품을 들 수 있으며, 진단용 나노 의약품은 질병을 조기에 발견하거나 정확하게 진단하기 위하여 나노기술을 이용해 개발된 의약품을 말하며, 인체의 어떤 질환에서도 널리 유용하게 적용될 수 있으나, 암 분야에서의 적용이 크게 기대되며 소화기암 분야도 예외가 될 수 없다. 최근에는 어떤 분야도 단일 기술로만 완성도를 충족시킬 수 없는 시대에 와 있다. 공학기술이 나노 수준까지 진입하게 되면서, 암 세포 내부로 투입된 나노 물질이 보다 효율적으로 작용하기 위한 나노 화합물을 만들기 위해서는 암세포가 갖고 있는 중앙생물학적인 측면에 대한 이해가 반드시 필요하며, 암세포의 세포생물학적인 특성은 물론 분자생물학적인 특성 모두를 망라한 나노와 바이오 기술의 융합 기술이 절실히 필요하다. 즉, 21세기 차세대 성장동력 산업으로 부각되고 있는 미래기술로 나노기술(NT), 바이오기술(biotechnology, BT), 정보기술(information technology, IT) 등을 꼽고 있는 현실에서 과거에는 각 기술이 독립적으로 발전했던 반면 최근에는 서로 융합된 기술이 등장하고 있는 것은 너무나 자연스러운 일이며, 특히 BT와 NT가 융합된 bio-nano technology (BNT) 기술은 향후 의료분야에서의 개발에 필수적이다.

나노의학의 기술에는 어떤 분야들이 있는가?

앞서 언급한 바와 같이 나노의학은 의료기기와 약품을 망라하여 개발하기 위한 다양한 분야의 기술 분야를 포함한다. 소화기암 진단과 치료를 위해 나노기술이 어떤 의료기기 또는 의약품을 만들 수 있는 것인지를 거론하기 보다는 현재 나노기술이 어떻게 분리되어 있고, 어떤 특성을 갖고 있는지를 이해하는 것이 의료인 입장에서 나노공학의 기술 특성을 이해하기에 보다 용이할 것 같다. 최근 특허청에서는 국가연구용역 사업의 일환으로 나노의학과 연관된 모든 분야에서 공개되거나 등록된 특허를 비교 검토하여 “2006년 분장대비 특허맵 작성사업-나노의약품 개발기술” 이란 중요한 보고서를 발간하였다.¹² 특허청 보고서는 나노와 관련된 특허 현황을 분석하기 위한 목적으로 기술을 분류하였지만, 이 자료를 인용하여 검토해 보는 것이 향후 소화기암에서의 개발 방향을 짐작하는 데 도움이 된다.

특허청 보고서에서는 대분류를 치료용 나노기술과 진단용 나노기술로 구분하였고 진단용 나노기술은 체내용 나노기술로 한정하여 분류하였다. 치료용 나노기술을 대분류로, 나노기술을 통해 증진시키거나 부작용을 경감시키고 부가

가치를 창출할 수 있는 기술을 중분류로, 각 중분류에 대한 핵심기술을 소분류로 설정하였는데, 약물안정화기술, 약물가용화기술, 약물방출제어기술, 표적지향 약물전달기술 등이 중분류에 해당되며 약물안정화를 위한 핵심기술인 PEGylation, 나노복합체, conjugation 등을 소분류로 정하였고 그 외의 나노기술을 이용한 약물 안정화 기술은 기타에 포함시켰으며 약물가용화의 주요기술인 나노에멀전, 나노입자 분쇄기술 등과 polymeric micelle, 리포솜을 포함하는 나노입자 기술 등도 소분류에 포함시켰다. 또한, 약물방출속도를 제어할 수 있는 나노입자 형성기술 및 도포기술을 소분류로 정하였으며, 중분류인 표적지향 약물전달기술에 대해서는 특정 조직 및 장기지향 약물전달기술들을 소분류로 정의하였다(Table 1).

진단용 나노기술은 체내용에 한정된 진단용 나노기술을 대분류로 하여 대표적인 진단 기기인 MRI 및 PET를 중분류로 설정하고 소분류에는 나노기술을 이용해 제조되는 MRI 및 PET에 사용되는 진단용 의약품인 상자 조영제, 초상자 조영제, 나노 조영제 등을 포함하였다(Table 2).

나노 의약품은 대부분 나노입자 또는 나노에멀전의 형태로 개발되고 있으며, 이들은 양친 고분자, 소수 고분자, 지질 등으로 구성되어 있고, 임상과 전임상에 진입한 나노 의약품들은 난용성(paclitaxel, docetaxel, doxorubicin, taxane, budesonide 등)과 안정성(oligonucleotides, TGF-beta, insulin 등) 문제 때문에 사용이 제한되고 있는 약물이 주로 포함되어 있다(Table 3-5). 나노기술을 적용하여 난용성과 안정성이 개선된 새로운 나노 의약품들이 임상과 전임상 시험에 진입해 있고, 따라서 가까운 미래에 시장에 진출할 것으로 예상되므로, 향후 의약품 산업에 미치는 파급효과가 매우 클 것으로 예측하며 세계 각 국가들이 나노기술을 육성하기 위해 집중적인 투자를 하고 있고, 이에 비례하여 나노 의약품관련 연구개발 인력도 꾸준히 증가하고 있는 추세를 고려할 때, 앞으로 신기능 나노 의약품의 개발이 활발히 이루어질 것이고, 결국 이들 나노 의약품을 중심으로 세계 의약품 산업의 성장률이 점차 증가할 것으로 기대한다.

Table 1. Nanotechnology for the Therapeutics

Classification (large)	Classification (middle)	Classification (small)
	Stabilization	PEGylation Nanocomplex Conjugation Others
	Solubilization	Nanoemulsion Pulverization Nanoparticle/polymer micelle/liposome Conjugation Others
Therapeutic nano-technology	Controlled drug delivery	Nanoparticle formation Coating Technology Others
	Drug targeting	Nanosized drug carrier Targeting cancer and inflammation Targeting liver and lung Targeting cardiovascular disease Targeting gastrointestinal region Targeting other organs and tissues

Table 2. Nanotechnology for the Diagnostics

Classification (large)	Classification (middle)	Classification (small)
		Paramagnetic contrast agent Super-paramagnetic contrast agent Nano contrast agent
Diagnostic nano-technology	MRI (magnetic resonance imaging) PET (positron emission tomography)	Nanosized contrast agent

나노기기

단백질 칩은 특정 단백질과 반응할 수 있는 수십-수천 종류의 단백질이나 리간드 등을 고체 표면에 부착시킨 후 이들과 특이적으로 상호 반응하는 생체고분자의 존재 또는 기능과 역할을 신속하게 분석하는 시스템이다. 인체를 구성하는 단백질은 백만개가 넘을 것으로 추정하며, 대부분 생명 현상이 단백질 수준에서 일어나기 때문에 단백질 칩의 응용 범위는 매우 넓을 것으로 예상된다. 단백질 칩은 DNA 칩과는 분석원리 및 응용범위가 다른 미래형 바이오센서로 단백질 발현과 기능연구, 단백질 상호작용 연구뿐만 아니라 질병 진단 및 바이오마커 발견, 신약개발 등에 응용 가능하다. 단백질 칩은 생명과학, 분석화학, 광물리학, 전산학, 공학, 전자 등 다양한 분야 기술이 조합된 기술복합체로, 단백질 칩을 구성하는 핵심기술은 단백질 칩 제작 기술, 단백질 칩 분석기술, 단백질 칩 응용기술 등이 있다. 그러나 항체, 효소, 수용체 등과 같은 중요한 단백질 확보가 어렵고, 변성 및 안전성(stability)이 낮아 상용화는 DNA 칩에 비해 뒤져 있고 또한, 단백질 칩 분석은 단백질의 상호작용이 화학 반응과 단백질의 3차 구조 등과 같은 여러 요인에 의해 결정되므로 특이 반응을 이용하는 DNA 칩 분석에 비해 많은 어려움이 있어서 아직까지 해결해야 될 기술적인 문제가 남아 있다. 그러나 기초연구 및 의약학 분야에서도 그 수요가 매우 높을 것으로 기대하고 있어서 단백질칩에 대한 연구 개발은 국내외적으로 매우 경쟁력이 높은 분야이다.

Table 3. Ongoing Clinical Trials using Drugs Developed from Nanotechnology

Name of drug	Name of company/institute	
Budesonide, NanoCrystal	Sheffield; Elan	Phase I
Micellar cisplatin	NanoCarrier	Phase I
NanoEmulsion diclofenac	Pharmos; Hebrew University	Phase I
Nanosphere doxorubicin	Paris University	Phase I
Topical micellar nanoparticle progesterone	Novavax	Phase I
Doxorubicin nanoparticles	BioAlliance Pharma	Phase II
Nanocolloid aminolevulinic acid	ASAT; Biofrontera	Phase II
Nanocrystal colloidal dispersion, 2-methoxyestradiol	EntreMed; Elan	Phase II
Rhodamine	MediGene	Phase II
Topical micellar nanoparticle testosterone	Novavax; Esprit Pharma; king	Phase II

Table 4. Drugs Developed from Nanotechnology at Pre-clinical Stage

Name of drug	Name of company/institute
Allopregnanolone	University of California at San Francisco
Anticancer oligonucleotides	Nanogen
Antimitotics, Nanodesign	SignalGene
BCTP	Navavax
Cancer therapy	Nanobiotix
Cancer therapy	Nanospectra Biosciences
Dendrimer-based contrast agents	Dendritic NanoTechnologies; National Cancer Institute; Nation Institutes of Health
Lipid nanoparticle doxorubicin	Toronto University
Medicelle platinum compounds	NanoCarrier, Debiopharm
Micellar nanoparticles-MAB, cancer	Kirin Brewery; NanoCarrier
Nanoemulsion docetaxel	ADVENTRX
Nanoemulsion paclitaxel	
Nanoparticle albumin-bound docetaxel	Abraxis
Nanoparticle albumin-bound geldanamycin analogues	
Nanoparticle albumin-bound taxane	
Nanoparticle encapsulated gentamicin	AlphaRx
Nanoparticle encapsulated rifampicin	
Nanoparticle encapsulated vancomycin	
Nanoparticle platinum	
Nanoparticle-encapsulated antisense TGF beta	Tokyo University
Nanoparticle-encapsulated doxorubicin	NanoDel
Nanoparticle-encapsulated mitoxantrone	
Nanosphere oral heparin	Verex
Oral nanosphere insulin	
Polymalic acid nanoconjugate	Arrogene
Topical micellar nanoparticle estrogen+progesterone	Novavax
Immunosuppressants, Nanodesign	SignalGene

Table 5. Current Development Situations of Nanotechnology Applied Products

Name of drug	Name of compacy	Status	Technology classification	Patent
Nanocrystal, megestrol (ESTRASORB [®])	Par, Elan	Marketed	Solublization-Nanoemulsion	US5629021
Topical micellar nanoparticle Estradiol (MEGACE [®] ES)	Novavax; Esprit Pharma		Stabilization-Nanocomplex	US6592903 US7101576
Aprepitant (EMEND [®])	Merck		Solublization-Pulverization	US5145684
Fenofibrate (TRICOR [®])	Solvay		Solublization-Nanoparticle	US6277405
Paclitaxel, albumin-based nanoparticle formulation (ABRAXANETM)	Abraxis; Astrazeneca; Taiho; Otsuka		Solublization-Nanoemulsion	US5439686
Insulin human [rDNA origin] (EXUBERA [®])	Pfizer		Controlled drug delivery-Nanoparticle formation	US6582728

나노기술을 이용한 암 진단법 개발

암은 인간의 생명을 앗아가는 중요한 질환의 하나다. 이미 암에 대한 보다 효율적인 치료법 개발을 위해 다양한 분야의 과학 기술이 총동원되어 새롭고 획기적인 치료제를 개발하기 위한 끊임없는 연구개발이 전 세계에서 시도되고 있으며, 특히 연구개발의 결과는 곧바로 경제적인 부의 창출과 직결된다는 측면에서 활발히 진행되고 있다. 췌장암이나 폐암을 포함한 사망률이 높은 암의 공통적인 특징은 증상 발현이 늦게 나타나기 때문에 환자가 증상이 발생하여 병원을 방문할 때쯤에는 이미 암은 상당히 진행된 경우가 많다는 것이다. 조기위암에서 근치 절제술로 5년 생존율이 95% 이상을 유도할 수 있음과 같이 현재 한계에 부딪혀있는 암 치료에 있어서 환자에게 가장 실질적인 득을 줄 수 있는 유일한 수단이 획기적인 조기진단법 개발임은 거론할 필요가 없다. 그러나 암표지자나 CT, MRI 등 기존의 진단장비만으로는 조기진단에 한계가 있고 진단의 민감도나 특이도에도 아직 많은 문제점이 있다.

나노기술의 발전으로 연구자들은 살아 있는 세포를 관찰할 수 있는 수단을 확보하였으며 실시간으로 분자 수준 혹은 세포 수준에서 세포 개개의 변화를 측정할 수 있고 더 나아가 암화과정의 초기 단계에 접근할 수 있게 되었다. 나노입자는 종양의 생물학적인 표지자로서도 유용한데, 이들은 표지자가 소멸되는 것을 막고 농축시키는 과정을 통해 검진 과정에 도움을 주어 분석의 민감도를 높여준다. 나노기술의 발전으로 기존 진단 장비의 민감성과 효율성을 향상시킬 뿐만 아니라 암화과정 초기의 세포 수준에서 진단이

가능해지므로 종양의 조기 진단과 치료가 가능해질 가능성이 매우 높다. 또한 기존 검사 장비로 측정할 수 없었던 종양 관련 특이 유전자나 단백을 측정함으로써 종양의 진단 뿐만 아니라 치료 효과 판정과 예후 예측에도 적용할 수 있다. 나노기기를 이용하여 초기 암화과정에서 발견되는 단백질을 빠르고 민감하게 측정함으로써 소수의 세포에서 진행되고 있는 암화과정 초기에도 암을 진단하는 것이 가능해질 수 있다. 나노기기는 기존의 검사장비와 달리 환자의 샘플을 변화시키지 않고 측정함으로써 활성화된 세포의 변화를 측정하고 같은 샘플을 다른 검사에도 사용할 수 있게 될 것이다. 또한 한 개의 나노기기에 다양한 측정 기기를 첨가함으로써 소량의 환자 샘플로 다양한 검사를 동시에 진행할 수 있다. 즉, 나노기술은 많은 검사들이 하나의 장비를 통해 이루어짐으로써 검진 도구의 간소화를 가능하게 하며 이는 암의 검진과정을 더 빠르고 비용-효율적으로 만들 수 있다. 나노와이어(nanowire)나 캔틸레버(cantilever) 등이 현재 연구되고 있는 진단용 나노기기이다. 나노와이어는 본질적으로 뛰어난 선택력(selectivity)와 특이성(specificity)를 가지며 암 세포의 분자 표지를 감지하고 포착하도록 고안되었다. 나노와이어는 나노 크기의 탐촉 와이어가 채널 안에 놓여 있어 소량의 환자 샘플이 채널 안으로 흐르면 나노와이어 탐촉자가 종양 관련 유전자나 단백을 민감하게 측정할 수 있다. 이러한 나노와이어는 탄소나 실리콘 등의 물질로 만들 수 있어 복잡한 생물 현상을 모니터링하고 정보를 전달한다. 나노와이어는 목표 단백질에 결합할 수 있는 항체와 같은 탐침(probe)를 덧씌울 수 있다. 항체에 결합한 단백질은 나노와이어의 전기 전도력을 변화시키고 이는 탐지자에 의해 측정된다. 감지장치 검사칩(sensor test chips)은 환자의 혈액 몇 방

올로 초기단계의 종양을 발견하고 진단할 수 있는 방법으로 종양 세포가 배출하는 단백질과 다른 생물학 표지자들을 발견할 수 있는 수천개의 나노와이어를 포함하고 있다. 캔틸레버는 한쪽 끝이 붙어 있는 레버로 각각에 다양한 단클론 항체를 코팅시키면 종양세포에서 분비한 종양표지인자나 변이된 염기와 결합하여 표면장력의 변화로 레버가 구부러지게 되어 신호를 발산한다. 검사자는 이러한 신호를 실시간으로 측정할 수 있어서 특이 단백질 발현 유무와 함께 발현 정도까지 확인할 수 있다. 나노미터(nanometer) 크기의 캔틸레버는 매우 민감하여 DNA 또는 단백질 단일 분자까지도 감지할 수 있다. 따라서 암과 관련된 분자를 감지하는 데에 매우 빠르고 민감한 방법이 될 수 있다. 그외에도 나노포어(nanopore)가 있는데 DNA 한가닥만이 통과할 정도의 나노홀을 가지고 있어 염색체 형태와 전기 특성을 정확히 측정함으로써 종양 관련 유전자에 발생한 변이를 측정할 수 있다. 종양관련 유전자를 측정하는 나노기기로는 나노튜브(nanotube)도 있는데 나노튜브는 변이된 유전자의 존재 유무뿐 아니라 정확한 위치도 측정할 수 있다.

한편, 조기암 진단에서 가장 시급한 요구 중 하나는 현재 기술로 발견할 수 있는 것보다 더 작은 종양을 인식하는 영상 도구를 개발하는 것이다. 앞에서 언급한 나노기기들이 검사실 진단기기에 해당한다면 영상 진단기기의 나노기술로 양자점(quantum dots)이 있다. 양자점은 매우 안정적이고 강한 발광체(light emitter)로 광화학적 안정성과 넓은 파장을 조정하는 능력은 생물학적인 표지(biolabelling)에 매우 유용하다. 양자점은 나노결정의 반도체 물질로서 일반적으로 카드뮴 셀레나이드(cadmium selenide)로 되어 있다. 양자점은 결정 크기에 따라 다양한 가시영역의 형광을 발산시킬 수 있다. 다양한 크기의 양자점에 여러 종류의 단클론 항체를 부착시켜 비즈(beads)를 만들고 체내에 투여하면 미량의 변이된 DNA나 종양 관련 단백질과 결합하고 적외선을 쬐었을 때 형광을 발산하여 영상을 만들어 종양의 조기진단에 이용할 수 있다. 임상에서 사용하려면 양자점의 대사작용 및 독성연구가 필요하고 near infrared region (NIR, 원하는 세포를 선명하게 볼 수 있는 영역) 부근에서 검출될 수 있는 새로운 양자점을 개발하거나, 독성이 없는 다른 원자를 이용하여 제조하는 것이 필요하다. 나노기술은 기존의 영상 진단 기기에도 적용할 수 있는데 MRI에서 조영제로 나노입자(nanoparticle)인 자성체를 사용함으로써 기존 Gd-DTPA와 비교하여 같은 나노 몰의 농도에서 양성자 긴장도(relaxivity)를 10배 이상 증가시킴으로써 선명한 영상을 얻을 수 있고 암을 조기에 진단할 수 있다. 특히 초상 자성체(superparamagnetic contrast agent)가 효과가 좋은 것으로 알려져 있는데 이러한 초상 자성체를 세포 표적화, 세포 분리 및 정제, 조직치료 기술, 약물전달기술, MRI 등에 적용하려는 연구들이

이 활발히 이루어지고 있다.

나노기술을 이용한 암 치료법 개발

암을 치료할 때 항암제 내성이 문제가 되며, 약물의 부작용으로 인하여 적절한 치료 농도의 항암제를 투여하지 못하는 경우도 많다. 따라서 독성은 적고 치료 효과는 높은 항암제의 개발이 절실한데 나노기술을 적용하여 새로운 종양치료 방법을 개발하려는 노력들이 시행되고 있다. 나노입자들은 건강한 세포는 보호하면서 악성 세포로만 치료약물을 전달하는 표적 약물 전달 능력을 가진다. 이는 약물로써의 독성물질을 더 적은 양으로 사용하면서도 약물을 목표 조직으로 직접 전달하는 것을 가능하게 한다. 또한 의사들이 약물의 전달 과정을 좀 더 통제하고 조정하는 것을 가능하게 해준다. 나노의학은 표적화, 개별화된 의학(targeted, personalized medicine)의 다음 단계로 나노입자의 치료 약제 전달 능력은 약제의 이미지화와 자동추적(homing)을 포함하여 종양 세포를 박멸하도록 특별히 고안된 약제를 의미한다. 일단 나노입자가 목표 지점에 도달하면 이미지화된 약제의 광도는 의사에게 종양의 크기와 그 지점에 도달한 약제의 양을 보여준다. 이러한 정보는 또한 이후의 치료를 조정하는데도 사용될 수 있다. 나노입자의 또 다른 장점으로, 현재의 항암치료는 약물이 필요한 곳뿐 아니라 필요치 않은 곳까지 약물이 도달하여 영향을 주는 반면, 나노입자는 특정한 질병 지점으로 유인되고 그 외의 장기에는 거의 영향을 주지 않는다는 것이다. 크게 종양세포에만 선택적으로 고용량의 항암제를 투여하는 나노 약물 전달 체계의 개발과 나노소자 자체의 종양치료 개발과 나노소자 자체의 종양치료 개발과 나노 약물 전달 체계로 dendrimer (구형, 분지중합체), silica 코팅된 마이셀(micelles), 세라믹 나노소자, 리포솜 등이 연구되고 있다. 이러한 나노 전달 물질에 항암제를 첨가하고 종양 특이 인자나 혈관내피 세포에 대한 단클론 항체를 붙여서 종양세포만 선택적으로 죽이게 된다. 항암약물 치료의 부작용을 줄이면서 고용량의 항암제나 치료 유전자를 종양세포에만 선택적으로 전달하는 나노기기야말로 환자 맞춤형 치료이다. 나노 규모의 기기들은 매우 효과적인 치료 약제의 수를 증가시킴으로써 종양 치료를 근본적으로 변화시킬 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 나노입자는 나노면(nanosphere; 약물이 입자를 통하여 퍼지는 기반 체계)과 나노캡슐(nanocapsule; 하나의 중합막에 의해 둘러 쌓인 수성 또는 유성의 공간에 국한된 약제)의 형태로 있을 수 있다. 나노입자는 현재 항암제가 직면하고 있는 생물학, 생리학, 생물의학 장벽을 극복할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 이는 전달과정에서 약물이 비활성화되는 것을 막아 선택적으로 종양만을 표적하는 것을 가능하게 해 주며 또한, 나노입자의 표면 변형(surface modifi-

cation)을 통해 고투과 나노입자에 근거한 항암 치료제를 만들어 약물의 투과성을 증가시킬 수 있다. 항암제의 투과 장벽으로는 세포의 혈장막 또는 상피, 내피 세포 등이 알려져 있다. 나노입자는 이러한 막을 통과하는 투과성이 증가되어 있어 약물 전달 장치로써 더 효과적으로 작용할 수 있다. 이와 관련된 많은 연구결과들이 항암제를 포함한 나노면이 종양세포 내에서 성공적으로 약물의 농도를 증가시키고 유지할 수 있다는 것을 입증해 주었다.

이와 더불어 나노기술을 이용한 암치료법으로 나노각의존 광열치료(nanoshell-assisted photo-thermal therapy, NAPT)가 시도되고 있는데, 이는 비교적 단순하고 비침습적으로 선택적인 광열을 사용하여 종양을 제거하는 방법이다. 고온의 열을 이용하여 고형 종양을 파괴하려는 시도가 한동안 있어 왔고 이러한 열치료는 레이저, 초점화된 초음파나 마이크로파 등을 포함한다. 열치료의 장점으로는 비침습적이며 상대적으로 간단하고 수술이 가능하지 않은 종양의 치료도 가능하다는 것이다. 그러나 근본적인 종양으로의 접근을 위해서는 에너지 파장이 정상 조직을 통과하며 이 과정에서 흔히 건강한 조직을 파괴한다. 나노각(nanoshell)은 심부의 이산화 규소를 금으로 코팅한 것으로 종양치료 목적의 나노각은 최적으로 조직을 통과할 수 있는 파장인 NIR에서 최적의 흡수율을 가지도록 고안되었다. 단클론 항체를 붙여 종양세포에만 선택적으로 결합하게 하면 적외선을 비추었을 때 나노각에 의해 발생하는 고온으로 종양세포만 선택적으로 사멸하게 된다.

이들은 작은 크기로 인해 종양세포에 더 고농도로 흡수되어 남아 있을 수 있게 된다. 좀 더 높은 특이성은 나노각에 종양세포를 특별히 인식할 수 있는 항원을 부착하는 것에 의해 얻어질 수 있다. 나노입자가 종양 치료에 어떻게 사용되는지를 간단히 정리해보면, 의학적 나노기기(medical nanodevice)가 인체 내로 주입된 후 특정 장기 또는 암 조직 내에서 작용하게 되고 의사는 이 과정을 모니터링하여 나노기기가 종양 종괴와 같은 목표물 주위로 적절히 모였는지, 정확한 치료 목표 지점에서 작용하는지 등을 확인할 수 있으며 또한 수술실에서도 자외선 노출 시 빛을 발하는 카드뮴 셀레나이드와 같은 나노입자를 인체 내에 주입함으로써 종양이 빛을 발하는 것을 확인하여 좀 더 정확한 종양 제거의 지침으로 이용할 수 있다(Fig. 2). 이에 따라 시술이 성공적인지를 확인할 수 있으며 이동경로를 추적하는 것을 통해 약물이 얼마나 잘 분포되고 어떻게 대사되는지 등을 결정하는 데 도움을 받을 수도 있다. 이들의 다기능적인 능력은 나노 규모의 기기가 주어진 항암 약제의 높은 국소적 농도를 만드는 농도 표적 약품(level targeting agent), 치료 하중(therapeutic payload) 및 표적약제(targeting agent)를 모두 포함한다.

최근에는 앞에서 언급한 진단기술을 첨가하여 체내에서 종양세포를 찾고 치료하며 치료결과를 전송하는 'smart' 나노구조에 대한 연구가 진행되고 있다. 1-10 나노크기의 구형 분지 중합체인 dendrimer에 methotrexate나 paclitaxel을 넣고 folate와 형광물질을 붙여 실험을 하였을 때 folate 수용체

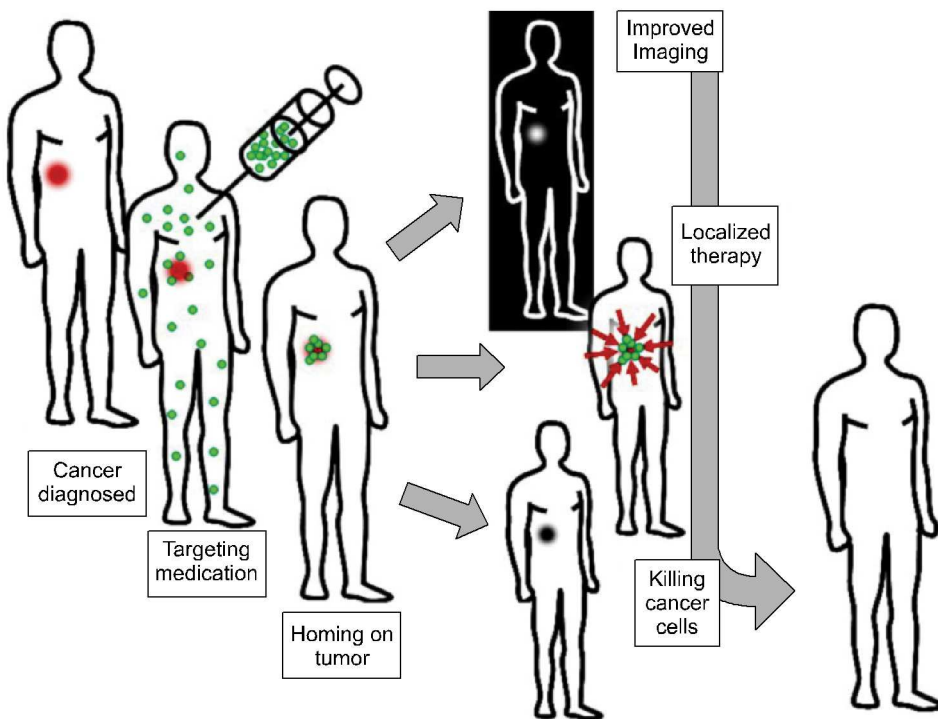


Fig. 2. A schematic illustration showing how nanoparticles or other cancer drugs would be used to treat a cancer.

가 있는 종양 세포에 선택적으로 결합하여 세포 내로 들어가 항암제로 종양 세포를 치료하는 동시에 형광물질을 발현함으로써 종양의 진단과 치료 효과 판정까지 가능해졌다. 이렇게 종양의 진단부터 치료, 치료효과 판정까지 동시에 진행하는 다기능성의 나노소자를 소위 나노클리닉(nanoclinics)이라고 부른다. LH-RH 수용체 양성 종양세포에 LH-RH를 붙인 silica 코팅된 미셀을 이용하여 iron oxide를 전달하는 연구가 진행되고 있다. 또한 나노 소자를 이용하여 Fe₂O₃를 10,000배 이상 종양세포에 선택적으로 전달해 MRI의 민감도를 높일 뿐만 아니라 고온을 발생시킴으로써 종양세포 죽일 수도 있으며, Fe₃OV를 이용해 자석유도 항암치료제 집중을 유도하여 효과적인 항암치료도 유도할 수 있다.^{13,14} 나노기술의 발전으로 부작용 없는 암 치료가 가능해지고 있으며 다기능 스마트 나노소자를 이용하여 암의 진단에서 치료 후 효과 판정까지 동시에 진행하는 시대가 가까워지고 있다.

결 론

소화기암은 우리나라 전체 암 발생빈도의 55% 이상을 차지하는 가장 주요한 암종으로 그 임상 중요성이 매우 높다. 지난 20-30년간의 과학기술의 혁신적이고도 단계적인 발전은 소화기암 환자의 진단과 치료에 많은 변화를 가져왔으나 한편으로는 환자의 예후나 치료율 측면에서 이전과 비교하여 괄목할 만한 결과를 보여주지 못하고 있다. 최근 나노기술은 새로이 강조되고 있는 분야로 특히 암 진료의 새로운 미래를 개척하기 위한 필수적인 과학기술로 인정받고 있어서 그 미래가 기대된다. 나노의학은 질병의 치료, 진단 및 예방을 위한 목적으로 나노기술을 이용하여 분자 수준에서 설계 및 제조된 의약품, 의료기기 등을 모두 총괄하는 것으로 이러한 기술을 적용하여 난용성과 안정성이 개선된 새로운 나노 의약품들이 현재 임상 및 전임상에 진입해 있고, 기존 진단 장비의 민감성과 효율성 향상 및 암화과정 초기 세포 수준에서의 진단을 가능하게 하여 종양의 조기 진단 및 치료가 가능해지고 있다. 또한 기존 검사 장비로 측정할 수 없었던 종양 관련 특이 유전자나 단백을 측정함으로써 종양의 진단뿐만 아니라 치료 효과 판정 및 예후 예측에도 적용할 수 있게 되었다. 한편, 나노입자의 치료 약제를 전달하는 능력은 약제의 이미징화과 자동추적(homing)을 포함하여 종양 세포를 박멸하도록 특별히 고안되어 약물로써의 독성 물질은 더 적은 양을 사용하면서도 약물을 목표 조직으로 직접 전달할 수 있게 하고 의사들이 그 과정을 통제하고 조정하는 것을 가능하게 해 준다. 이러한 나노의학의 발전은 임상적인 중요성에 비해 아직까지 진단과 치료에 있어서 획기적인 성과를 보이고 있지 못한 소화기암의 진단 및 치료에 있어서 그 효율성과 질적인 측면에서 큰 향상을 가져올

수 있을 것으로 기대되며 이러한 기대를 현실화하기 위해서는 새로운 기술에 대한 임상외의 지속적인 관심과 더불어 분자생물학, 종양생물학 특성을 아우르는 나노와 바이오 기술에 대한 포괄적 이해와 접근이 함께 이루어져야 할 것이다. 더욱이 소화기암의 진단부터 치료까지 모든 면을 책임지고 있는 소화기 전문의사들의 암과 관련된 나노 연구에 대한 많은 관심이 필요한 시점으로 생각한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute, Cancer Nanotechnology: Going small for big advances. NIH publication 2004.
2. Wang SG, Wang R, Sellin PJ, Zhang Q. DNA biosensors based on self-assembled carbon nanotubes. *Biochem Biophys Res Comm* 2004;325:1433-1437.
3. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:631-651.
4. Bonnemain B. Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications- a review. *J Drug Target* 1998;6:167-174.
5. Koch AM, Reynolds F, Merkle HP, Weissleder R, Josephson L. Transport of surface-modified nanoparticles through cell monolayers. *Chem Bio Chem* 2005;6:337-345.
6. Oldenburg SJ, Jackson JB, Westcott SL, Halas NJ. Infrared extinction properties of gold nanoshells. *Appl Phys Lett* 1999; 111:2897-2907.
7. Brogersma ML. Nanoshells: gifts in a gold wrapper. *Nature Materials* 2003;2:296-297.
8. LaVan DA, McGuire T, Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nature Biotechnology* 2003;21:1184-1191.
9. Von Eschenbach AC. A vision for the National Cancer Program in the United States. *Nature* 2004;4:820-828.
10. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine* 2007;3: 20-31.
11. Mnyusiwalla A, Daar AS, Singer PA. 'Mind the gap': science and ethics in nanotechnology. *Nanotechnology* 2003;14:9-13.
12. 특허청 정보기획팀. 2006년 분쟁대비 특허맵 작성사업 "나노 의약품 개발기술". 2006.
13. Kim HJ, Ahn JE, Haam SJ, Shul YG, Song SY, Tatsumi T. Synthesis and characterization of mesoporous Fe/SiO₂ for magnetic drug targeting. *J Materials Chemistry* 2006;16:1617-1621.
14. Gang J, Park SB, Choi EH, Wen J, Haam SJ, Song SY. Magnetic poly ϵ -caprolactone nanoparticles containing Fe₃O₄ and gemcitabine enhance anti-tumor effect in pancreatic cancer xenograft mouse model. *J Drug Targeting*, 2007, in press.