



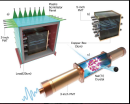
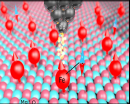
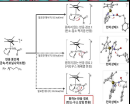
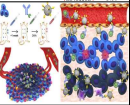
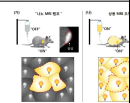
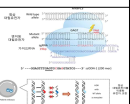
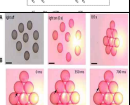
IBS 주요성과 9선 성과별 참고자료

- IBS·기초과학 홍보콘텐츠 공모전 -

2020. 07.



□ 주요성과 9선 목차

분야	주요 성과
생명과학	 1. 공포기억 사라지게 만드는 새로운 뇌 회로 발견, 외상 후 스트레스 장애의 심리치료 요법 규명(Nature('19))
	 2. 치매 등 퇴행성 뇌질환을 유발하는 뇌 속 노폐물이 뇌 밖으로 배출되는 주요 경로 규명(Nature('19))
물리	 3. 세계 수준의 '우주입자연구시설' 구축을 통해 암흑물질 후보인 윌프(WIMP) 탐색 실험 본격 시작(Nature('18), Physical Review Letters('19))
	 4. 고체 표면 위 단일 원자의 핵스핀 측정 성공, 양자컴퓨팅 등 양자정보처리 소재 개발에 기여 기대(Science('18))
화학	 5. 탄화수소에서 신약 원료 물질인 감마-락탐 합성할 수 있는 이리듐 촉매 메커니즘 계산화학으로 규명(Science('18))
	 6. 면역세포를 트로이 목마처럼 활용해 약물을 종양 중심까지 전달하는 새로운 약물 치료 기법 개발(JACS('19))
융합	 7. 병든 세포를 찾아내면 스위치 켜지는 '나노 MRI 램프' 개발(Nature Materials('17))
	 8. 인간 배아에서 유전질환을 갖고 있는 유전자 교정에 세계 최초로 성공(Nature('17))
	 9. 자기장·빛·전기에 모두 반응하여 액체방울을 자유롭게 조종하는 나노 계면활성제 발명(Nature('18))

[참고] IBS·기초과학 홍보콘텐츠 공모전

- 공모주제
 - IBS 관련 자유 주제 : 청소년부(고등학생 이하) 대상
 - IBS의 국가·사회적 역할, 연구자 및 연구시설·장비, IBS를 상징하는 캐릭터나 이모티콘, IBS 송, 비전 문구 디자인 등 IBS 홈페이지(www.ibs.re.kr)에 게시된 내용 중 자유롭게 선택
 - IBS 주요성과 9선 : 청소년부(고등학생 이하), 일반부(대학생 및 성인) 대상
 - 기초과학 연구기관으로서 대표성이 있고 대중적 관심이 높은 성과
- 공모내용 : IBS 관련 연구성과를 소재로 제작한 영상, 이미지 등 홍보 콘텐츠



**<인지 및 사회성 연구단>
공포기억 사라지게 만드는 새로운 뇌 회로 발견,
외상 후 스트레스 장애의 심리치료 요법 규명**

* Nature('19)

연구 보도자료

내 머리 속 공포기억, 시각자극으로 사라진다.

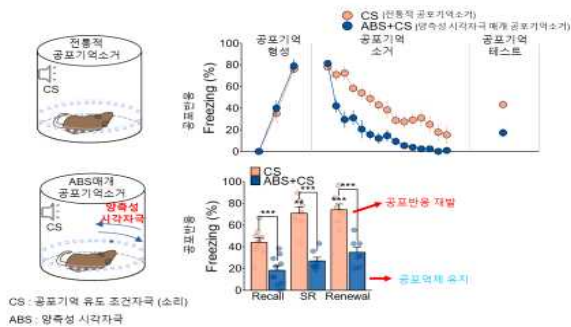
- IBS 연구진, 외상 후 스트레스 장애(트라우마) 치료하는 뇌 회로 발견 -
- 동물실험으로 입증하여 네이처誌에 논문 게재 ..정신적 외상 치료 기대 -

- 기초과학연구원(IBS) 인지 및 사회성 연구단 신희섭 단장 연구팀이 외상 후 스트레스 장애, 일명 트라우마를 치료하는 심리치료 요법의 효과를 세계 최초로 동물실험으로 입증하고 관련된 새로운 뇌 회로를 발견하였다.
 - 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 IBS(원장 김두철)는 이번 연구 성과가 세계최고 권위의 학술지 네이처(Nature, IF 41.577)誌 온라인 판에 2월 14일 새벽 3시(한국 시간) 게재되었다고 밝혔다.
- 연구진은 고통스러웠던 상황의 기억으로 인해 공포반응을 보이는 생쥐에게 좌우로 반복해서 움직이는 빛 자극(양측성 자극)을 주었을 때, 행동이 일어붙는 공포반응이 빠르게 감소하는 것을 발견했다.
 - * 안구운동 민감소실 및 재처리 요법(EMDR) : 외상 후 스트레스 장애 치료에 사용되는 심리치료 요법 중 하나. 환자가 공포기억을 회상하는 동안 눈동자를 좌우로 움직이게 만드는 시각적 운동을 동반해 정신적 외상을 치료한다.
- 시간이 지난 후나 다른 장소에서 비슷한 상황에 처할 경우에도 공포 반응이 재발하지 않는 것을 확인하였으며, 뇌 영역 중 공포기억과 반응에 관여하는 새로운 뇌 신경 회로도 발견하였다.
 - 행동/관찰 실험, 신경생리학 기법 등을 통해 공포반응 감소 효과는 시각적 자극을 받아들인 상구(안구운동과 주위집중 담당)에서 시작해 중앙 내측 시상핵(공포기억 억제 관여)을 거쳐 편도체(공포 반응 작용)에 도달하는 신경회로에 의해 조절된다는 사실을 확인하였다.
 - * 상구→중앙 내측 시상핵→편도체로 이어지는 신경회로를 광유전학 기법으로 강화하자 공포반응 감소 효과가 강하게 나타나고, 반대로 억제하자 공포 반응 감소 효과가 사라졌다.
- 이번 연구는 경험적으로만 확인된 심리치료 기법 효과를 동물실험으로 입증함으로써 외상 후 스트레스 장애 치료법의 과학적 원리를 밝혔는데 의의가 있다.
 - 정신과에서 활용되는 심리치료법의 효과를 동물실험으로 재현한 것은 이번이 처음이다. 공포기억을 회상하는 동안 좌우로 움직이는 빛이나 소리 등이 반복되면 정신적 외상이 효과적으로 치료된다는 사실은 기존에도 보고된 바 있었으나 원리를 알 수 없어도외시되는 경우가 있었다.

용어 설명

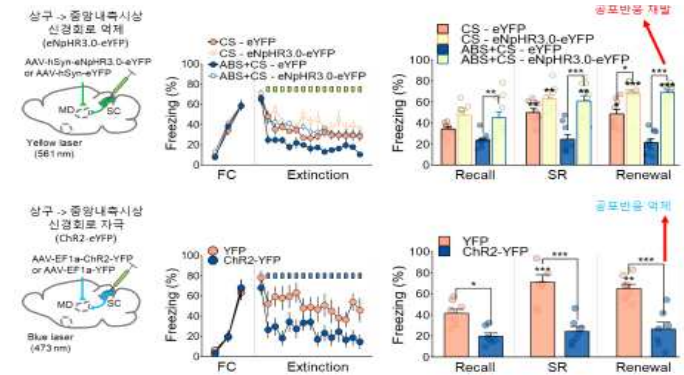
1. **네이처(Nature) 誌** : 생명과학 분야 세계최고 권위 학술지(Impact Factor : 41.577)
2. **외상 후 스트레스 장애(Post traumatic stress disorder, PTSD)** : 정신적 외상을 경험하고 나서 발생하는 심리적 반응을 뜻한다. 생명을 위협할 정도의 극심한 스트레스 상황, 충격적이거나 두려운 사건을 당하거나 목격한 경우 심한 고통을 느끼고 일반적인 스트레스 대응 능력을 잃어버린다. 갑작스럽게 경험하는 경우가 많으며, 정신적인 반응 뿐 아니라 신체적인 증상도 동반되고 증후군으로 이어지기도 한다.
3. **안구운동 민감소실 및 재처리 요법(EMDR)** : 외상 후 스트레스 장애를 치료하는 심리치료 기법 중 하나다. 환자들은 공포기억을 떠올리는 동시에 눈동자를 좌우로 움직이도록 유도하는 양측성 자극을 받는다. 이 과정이 반복되면 정신적 외상을 효과적으로 치료할 수 있다고 알려져 있으나, 그 원리에 대해서는 밝혀지지 않았다.
4. **상구(Superior colliculus)** : 안구운동 및 주의집중 등을 담당하는 것으로 알려진 뇌 영역이다.
5. **중앙 내측 시상핵(Mediodorsal thalamic nucleus)** : 상구에서부터 오는 신경신호를 받는 뇌 영역 중 하나로, 전전두 피질 등으로 신경신호를 전달한다. 연구진은 기존 논문에서 중앙 내측 시상핵의 활동이 공포기억 소거 과정을 조절한다는 것을 밝혀내었다. 공포기억 소거에 관여하는 것으로 알려진 다른 뇌 영역들인 전전두 피질과 편도체와도 연결되어 있으나 어떤 원리로 공포기억 소거를 조절하는지에 대해서는 알려지지 않았다.
6. **기저외측 편도체 (Basolateral amygdala)** : 공포기억을 저장하며 공포반응을 일으키는 것으로 잘 알려진 뇌 영역이다.
7. **광유전학 (Optogenetics)** : 빛 자극에 의해 조절되는 이온채널을 이용하여 신경세포의 활동을 조절하는 기술을 이를 이용하면 특정 뇌 영역, 또는 영역 사이의 신경전달을 선택적으로 자극하거나 억제할 수 있다.

그림 설명



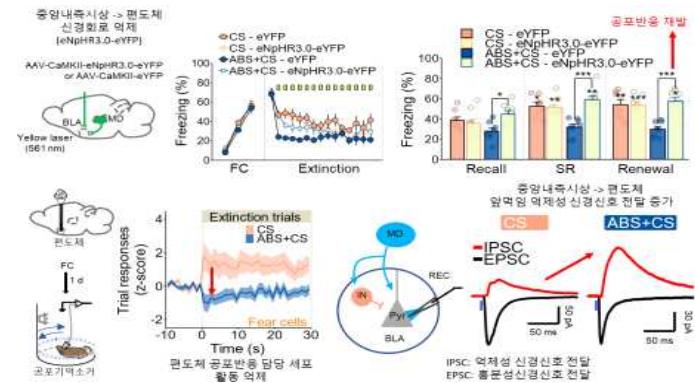
[그림 1] 양측성 시각 자극을 사용한 공포기억 반응-감소의 효과

실험모델인 생쥐에게 반복적으로 소리(CS)와 전기자극을 함께 주면 공포기억이 형성된다. 전통적인 공포기억 반응-감소 과정에서는 전기자극 없이 소리를 반복해 공포반응을 서서히 감소시킨다(위; 적색 CS 그룹). 1주일이 지난 후, 공포기억 반응-감소가 이루어졌던 같은 장소에서(SR), 혹은 다른 환경에서 공포기억을 유도할 수 있는 소리를 다시 들면 즉각 공포반응이 재발한다(아래; 적색 CS 그룹). 이번 실험에서는 공포기억 반응-감소 과정에서 양측성 빛 자극을 함께 주는 경우, 공포기억 반응 감소 효과가 더 빠르게 이루어지며(위; 청색 ABS+CS 그룹), 공포반응 재발이 나타나지 않는다(아래; 청색 ABS+CS 그룹)는 사실을 확인했다.



[그림 2] 상구에서 중앙 내측 시상핵으로 이어지는 새로운 신경회로

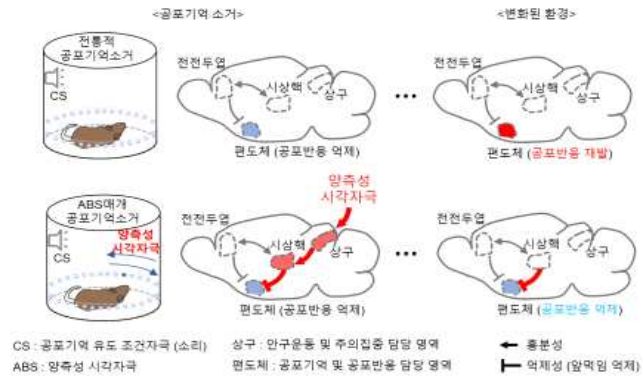
연구진은 광유전학 기법을 이용해 새로운 신경회로를 발견했다. 양측성 자극을 이용한 방식으로 공포기억 반응-감소 효과를 일으키고, 동시에 상구에서 중앙 내측 시상핵으로 가는 신경 신호를 전달을 억제하자 공포 반응이 재발했다(위). 또한 양측성 자극 없이 광유전학으로 상구에서 중앙 내측 시상핵으로 이어진 신경회로를 자극하자 공포반응이 오랫동안 억제되었다(아래). 광유전학을 이용한 실험을 통해 연구진은 상구에서 중앙 내측 시상핵으로 이어지는 신경회로의 활동이 양측성 자극의 효과를 매개함을 확인했다.



[그림 3] 편도체의 공포반응 감소에 관여하는 중앙 내측 시상핵

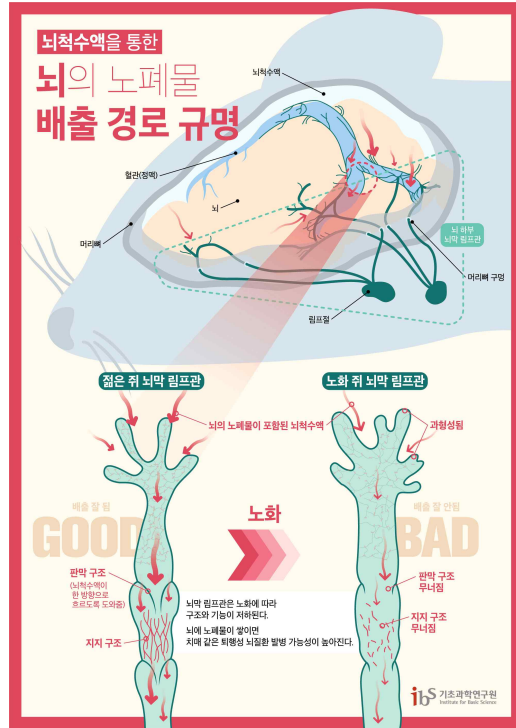
양측성 자극을 이용해 공포기억 반응-감소 효과를 유발하면서 동시에 중앙 내측 시상핵에서 편도체로 이어지는 신경 신호 전달을 광유전학으로 억제하자 공포반응이 재발했다(위). 편도체의 신경 활동을 전극으로 측정한 실험에서 양측성 자극이 편도체의 공포 반응을 억제하는 것을 확인하였다(왼쪽 아래). 또한

중앙 내측 시상핵은 편도체로 흥분성 신경신호 그리고 왕복하는 신호를 지닌 억제성 신경신호를 동시에 전달하는 것으로 나타났다. 연구진은 양측성 자극을 이용한 공포기억 반응-감소는 억제성 신경신호 전달을 증가시킨다는 사실을 확인했는데, 해당 신경회로는 이번 연구로 처음 밝혀졌다(오른쪽 아래).



[그림 4] 양측성 자극을 사용한 공포기억 반응-감소의 원리

기존의 공포기억 반응-감소 모델에서는 안전한 환경에서 공포기억을 유도하는 조건 자극(CS, 소리)을 반복적으로 제시하여 공포기억을 억제하는 새로운 기억을 형성한다(왼쪽 위). 하지만 시간이 지나거나 변화된 환경에 놓이면 공포반응이 쉽게 재발해 버린다(오른쪽 위). 반면 양측성 시각자극(ABS)을 이용한 공포기억 반응-감소 모델에서는 양측성 자극이 안구운동 및 주의집중을 담당하는 뇌 영역(상구)을 자극해 공포반응을 담당하는 편도체를 억제하는 새로운 신경회로가 활성화 된다(왼쪽 아래). 이 회로는 변화된 환경에서도 안정적으로 편도체를 억제하여 공포반응의 재발을 줄이고 더 효과적인 정신적 외상 치료를 유도한다(오른쪽 아래).



〈혈관 연구단〉

치매 등 퇴행성 뇌질환을 유발하는 뇌 속 노폐물이 뇌 밖으로 배출되는 주요경로 규명

* Nature (‘19)

연구 보도자료

치매 유발하는 뇌 속 노폐물 배출 경로 찾았다

- IBS 연구진 뇌 하부 림프관의 ‘하수도’ 역할과 노화 시 배수기능 저하 확인 -
- 네이처誌에 논문게재...치매 등 퇴행성 뇌질환 치료의 새로운 방향 제시 -

- 기초과학연구원(IBS) 혈관연구단 고규영 단장 (KAIST 의과대학원 특훈교수) 연구팀이 치매 등 퇴행성 뇌질환을 유발하는 뇌 속의 노폐물이 뇌 밖으로 배출되는 주요경로 (hotspot)를 세계 최초로 규명하였다.
 - 연구진은 동물실험을 통해 뇌의 노폐물을 담은 뇌척수액*을 밖으로 배출하는 주요 통로가 뇌 하부에 위치한 뇌막 림프관이라는 사실을 밝히고, 나이가 들수록 뇌막 림프관의 기능이 떨어지는 것을 확인하였다.
 - * 뇌척수액 : 뇌의 수액이라고도 불리며 뇌를 보호하고, 뇌에서 발생하는 노폐물을 배출시켜 중추신경계의 기능과 항상성 유지에 중요한 역할
 - 이번 연구는 뇌 하부 뇌막 림프관의 정확한 위치와 기능은 물론, 노화에 따른 변화를 규명한 것으로, 향후 치매를 포함한 퇴행성 뇌질환 연구에 새로운 이정표가 될 것으로 기대된다.
 - 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 IBS(원장 김두철)는 이번 연구 성과가 세계 최고 권위의 학술지 네이처(Nature, IF 43.070)誌 온라인 판에 7월 25일 새벽 2시(한국시간) 게재되었다고 밝혔다.
- 뇌에서는 대사활동의 부산물로 상당한 양의 노폐물이 생성되어 뇌척수액을 통해 중추신경계* 밖으로 배출되는데, 베타-아밀로이드, 타우 단백질과 같은 노폐물이 배출되지 않고 뇌에 축적되면 기억력 등 뇌 인지 기능이 저하되고, 치매 발병 확률이 높아진다.
 - * 중추신경계 : 뇌와 척수를 말하며 동물의 신경계에서 가장 많은 부위를 차지하는 부분
 - 뇌막 림프관은 딱딱한 머리뼈 속에서 다른 혈관들과 복잡하게 얽혀있어 정확한 관측이 어려워, 아직까지 뇌척수액의 정확한 주요 배출 경로가 밝혀지지 않았었다.
 - 연구진은 생쥐의 머리뼈를 얇게 박피하여 관찰력을 높이고, 뇌척수액에 형광물질을 주입하는 실험과 자기공명영상(MRI) 실험을 통해 뇌 상부와 하부 뇌막 림프관의 구조가 서로 다르며, 뇌 하부 뇌막 림프관이 뇌에 쌓인 노폐물 등을 밖으로 배출하는 주요 배수구 역할을 한다는 것을 처음으로 밝혔다.
 - 이어 노화 생쥐 모델의 뇌막 림프관의 구조와 기능을 규명하는 실험을 진행하여, 노화에 따라 뇌 하부 뇌막 림프관이 비정상적으로 붓고, 뇌척수액 배출기능이 저하되는 것을 확인하였다.

□ 이번 연구는 뇌의 기능을 떨어뜨리고 질병을 유발하는 노폐물이 어떻게 뇌 밖으로 빠져나가는지를 확인하고, 노화에 따른 구조와 기능 저하를 세계 최초로 규명하여, 뇌의 인지능력 저하, 치매 등 퇴행성 뇌질환 치료에 새로운 방향을 제시한 것으로 평가된다.

○ 고규영 단장은 “앞으로 뇌 하부 뇌막 림프관의 배수기능을 향상시키는 치료제를 개발하면 새로운 퇴행성 뇌질환 치료방법의 실마리를 제시할 수 있을 것”이라고 말했다.

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 연구이야기
3. 용어설명 4. 그림설명

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid
- 저자 : 안지훈 (제1저자, KAIST), 조현수 (공동제1저자, IBS), 김준희 (공동제1저자, KAIST), 김신촌 (KAIST), 항제석 (KAIST), 박인태 (IBS), 서상현 (KAIST), 홍선표 (IBS), 송주혜 (IBS), 홍영권 (USC), 정용 (KAIST), 박성홍 (공동교신저자, KAIST), 고규영(교신저자, IBS, KAIST)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 인간의 뇌는 활발한 대사활동을 함으로써 생성되는 대사산물을 뇌척수액을 통해 배출한다. 뇌척수액은 뇌의 노폐물 배출, 뇌의 구조 및 인지 기능 유지 등 우리 몸의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하고 있다.
- 기존에는 뇌의 노폐물이 담긴 뇌척수액이 뇌 상부에 위치한 거미막용모(arachnoid villi)를 통해 정맥굴(혈관)으로 배출되는 것으로 이해되어 왔으나 그 통로가 너무 작아 다른 주요 배출 경로가 있을 것으로 추정되어 왔다.
- 일반적으로 노화 시 뇌의 노폐물 배출 기능이 저하되어 비정상적인 단백질들이 뇌에 축적됨에 따라 치매와 같은 퇴행성 뇌질환의 발병 확률이 높아진다고 알려져 있다.
- 뇌척수액을 통한 뇌의 노폐물 배출 기능이 중요함에도 불구하고, 정확한 주요 배출 경로와 노화 시 배출 기능이 저하되는 이유에 대해서는 알려져 있지 않았다.

2. 연구 내용

- 먼저 연구진은 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐 모델을 이용하여, 뇌를 감싸고 있는 뇌 상·하부 뇌막 림프관의 위치와 구조를 살펴보는 연구를 설계했다. 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐(mouse) 모델에 추가적인 면역조직화학염색을 통해, 뇌막 림프관이 뇌에서의 위치에 따라 구조가 다름을 확인했다. 특히 구조적인 차이가 림프관의 기능적인 측면과 연관되어 있음을 확인했다. 즉, 뇌 하부에 위치한 뇌막 림프관이 뇌척수액을 배출하는 기능을 하는 데 적합한 구조물들을 갖고 있음을 발견했다.
- 또한 쥐(rat) 모델의 뇌척수액에 조영제를 주입하여 조영 증강시키는 자기공명영상 실험을 통해, 뇌 하부 뇌막 림프관이 빠르고 현저하게 조영 증강됨과 조영 증강된 뇌척수액의 신호가 주로 뇌 하부를 통해 중추신경계 밖으로 배출됨을 확인했다.

- 더 나아가 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐(mouse) 모델의 뇌와 뇌척수액에 형광 물질을 주입하여 추가 실험을 진행한 결과, 형광물질을 포함한 뇌척수액이 주로 뇌 하부 뇌막 림프관을 통해서 중추신경계 밖으로 배출됨을 확인했다.
- 마지막으로 노화 생쥐 모델을 추가로 분석한 결과, 노화 시 뇌 하부 림프관의 구조가 비정상적으로 비대 되어 있고 뇌막 림프관 내부 판막 구조가 망가져 있어, 뇌척수액을 배수하는 기능이 저하되어 있음을 확인했다.

3. 연구 성과

- 이번 연구를 통해 150년 전 발견되고 4년 전에 재조명 받았지만, 그동안 기능적인 측면에 있어 그 구조와 의미를 정확하게 파악하지 못하고 있었던 뇌막 림프관에 대해 새롭게 정의하였다.
- 본 연구는 뇌막 림프관이 어떻게 뇌의 노폐물을 배출하는 역할을 하는가에 대한 의문이 최근까지 지속적으로 제기되던 상황에서, 뇌에서의 위치에 따라 뇌막 림프관의 구조와 기능의 차이가 있음을 명확히 밝혀냈다. 뇌 하부 뇌막 림프관이 뇌의 노폐물을 담은 뇌척수액의 주요 배출 경로 (hotspot)임과 노화 시 이 배출 경로의 구조와 기능이 저하됨을 밝혔다.
- 특히 노화 생쥐 모델에서 뇌 하부 뇌막 림프관의 구조와 노폐물 배출 기능이 현저하게 저하됨을 밝혀냈다. 노화에 따라 뇌에 노폐물이 축적되어 생기는 인지 기능 저하와 치매와 같은 퇴행성 뇌질환의 이해에 대한 새로운 이정표를 제시했다.

4. 기대 효과

- 뇌의 노폐물이 배출되는 정확한 경로와 뇌를 감싸는 뇌막 림프관의 구조와 기능을 연령에 따라 규명한 이번 연구는 노화와 관련된 인지 기능 저하 및 퇴행성 뇌질환의 차세대 신약 개발에 이론적 토대가 될 것으로 기대한다. 향후 뇌막 림프관을 표적으로 하여 뇌의 노폐물 배출 기능을 향상시킬 수 있는 치료제 개발 등 후속 연구가 이루어진다면 노화에 따라 불가피하게 발생하는 인지 기능 저하와 퇴행성 뇌질환으로 고통 받는 환자들의 삶의 질과 예후 개선에 크게 기여할 것으로 전망된다.

연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

150년 전 발견된 인체의 뇌막에 존재하는 림프관은 주목받지 못하다가, 4년 전 재조명 받았지만 정확한 구조와 기능 및 노화와 관련된 역할에 대해서는 최근까지 논란이 지속되었다. 림프관은 장기별로 또 장기 내부에서 존재하는 위치별로 그 구조와 기능이 특화되어있기에, IBS 혈관 연구단의 연구진은 뇌막에 존재하는 림프관 또한 정확한 위치와 구조를 파악한다면 그 기능을 명확히 설명할 수 있을 것이라는 점에 주목해 연구를 시작했다. 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐 모델을 사용하여 뇌막 림프관을 면역조직화학염색으로 분석해 보았을 때, 뇌 상부와 달리 뇌 하부에 있는 뇌막 림프관이 배수가 원활한 림프관 구조를 가지고 있음을 예상치 못하게 발견하면서 본격적인 연구가 시작되었다.

□ 연구 전개 과정에 대한 소개

IBS 혈관 연구단은 혈관 및 림프관과 관련된 다양한 연구들을 수행하고 있어 연구실 내 있던 림프관 관련 동물실험 모델들 중 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐 모델을 이용해 연구를 전개했다. 특히 노화와 뇌막 림프관의 구조와 기능의 연관성을 분석하기 위해 젊은 생쥐, 중년 생쥐, 그리고 노화 생쥐 모델을 선정하여 실험을 진행하였다. 뇌막 림프관의 구조적인 차이가 기능적인 연관성이 있는지 명확하게 밝히기 위해 자기공명영상촬영 실험을 시행하였고 또한 형광물질주입을 이용한 기능 실험을 진행하여 뇌 하부 뇌막 림프

관이 뇌와 뇌척수액의 주요 배출 경로를 입증하였다. 자기공명영상촬영 등 연구단이 보유하지 않은 장비가 필요한 실험들도 있었다. 이는 카이스트 바이오뇌공학과와의 공동연구를 통해 수월하게 진행할 수 있었으며 도움을 준 모든 연구자들에게 고마움을 표한다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소가 있었다면 무엇인지? 어떻게 극복하였는지?

이번 연구의 핵심 분야인 뇌막 림프관의 정량적인 기능 규명에 대한 연구 경험이 본 연구단에 부족하여 연구 초반에는 깊은 연구가 쉽지 않았다. 하지만 IBS 및 KAIST 내외의 다양한 연구실의 경험이 많은 전문가와 동료 연구자들에게 많은 조언을 받고 도움을 받음으로써 이를 극복할 수 있었다. 특히 공동저자로 참여한 카이스트 바이오뇌공학과와 정용 교수님 및 박성홍 교수님과 각 연구실의 연구진들이 큰 도움을 주었다. 주변의 많은 동료 연구자들의 도움이 있어 처음 수행해 보는 다양한 실험과 연구임에도 빠른 시간 내 진전을 이룰 수 있었다. 이번 연구로 동료 연구자들과의 협력과 토론이 어려운 문제를 손쉽게 빠르게 해결하는 지름 길이라는 것을 다시금 깨닫게 되었다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

기존에도 뇌막 림프관이 뇌의 노폐물을 배출하는 통로라는 보고가 있었으나 뇌막 림프관의 정확한 위치와 기능에 특화된 구조적인 특성에 대한 정보는 제한적이었다. 특히 이러한 불명확한 정보는 뇌막 림프관이 뇌척수액을 흡수하고 배출한다는 최근 가설에 대해 지속적인 의문을 갖게 하였다. 이번 연구는 뇌 하부에 있는 뇌막 림프관이 그 기능에 적합한 구조를 가지고 대부분의 뇌척수액을 배출하는 통로로서의 역할을 한다는 사실을 처음으로 밝혀 그동안 논란이 있던 뇌막 림프관의 구조와 기능에 대한 연구에 첫 발을 내딛었다고 생각한다. 특히 노화에서 뇌 하부에 있는 뇌막 림프관의 구조와 기능이 저하된다는 사실을 처음으로 밝혀 그동안 알려지지 않던 뇌의 노폐물들이 어떻게 축적되고 퇴행성 뇌질환이 왜 발생하고 악화되는지에 대해 한층 더 깊게 이해하는 계기이자 이를 표적으로 치료에 적용할 가능성을 제시하였다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표와, 향후 연구계획은?

뇌막 림프관이 뇌의 배출 경로로 작용하며 노화 과정 중에 이러한 기능이 저하된다는 점은 상당히 흥미로워 노화 뿐만 아니라 치매를 비롯한 다양한 퇴행성 뇌질환 환자에서도 연구를 확장해 볼 계획이다. 가능하다면 뇌막 림프관의 기능을 표적으로 삼아 퇴행성 뇌질환 환자의 치료에 적용하는 등 노화와 관련된 인지 기능 저하 환자들에게 큰 도움이 되고자 한다.

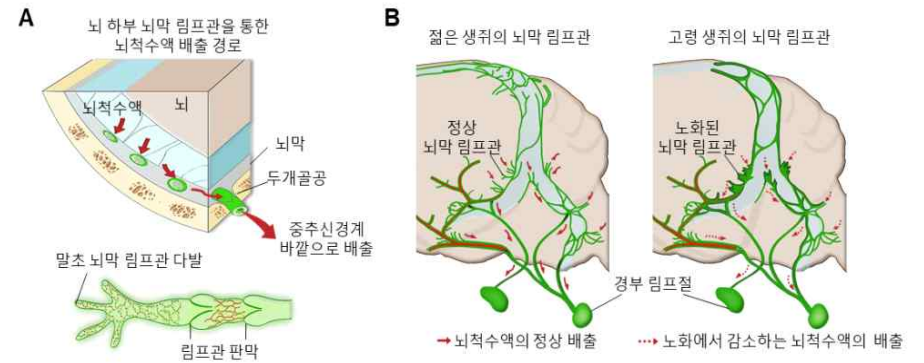
용어 설명

- 1. 네이처(Nature)誌** : 과학 분야를 다루는 세계 최고 권위 학술지. (Impact Factor : 43.070)
- 2. 림프관(Lymphatic vessel)** : 조직의 체액과 면역세포 등을 림프절로 수송하여 면역반응을 관장하고 우리 몸의 체액 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하는 순환체통의 일종. 내부에는 림프와 면역세포가 포함되어 있어 이를 림프절로 전달하여 외부 항원 등에 대항하는 면역반응을 일으킨다.
- 3. 뇌막(뇌수막, Meninges)** : 중추신경계를 둘러싸고 있는 막을 통틀어 지칭하는 용어이다. 뇌막의 가장 바깥쪽부터 안쪽으로 경막(Dura mater), 거미막(Arachnoid membrane), 연질막(Pia mater)의 3개의 막으로 구성되어 있다. 경막은 바깥쪽의 골막(periostrum)과 안쪽의 속판(meningeal layer)으로 구분되어 있으며 속판은 뇌 뿐만 아니라 척수까지 싸고 있다.
- 4. 림프절(Lymph node)** : 림프계의 일부로 림프관에 의해 서로 연결되어 있다. 림프관

사이에 위치하여 피막에 의해 둘러싸여있고 내부는 림프구로 채워져 있는 작은 결절이다.

- 5. 림프(Lymph)** : 혈장과 비슷한 성분으로서 혈액에서 적혈구를 뺀 형태로 신체 각 기관들을 통하여 작용하고 일반적으로 혈액보다 영양소가 적고 노폐물은 더 많은 특성을 갖는다. 혈액이 미세혈관의 좁은 통로를 통과하며 림프가 형성되고 이 림프는 각 세포에 영양분을 공급하며 세포의 노폐물을 받아들이고 림프액은 각종 혈관 및 림프관을 통해 일반 혈액순환 체계로 돌아온다.
- 6. 뇌척수액(Cerebrospinal fluid)** : 뇌의 수액이라고도 불리며 뇌와 척수를 둘러싼 주변 공간을 채우고 있는 액체이다. 뇌와 척수를 뇌척수강(뇌와 척수가 있는 공간) 내에 부유시켜서 뇌와 척수를 물리적, 면역학적인 충격으로부터 보호하는 완충 역할을 하며 조성은 림프와 거의 같으나 단백질은 매우 적다. 인간은 150ml의 뇌척수액이 있으며 하루에 450-600ml의 뇌척수액이 뇌의 맥락막 신경총 (Choroid plexus)에서 만들어 진다.

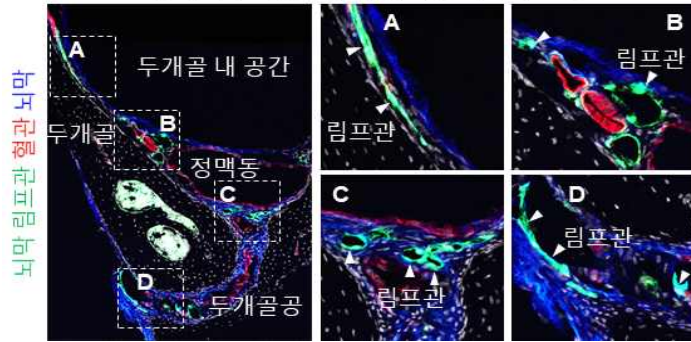
그림 설명



[그림 1] 뇌막 림프관의 위치와 연령에 따른 구조 변화 과정 모식도

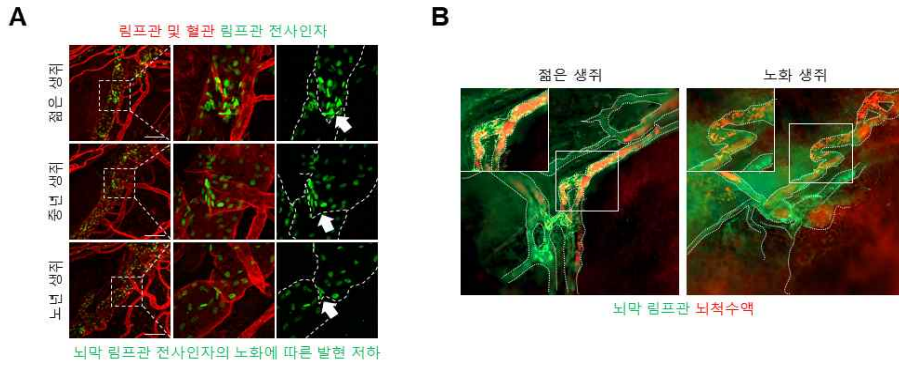
그림 A는 뇌의 노폐물이 뇌를 감싸고 있는 뇌척수액을 통해 배출되며 뇌척수액은 뇌 하부 뇌막에 존재하는 림프관을 통해 중추신경계 바깥으로 배출된다는 모식도이다. 뇌막 림프관은 머리뼈 있는 구멍(두개골공)을 통해 바깥으로 연결되어 있으며 뇌 하부 뇌막 림프관은 손가락을 뺀 모양의 풍부한 림프관 다발을 가지고 있고 내부에는 림프가 한 방향으로 흐를 수 있도록 하는 판막 구조(림프관 밸브)를 가지고 있다. 특히 림프관은 해부학적으로 뇌척수액과 매우 가까운 위치에 있으며, 물질의 흡수와 배출 기능에 유리한 구조적 특성을 갖고 있다. 연구진은 뇌의 노폐물을 포함하는 뇌척수액이 뇌 하부 뇌막 림프관을 통해 중추신경계 바깥으로 배출된다는 사실을 밝혔다. 그림 B는 뇌 하부 뇌막 림프관들이 노화에 따라 뇌척수액의 배출 기능이 저하됨을 나타낸 모식도이다. 머리뼈 내부 한정된 공간에서 뇌척수액의 배출이 저하됨에 따라 생기는 높은 압력에 대한 보상 기전으로, 노화 생쥐 모델에서 비정상적으로 증식하는 뇌 하부 뇌막 림프관을 보여준다.

생쥐의 두개골 하부에 위치한 뇌막 림프관



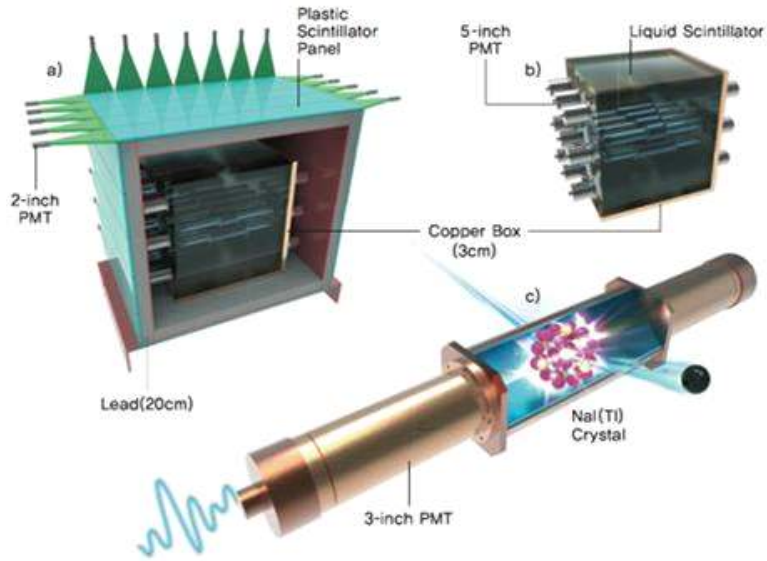
[그림 2] 뇌척수액과 가깝게 위치한 뇌 하부 뇌막 림프관

뇌 하부에 위치한 뇌막 림프관이 머리뼈(두개골) 내 공간(A,B) 바로 밑에 위치해 있고, 많은 혈관이 분포해있는 정맥동(C) 근처와 머리뼈(두개골) 밖으로 배출될 때 이용되는 통로인 머리뼈 구멍(두개골공)(D) 주변에서도 림프관이 발달해 있다. 연구진은 림프관 특이적으로 형광을 발현하는 생쥐 모델에 면역조직형광염색을 한 후, 형광현미경으로 그 위치를 확인했다.



[그림 3] 노화에 따른 뇌 하부 뇌막 림프관의 기능 저하

그림 A는 젊은 생쥐, 중년 생쥐, 노화 생쥐 모델에서 뇌 하부 뇌막 림프관과 뇌막 림프관 내부에 존재하는 판막의 변화를 면역형광염색법을 이용하여 현미경으로 관찰하였다. 노화에 따라 뇌막 림프관의 구조가 망가지며(흰색 화살표), 뇌막 림프관의 판막에서 높게 발현되는 림프관 전사인자의 발현(녹색)이 감소됨을 확인할 수 있다. 그림 B는 젊은 생쥐와 노화 생쥐 모델을 이용하여 뇌막 림프관(초록색)의 모양과 이를 통해 배출되는 뇌척수액(빨간색)을 형광 현미경으로 관찰한 결과이다. 젊은 생쥐에 비해 노화 생쥐의 뇌막 림프관은 구불구불한 형태를 띄며, 노화 생쥐에서 뇌막 림프관 내에서 관찰되는 뇌척수액이 더 적게 관찰됨을 알 수 있다(흰색 상자부위가 각각의 사진 왼쪽 위 모서리에 확대되어 있음).



<지하실험 연구단>

세계 수준의 ‘우주입자연구시설’ 구축을 통해 암흑물질 후보인 **웬프(WIMP)** 탐색 실험 본격 시작

* Nature(‘18), Physical Review Letters(‘19) 등

연구 보도자료(2018년)

암흑물질 둘러싼 오랜 논란 검증 신호탄 쏘다

- IBS 지하실험연구단, “암흑물질 후보 **웬프(WIMP)** 신호 없음 확인” -
- 민감도 높은 검출기 자체제작 성공, 이탈리아 다마 실험 반증 데이터 확보 -

- 기초과학연구원(IBS) 지하실험 연구단이 이끄는 코사인-100 공동연구협력단*이 암흑물질을 둘러싼 오랜 논란을 검증할 수 있는 길을 열었다.
 - 암흑물질 검출 실험설비를 독자적으로 개발하여, 암흑물질의 유력한 후보로 알려졌던 **웬프(WIMP)** 입자**가 남긴 유일한 흔적을 반박할 데이터를 확보하는데 성공했다.
 - * 코사인-100 국제공동연구협력단 : 암흑물질을 탐색하는 코사인 실험을 운영하기 위해 구성된 국제공동연구진(이번 연구에 국내외의 15개 기관 50명의 연구자가 참여)
 - ** **웬프(WIMP, Weakly Interaction Massive Particle)** : 약하게 상호작용하는 무거운 입자라는 뜻으로故 이취소 박사의 유고논문(1977년)에서 그 아이디어가 시작됐다.
 - 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 IBS(원장 김두철)는 이번 연구성과가 **네이처(Nature, IF 42.351)**誌 온라인 판에 12월 06일 새벽 3시(한국시간) 게재되었다고 밝혔다.
- 우주의 26.8%를 차지할 것으로 추정되는 암흑물질은 아직까지 그 존재가 규명되지 않았다.
 - 암흑물질의 발견이 곧 노벨상 수상으로 여겨질 정도로 학계의 관심이 높지만, 지금까지 암흑물질의 흔적이 발견된 건 이탈리아 그랑사소 입자물리연구소의 다마(DAMA) 실험이 유일하였다.
 - 98년 첫 실험 이후 다마 팀은 20년 동안 암흑물질 웬프의 신호를 포착했다고 주장하고 있다. 하지만 다른 연구팀에 의해 검증된 적이 없어 다마 팀이 관측한 신호가 정말 암흑물질인지에 대한 논란이 이어지고 있다.
- IBS 지하실험 연구단은 강원도 양양에 위치한 지하 700m 깊이의 실험실에서 2016년부터 다마 팀의 실험을 검증하기 위한 코사인-100 실험*을 시작했다.
 - * 코사인-100 실험 : 고순도의 결정에 암흑물질이 부딪혔을 때 내는 빛을 토대로 암흑물질의 존재를 규명하기 위한 실험이다.
 - 고순도 결정 제작 기술과 높은 차폐 성능 구현이 어려워 그간 세계 유수의 연구팀이 다마 실험의 완벽 재현에 실패했다. 연구진은 다마 팀과 동일한 결정을 이용하는 검출기를 독자 개발하여 제작하는 데 성공했다.
 - 다마 팀에 비해 안정적인 검출환경도 조성했다. 고체 차폐체에 액체 섬광체를 추가한 이중 차폐 설계를 도입해 외부의 잡신호를 줄이는 동시에 결정 내부에서 만들어진 방사능도 줄였다. 또 기계학습을 접목해 인공지능으로 잡신호를 골라낼 수 있는 기술도 추가했다.
 - 이번 논문은 코사인-100 검출기가 초기 59.5일(2016.10.20.~12.29)간 확보한 데이터를 분석한 결과를 토대로 쓰였다.

□ 연구진의 코사인-100 실험 초기실험('16.10.20.~12.29, 59.5일간)에서 확보한 데이터는 다마 팀이 발견한 신호가 암흑물질에 기인하지 않을 수 있다는 가능성을 제시했다.

- 이현수 부연구단장은 “**암흑물질의 발견은 우리가 알고 있는 모든 물리 지식에 영향을 줄 놀라운 사건**”이라며 “**다마 실험을 완벽히 재현할 검출기를 자체 개발해서, 독립적인 실험을 시작했다는 것 자체에 학계가 주목했다**”고 말했다.
- 또한, 연구진은 **향후 추가 데이터를 확보해 5년 내 다마 팀의 주장을 완벽히 검증 혹은 반박할 수 있을 것으로 기대하고 있다.**

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 연구이야기
3. 용어설명 4. 그림설명

논문의 주요 내용

□ **논문명** :: An experiment to search for dark matter interactions using sodium iodide detectors / Nature

□ **논문의 주요 내용**

1. 연구의 필요성

- 우주의 26.8%를 차지하는 암흑물질(Dark matter)은 아직까지 그 존재가 명확히 밝혀지지 않았다. 과학자들은 여러 관측 결과를 토대로 중력과 약력으로 상호작용하고, 질량이 무거우며, 우리 눈에는 보이지 않는 미지의 입자가 있을 것으로 이론적으로 예측할 뿐이다. 약하게 상호작용하는 무거운 입자라는 뜻의 **웬프(WIMP)**는 그 특징이 암흑물질의 조건에 부합해 유력 후보로 꼽힌다.
- 지금까지 **웬프의 흔적을 발견한 건 이탈리아의 다마(DAMA) 실험이 유일하다.** 1998년부터 계절에 따라 변하는 신호를 검출기로 포착하기 시작했고, 다마 팀은 이 신호를 암흑물질의 흔적이라고 보고했다. 문제는 현재까지 다마 팀을 제외한 세계 어느 팀도 실험을 재현하지 못했다는 것이다. 다마 팀이 포착한 신호가 정말 **웬프의 흔적이 맞는지**에 대한 논란이 이어졌다.

2. 연구 내용

- IBS 지하실험 연구단이 이끄는 코사인-100 공동연구협력단은 다마 팀을 재현하기 위한 코사인 검출기를 제작했다. 자체 연구개발(R&D)로 독자적인 고순도 요오드화나트륨(NaI) 결정 제작 기술을 확보했고, 지금까지 암흑물질 검출에 사용할 만한 고순도 요오드화나트륨 결정 제작에 성공한 건 다마 팀을 제외하고 코사인-100 연구단이 가장 앞서 있다.
- 한편, 다마 실험 설비에 액체 섬광체를 추가해 안정적인 검출 환경을 조성했다. 연구진이 개발한 차폐 기술은 검출기를 둘러싼 고체 차폐체를 통해 외부 방사능의 영향을 줄이는 동시에, 검출기를 담은 액체 차폐체를 이용해 결정내부에서 만들어진 방사능의 영향도 최소화할 수 있다. 뿐만 아니라 온도와 습도도 0.1% 오차 내에서 제어할 수 있어 외부환경에 의한 영향을 최소화했다.
- 코사인 연구단은 강원도 양양 양수발전소 내 지하 700m에 위치한 지하실험실에서 2016년 데이터 수집을 시작했다. 초기 59.5일간의 데이터를 분석한 결과 다마 팀이 주장한 신호를 포착하지 못했다. 다마 팀이 포착한 신호가 암흑물질이 맞다면 이 기간 동안 1200번의 신호가 포착돼야 했지만, 연구단의 검출기에는

이런 신호가 검출되지 않았다.

3. 연구 성과

- 코사인-100 연구단의 데이터는 다마 실험의 결과와 이를 토대로 쓰인 이론들을 상당부분 반증했다. 연구진은 코사인-100 검출기를 이용해 지속적으로 데이터를 확보할 계획이다. 추가 데이터를 얻으면 다마 실험의 결과를 완전히 검증 혹은 반증할 수 있다. 20년이 넘도록 이어진 암흑물질을 둘러싼 미스터리를 풀어낼 기회가 열렸다는 의미다.
- 암흑물질 검출은 주변의 배경 방사능을 최소화하고, 고순도 결정의 양이 많을수록 확률이 높아진다. 코사인 연구단은 2021년부터 강원도 정선의 1100m 깊이의 새 지하실험실에서 실험을 계속할 계획이다. 더 깊은 지하에서는 우주에서 오는 배경 방사능으로 인한 잡신호를 줄일 수 있다. 연구단은 향후 5년 내 암흑물질 미스터리를 완벽히 해소할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

연구 이야기

□ **연구를 시작한 계기나 배경은?**

그동안 다마 실험의 논란은 입자물리학계의 커다란 이슈였다. 다마 팀을 제외한 세계 어느 연구팀도 실험을 재현하지 못한 만큼, 실험에 대한 독립적인 검증이 학계에서 지속적으로 요구돼 왔다. 하지만 실험의 복잡함과 민감도가 높은 결정 제작의 어려움으로 인해 선뜻 검증실험을 진행하고자 하는 연구단이 나타나지 않았다. 우리 연구단의 전신이 한국암흑물질탐색그룹(KIMS)은 지난 20년간 비슷한 요오드화세슘(CsI) 결정으로 암흑물질연구를 해왔기에 이를 수행하기 가장 적합한 그룹으로 회자돼왔다.

□ **연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소가 있었다면 무엇인지? 어떻게 극복하였는지?**

웬프 검출 실험에서 중요한 부분 중에 하나는 요오드화나트륨(NaI) 결정을 얼마나 민감도가 높게 만드느냐이다. 이 결정은 공기 중에 노출되면 라돈과 같은 배경 방사능 물질이 잘 붙고, 쉽게 녹아버리는 성질을 가지고 있다. 따라서 결정을 성장시부터 검출기에 설치시까지 잘 보관해서 최대한 외부 방사능 노출을 막는 것이 관건이었다. 우리는 다른 실험과 달리 다마 팀의 설계에 추가로 액체 섬광체에 이 결정 검출기를 담겨서 외부 방사능을 줄임과 동시에 결정내부에서 나오는 방사능도 감소시킬 수 있었다. 이 부분은 현재 우리 실험이 최초로 수행한 방식이다.

□ **이번 성과, 무엇이 다른가?**

우리는 과학 연구의 가장 기본적인 원칙인 실험의 독립적인 재현을 수행하고 있다. 전 세계 수많은 암흑물질 실험연구자들이 암흑물질에 의한 상호작용을 발견하려 하고 있다. 이번에 우리가 이론 것은 다마 실험의 논란을 같은 물질, 같은 실험방식으로 최초로 검증 혹은 반증할 수 있는 실험을 수행하고 있다는 것이다. 추가로 초반 59.5일의 데이터에서 기존 이론에 의한 암흑물질은 다마 실험을 설명할 수 없다는 결과를 얻었다. 지금까지 우리나라에서 자체 성장해서 수십 년간의 연구개발을 거쳐서 거대 검출기를 만들고, 외국 연구자들이 참여해 연구를 수행한 사례는 많지 않다. 90년대 후반부터 시작한 한국형 암흑물질 연구가 이제 규모와 민감도 면에서 세계적으로 내로라 할 성과를 내고 있는 것이다.

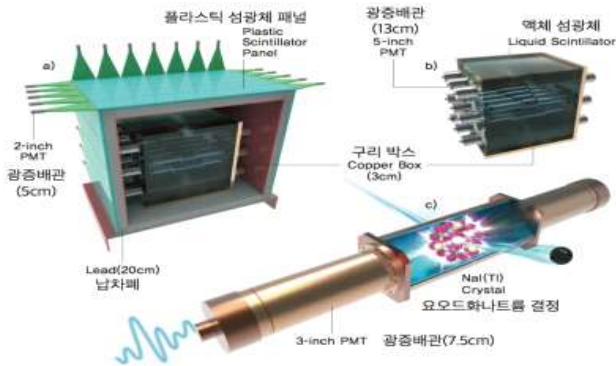
□ **꼭 이루고 싶은 목표와, 향후 연구계획은?**

우리가 수집하고 있는 데이터를 축적하면 향후 5년 내 다마 실험을 완벽하게 검증 혹은 반증할 수 있을 것으로 보인다. 우리 연구단은 강원도 정선에 1100m 깊이 지하실험실을 구축하고 있으며, 고순도 결정을 직접 제작하는 연구도 진행 중이다. 향후 이 모든 것이 잘 조화되면 암흑물질 뿐 아니라 기대하지 못한 현상에 대한 연구가 가능하리라 생각한다.

용어 설명

1. **네이처(Nature) 誌** : 세계 최고 권위의 학술지로, 피인용지수(Impact Factor)는 42.351이다.
2. **암흑물질(Dark matter)** : 우주의 구성 성분 중 우리가 아는 모든 물질은 4.9%에 불과하며, 과학자들은 암흑물질의 비중을 26.8%로 추정하고 있다. 암흑물질 후보는 웜프(WMP), 액시온(Axion), 비활성 중성미자(Sterile Neutrino) 등이 꼽힌다.
3. **요오드화나트륨 결정(Sodium-iodide target material)** : 요오드화나트륨 원자들이 격자구조로 성장돼 만들어진 결정으로 투명하며, 결정 내에서 상호작용이 일어나면 빛을 내는 특징이 있다. 결정이 습도에 매우 취약해 이 결정으로 검출기를 만드는 데 상당한 기술이 요구된다.
4. **다마 실험 (DAMA)** : 이탈리아 그랑사소 입자물리연구소의 지하실험실에서 진행되는 암흑물질 검출 실험이다. 250kg의 고순도 요오드화나트륨 결정으로 암흑물질을 탐색한다.
5. **한국 암흑물질 탐색 그룹(KIMS, Korea Invisible Mass Search)** : 코사인(COSINE) 실험의 전신으로 요오드화세슘(CsI) 결정을 이용해 90년대 후반부터 양양 양수발전소 내에서 실험을 해왔다. 최근까지 다수의 저널에 실험 결과를 발표하며 계속 운영해 왔으며, 현재는 앞으로 코사인 실험에 사용될 각종 결정 연구개발(R&D)에 사용되고 있다.
6. **코사인 실험(COSINE)** : 다마 실험의 검증을 위해 설계된 실험으로 2016년부터 데이터를 수집하기 시작했다. 약 100kg의 요오드화나트륨(NaI) 결정을 이용해 암흑물질이 이 결정의 원자핵과 반응할 때 나오는 빛을 측정하는 실험이다.
7. **코사인-100 국제공동연구팀** : 사인 실험 운영을 위해 구성된 15개 기관 50여 명의 국제공동연구진. 국내에서는 IBS를 비롯해 서울대, 고려대, 성균관대, 이화여대, 세종대, 경북대, 한국표준과학연구원, 과학기술연합대학원대학교(UST)가 참여했다. 국외에서는 미국 예일대, 미국 일리노이대, 미국 위스콘신대, 영국 셰필드대, 브라질 상파울로대, 인도네시아 반둥공과대가 참여했다.

그림 설명



[그림 1] 코사인 검출기의 모식도

코사인 실험 검출기의 모습. 검출기 모듈은 그림 a)처럼 가로 200cm, 세로 300cm, 높이 200cm의 납 차폐체 안쪽에 구리 박스안에 위치한다. 이 차폐체의 벽면은 플라스틱 섬광체 패널(파란색), 납 벽돌(회색) 및 구리박스(황갈색)으로 이뤄진 여러 겹의 차폐체로 구성된다. 웜프의 신호가 아닌 외부 방사선이나 우주선으로부터 오는 신호를 막기 위해서다. 코사인-100 공동연구협력단은 차폐체 내부에 사방으로 약 40cm 두께의 액체섬광체(b)로 검출기를 한 번 더 감싸 안정적인 검출 환경을 구축했다. 검출기에는 랩솔화된 요오드화나트륨 결정 8개가 사용된다(c).



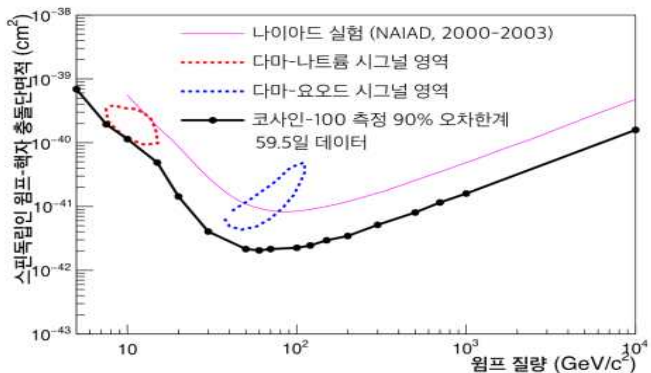
[그림 2] IBS 지하실험 연구단의 우주연구시설

IBS 지하실험 연구단은 강원도 양양 지하실험실에서 현재 코사인-100 실험을 진행하고 있다. 이후 2021년 정선 지하실험실이 완공되면, 개발 중인 고성능 차세대 요오드화나트륨(NaI) 검출기를 이용해 확장된 실험을 이어갈 계획이다. 지하실험실에서 확보된 데이터는 실시간으로 대전 IBS 본원 지하실험 연구단의 연구실로 전달된다.



[그림 3] 양양 지하실험실(Y2L)의 모습

이번 연구의 데이터를 확보한 양양 지하실험실의 모습. 지하 700m 깊이의 실험실로 IBS 지하실험 연구단의 전신인 한국암흑탐색그룹(KIMS)의 요오드화세슘(CsI) 검출 실험부터 현재 요오드화나트륨(NaI)을 이용한 실험까지 진행하고 있다.



[그림 4] WIMP-핵자 충돌단면적 결과

지구로 날아온 웬프는 요오드나트륨(NaI) 결정에서 나트륨(Na)의 원자핵 또는 요오드(I)의 원자핵과 충돌할 수 있다. 다마 실험의 결과는 웬프와 나트륨의 충돌은 그림 속 빨간 점선 부분에서, 웬프와 요오드의 충돌은 그림 속 파란색 점선 부분에서 그 흔적을 나타낼 것으로 예측했다. 하지만 코사인 실험의 초기 59.5일의 데이터에서는 다마 팀이 주장한 웬프의 흔적을 발견할 수 없었다. 이 그림에서 코사인-100 실험에서 측정된 검은색 데이터 포인트 위쪽은 웬프가 없다는 것을 보여준다.

연구 보도자료(2019년)

IBS 지하실험연구단, 암흑물질 후보 검증 반환점 돌아다

- 국제공동연구진과 실험 신뢰도 68%로 높여... 3년 내 암흑물질 검증 가능 -

기초과학연구원(IBS, 원장 김두철) 지하실험 연구단(단장 김영덕)이 이끄는 국제공동연구진이 암흑물질 후보의 연간 신호를 분석하고 검증 신뢰도를 1 시그마(σ)(68.3%)로 높여, 암흑물질의 수수께끼를 푸는 데 한 발 더 다가섰다.

연구진은 강원도 양양에서 암흑물질 관측 재현에 착수한 이후 2년간의 데이터 분석을 내놓았으며, 그 결과를 17일(한국시간) 미국 물리학회 학술지 피지컬 리뷰 레터스(Physical Review Letters, IF=9.227)에 게재했다.

암흑물질은 우주의 약 27%를 차지하는 것으로 추정되지만 지금까지 암흑물질의 흔적을 발견한 연구는 이탈리아 그랑사소 지하실험실의 DAMA(다마)² 실험이 유일하다. 하지만 실험을 재현하기 까다로우며 그간 세계 유수의 연구팀이 DAMA 실험을 재현하는 데 실패했다.

1) 시그마(sigma) : 정규분포에서 평균 양쪽으로 표준편차(시그마) 만큼 떨어진 곳 사이에 분포된 데이터 비율을 말한다. 보통 어떤 실험의 신뢰도가 3 시그마(99.7%)면 '힌트' 라고 하고, 5 시그마(99.9994%)면 '발견' 이라고 한다. 중력파는 5.1시그마, 힉스 입자는 5.9시그마로 발견됐다.
2) DAMA(다마) : 이탈리아 그랑사소 입자물리연구소의 지하실험실에서 진행되는 암흑물질 검출 실험. 250kg의 고순도 요오드나트륨 결정을 사용한다. 1998년 암흑물질 후보 '웬프' 를 발견했다고 주장했으며, 지금까지 측정을 계속하고 있다.

지하실험연구단과 국제공동연구진의 'COSINE-100' 실험은 DAMA와 동일한 고순도 요오드나트륨 결정 제작에 성공하여 2016년 9월 실험을 시작했다. 이는 DAMA 실험과 동일한 조건에서 연간 변화하는 입자 신호를 측정, 완벽하게 검증할 수 있는 최초의 실험으로 세계의 주목을 받고 있다. 첫 보고로서 COSINE-100 연구진은 착수 후 59.5일 동안의 입자 신호를 기반으로 DAMA가 틀렸을 가능성을 작년 네이처誌에 게재³⁾한 바 있다. 그러나 완벽한 검증을 위해서는 연간변조신호가 필수적이어서 최종 결론에는 도달하지 못했다.

연구진은 이번에 COSINE-100 실험의 연간변조신호를 처음으로 분석해 보고했다. 그 결과 DAMA에서 20년간 축적한 입자 신호가 양양의 재현실험에서 관측한 신호의 오차 범위 내에 있는 것으로 나타났다. 이탈리아에서 관측한 신호가 암흑물질일 가능성을 일부 뒷받침하는 결과다. 실험을 주도한 이현수 부연구단장은 "이번 연구는 DAMA 실험과 동일한 고순도 결정 검출기에서 데이터를 얻어, 동일한 분석방법을 적용한 최초의 실험이라는 데 의미가 있다"며 "완벽한 검증까지 3년이 걸릴 것으로 보이는데, 그 과정에서 추가로 얻는 신호와 분석 방식에 따라 앞으로도 DAMA를 뒷받침하거나 반박하는 해석이 나올 것"이라고 말했다.

암흑물질 후보 웬프는 연간 입자 신호의 변화를 분석해 찾아낼 수 있다. 암흑물질로 채워진 은하를 태양계가 돌고 태양계 안을 지구가 돌면서, 은하 기준으로는 지구가 태양보다 빠르거나 느리게 연중 다른 속도로 움직인다. 때문에 웬프 입자가 존재한다면 겨울에는 190 km/s, 여름에는 250 km/s 속도로 지구에 진입하게 되고, 이 신호 패턴을 연간변조신호라고 한다. DAMA 실험은 지난 1998년부터 웬프의 연간변조신호를 측정해 왔다.

연구진은 이번에 2016년 10월부터 2018년 8월까지 약 2년 동안 연간변조신호 데이터를 얻었다. 웬프의 연간 신호 변화를 잡아내기 위해 다른 계절적 요인을 최대한 차단했다. 실험실 온습도는 1% 오차 이내에서 제어하고 유온, 중성자, 라돈 등 주변 방사능은 면밀히 계산해 데이터를 보정했다. 교신 저자인 조재현 예일대 연구원은 "검출기에 들어가는 잡음을 1% 이내로 유지하도록 데이터를 보정하는 과정이 가장 어려웠다"고 말했다. 연구진은 이렇게 얻은 연간변조신호를 DAMA와 동일한 모형을 사용해 분석했다.

분석한 코사인-100 실험의 연간변조신호를 DAMA 신호와 비교했더니, DAMA가 측정 한 신호에 오차범위 내로 접근해 추후 DAMA와 일치할 가능성이 생겼다. 이번 분석 결과는 1 시그마(σ)(68.3%)를 약간 상회하는 신뢰도로, 코사인-100 실험의 중간보고 성격이다. 오차 자체가 크기 때문에 DAMA 실험이 맞을 가능성도 틀릴 가능성도 아직 배제할 수 없다. 추후 분석 결과가 DAMA와 비슷한 값을 가진다면 웬프 존재를 뒷받침하는 증거가 될 수 있다.

연구진은 이 추세라면 3년 안에 데이터 신뢰도 3 시그마(99.7%)를 달성해, DAMA 실험을 완벽하게 검증할 수 있을 것으로 예상하고 있다. 만약 3년 뒤 COSINE실험이 DAMA와 최종적으로 다른 관측을 한다면, DAMA 팀이 관측한 것은 웬프가 아니라는 얘기가 된다. 이 경우 DAMA가 관측한 신호가 무엇인지를 알아내는 것까지가 연구팀의 목표다.

<참고자료> 1. 연구 추가설명 2. 연구이야기 3. 그림설명

3) An experiment to search for dark-matter interactions using sodium iodide detectors (Nature 564, 83-86, 2018.12.06.)

연구 추가설명

□ **논문명** : Search for a dark matter-induced annual modulation signal in NaI(Tl) with the COSINE-100 experiment./ Physical Review Letters

□ 연구내용 보충설명

- 양양 암흑물질 실험의 감도가 DAMA에 근접함을 확인한 것이 또다른 의의다. 실험 감도는 얼마나 낮은 크기의 신호까지 잡아낼 수 있는지를 나타내는 수치로 검출기의 성능과 직결된다. 더 민감한 검출기는 더 많은 암흑물질 신호를 확보할 수 있고, 분석하는 신호가 많을수록 데이터에 대한 신뢰도도 높아진다.
- DAMA실험을 검증하려는 시도는 전 세계에서 두 팀이 하고 있다. 다른 한 곳은 아니스 실험으로, 현재까지 결과로는 DAMA가 틀릴 가능성에 무게가 실린다.

연구 이야기

[연구 배경]

고순도 결정 제작 기술과 높은 차폐 성능 구현이 어려워 그간 세계 유수의 연구팀이 다마 실험의 완벽 재현에 실패했다. 코사인-100 연구팀은 다마와 동일한 고순도 요오드화나트륨 결정을 자체 제작하는 데 성공하여 2016년 9월 실험을 시작하였다.

[연구 과정]

온습도를 1% 오차 내에서 제어하고 유온, 중성자, 라돈등 주변 방사능의 계절적인 변화를 정밀하게 측정하고 이해했다. 또한 검출기 자체의 방사능도 정밀하게 이해하여 시간에 따른 변화를 고려한 연간변조신호 분석을 진행하였다.

[어려웠던 점]

연간 변조신호 분석을 위해서는 검출기와 주변환경의 시간에 따른 변화를 최소화하고 또 정밀하게 이해하여야 할 필요가 있어 검출기 설비를 고도화 하고, 200개 이상의 파라미터를 매 분마다 모니터링하여 분석하였다.

[성과 및 차별점]

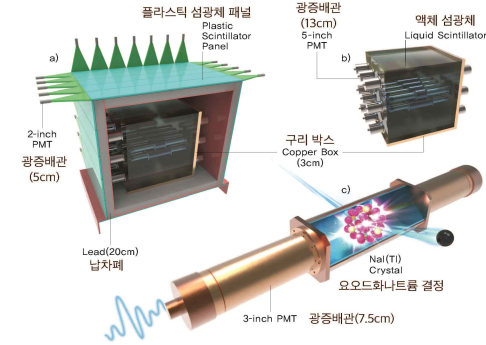
코사인-100실험에서 다마와 동일한 연간변조 신호 분석의 첫 번째 결과이며, 다마와 비슷한 감도를 달성했다. 2-3년 내에 다마에 대한 완벽 검증이 가능할 것으로 학계의 주목을 받고 있다.

[향후 연구계획]

암흑물질 검출은 주변 배경방사능을 최소화하고 검출기의 양을 늘릴수록 확률이 높아진다. 코사인 연구단은 차세대 실험을 위해 내부배경방사능을 극도로 줄인 요오드화 나트륨 검출

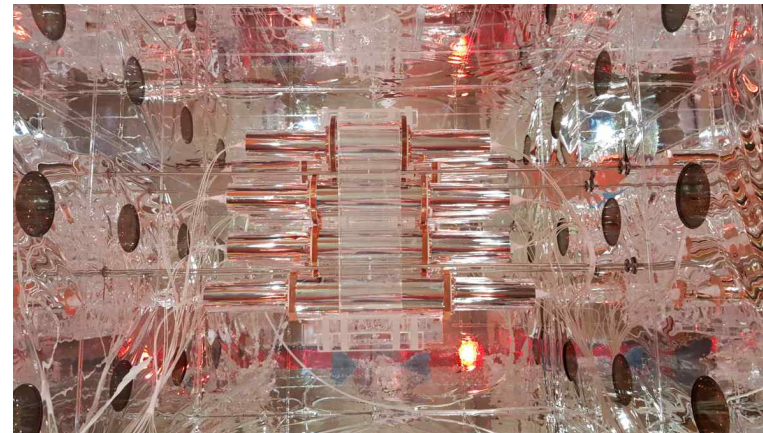
기를 자체 개발하고 있으며 2021년부터 강원도 정선 1100m 깊이의 새 지하실험실에서 실험을 계속하며 암흑물질에 대한 수수께끼를 풀어갈 계획이다.

그림 설명



[그림 1] 코사인 검출기의 모식도

(a) 검출기 모듈. 2m*3m*2m 크기 납 차폐체 안에 구리 박스가 있고, 구리박스 내에 검출기가 든 광증배관이 액체섬광체로 둘러싸여 있다. 이 차폐체의 벽면은 플라스틱 섬광체 패널(파란색), 납 벽돌(회색) 및 구리박스(황갈색)으로 이뤄진 여러 겹의 차폐체로 구성된다. 원프의 신호가 아닌 외부 방사선이나 우주선으로부터 오는 신호를 막기 위해서다. (b) 사방 약 40cm 두께의 액체섬광체. 차폐체 내부에서 검출기를 한 번 더 감싸 안정적인 검출 환경을 구축한다. (c) 광증배관 내 검출기. 검출기 내부의 캡슐화된 요오드화나트륨 결정 8개를 보여준다. 입자가 결정에 부딪힐 때 발생하는 빛(가시광선) 알갱이가 광증배관을 통해 전기신호로 증폭되어 신호를 확인할 수 있다.



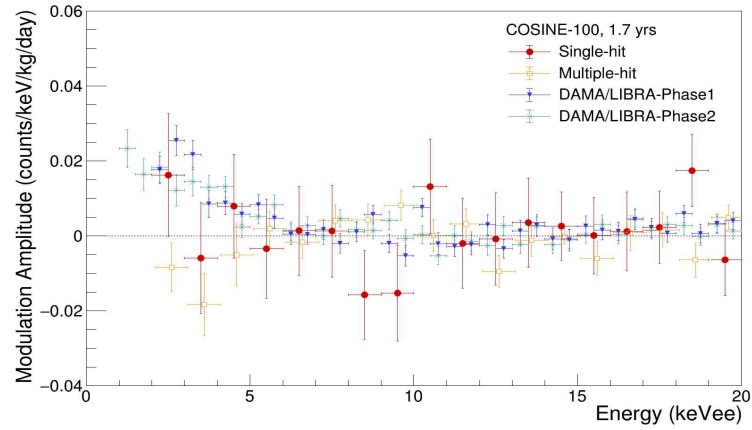
[그림 2] 코사인 검출기

실제 광증배관들이 배치된 액체섬광체 내부 모습.



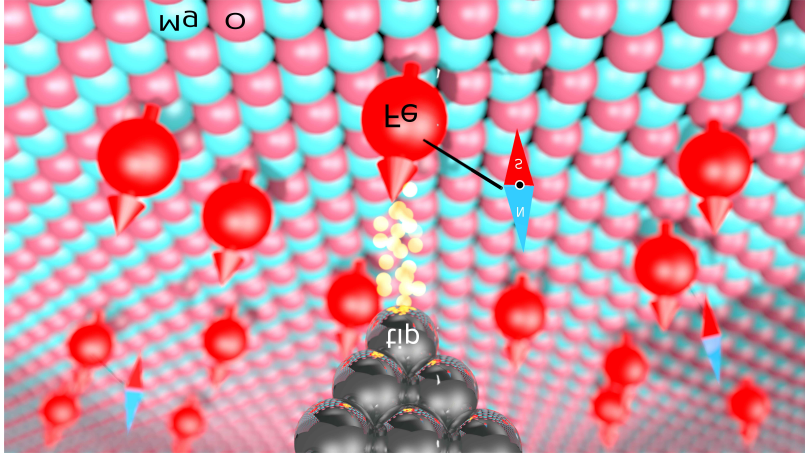
[그림 3] COSINE-100 공동연구협력단

코사인-100 공동연구협력단 일부 사진. 앞줄 가장 왼쪽이 코사인-100 실험 한국 책임자인 이현수 부연구단장, 뒷줄 가장 왼쪽은 교신저자인 예일대 조재현 연구원이다. 이번 연구에 총 48명이 참여했다.



[그림 4] 에너지에 따른 연간변조신호의 크기

코사인 실험과 다마 실험의 연간변조신호 크기를 에너지에 따라서 분석하여 비교하였다. 위의 그래프에서 파란색과 초록색 표시가 다마 실험에서 관측한 연간변조신호의 크기이고, 붉은색 표시가 코사인 실험에서 관측한 결과이다. 낮은 에너지 영역에서 다마 실험과 비슷하게 코사인 실험에서도 연간변조신호를 관측하였으나 큰 통계오차로 연간변조가 없는 경우를 배제하지는 못하였다.



<양자나노과학 연구단>

고체 표면 위 단일 원자의 핵스핀 측정 성공.

양자컴퓨팅 등 양자정보처리 소재 개발에 기여 기대

* Science ('18)

연구 보도자료

세계최초 고체표면의 단일원자 특성 관찰에 성공

- IBS 연구진 원자의 핵스핀과 초미세 상호작용 측정, Science誌 게재 -
- 고체기반 물질의 자성 이해를 넓혀, 양자 컴퓨팅 연구에 응용 기대 -

- 기초과학연구원(IBS) 양자나노과학 연구단 안드레아스 하인리히 단장(이화여대 교수) 연구진은 미국 IBM 알마덴연구소와 공동으로 고체표면 위에 놓인 단일 원자의 특성을 정밀하게 관찰할 수 있는 기술을 개발했다.
 - 원자의 핵스핀*이 내는 에너지는 매우 약해서, 지금까지는 수백만 개 원자핵들의 신호를 한꺼번에 읽어서 특성을 유추할 수밖에 없었다.
 - * 핵스핀 : 스핀은 자성의 기본단위를 말한다. 자성을 갖는 원자핵은 일종의 막대자석에 비유할 수 있다. 자전하며 위(↑)나 아래(↓)로 자기장을 형성한다.
 - 이번에 IBS 연구진은 주사터널링현미경(STM)과 전자스핀공명(ESR) 기술을 결합하여 에너지분해능(정밀도)을 1만 배 높여서, 자기공명영상(MRI)으로 신체 내부를 진단하듯 고체표면 위 원자 한 개의 핵스핀을 측정할 수 있었다.
 - 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 IBS(원장 김두철)는 이번 연구 성과가 사이언스(Science, IF 41.058)誌 온라인 판에 10월 19일 3시(한국시간)에 게재되었다고 밝혔다.
- 양자컴퓨터, 초소형컴퓨터 등 차세대 정보처리장치 구현을 위해서는 정보를 저장하는 단위를 줄여야한다. 핵스핀은 유력 초소형 메모리 후보지만, 아직까지 정확한 특성이 밝혀지지 않았다.
 - 이번에 연구진은 주사터널링현미경(STM)*과 전자스핀공명(ESR)** 기술을 결합해 단일원자의 핵스핀 측정에 성공하여, 하나의 원자가 정보를 오랫동안 저장하는 메모리 단위로 쓰일 수 있다는 가능성을 확인했다.
 - * STM : 뾰족한 금속 탐침으로 표면을 읽어 원자를 관찰할 수 있는 기술로, 인형 뽑기처럼 원자 하나를 집어 위치를 이동시키는 것도 가능하다.
 - ** ESR : 원자핵의 스핀과 전자스핀 사이 서로 밀어내거나 끌어당기는 상호작용으로 원자의 자기적 특성에 영향을 준다.
 - 또한, 연구진은 고체 기판 위 원자가 놓인 위치에 따라 소자의 전자기적 특성이 달라짐을 확인했다. 이는 향후 개별 원자가 저장장치이자 회로가 되는 차세대 전자소자 설계에 핵심원리로 사용될 수 있다.

연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

원자 단위를 관찰할 수 있는 정밀함(분해능)을 가진 주사터널링현미경(STM)의 개발 이후 과학자들은 현미경을 통해 지금까지 우리에게 알려지지 않은 원자의 특성을 실험적으로 규명할 수 있으리라 기대해 왔다. 하인리히 단장을 필두로 한 양자나노과학 연구단 연구진은 현미경 연구를 꾸준히 계속해오며, 사이언스(2015), 네이처 나노테크놀로지(2017), 사이언스어드밴시스(2018) 등 유수의 국제학술지에 그 연구 성과를 계속 소개해 왔다. 이번 연구를 통해 오랫동안 바라온 표면 위에서 단일 원자의 스핀 및 초미세 상호작용 측정에 성공하였다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소가 있었다면 무엇인지? 어떻게 극복하였는지?

단일 원자의 스핀과 초미세 상호작용을 측정할 데이터 자체는 매우 짧은 시간에 얻었다. 하지만 기존에 알려진 적이 없었던 단일 원자의 특성에 대해 이해해야 하는 만큼, 데이터를 해석하는 데 수개월이 더 걸렸다. 약 50년 치의 물리학에 관한 논문, 책 등을 읽고 나서야 연구진은 비로소 데이터가 의미하는 바를 해석할 수 있었다. 이를 통해 다수의 원자를 토대로 통계적으로 특성화했던 원자의 양자역학적 특성이 단일 원자에서도 유사하게 구현됨을 확인했다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

전자스핀공명(ESR) 기술을 이용해 원자의 핵스핀을 측정하는 데 성공한 것 자체가 처음은 아니다. 원자 차원의 해상도를 갖는 주사터널링현미경과 전자스핀공명을 결합해 표면 위에서 단일 원자의 핵스핀을 측정했다는 것에 차별점이 있다. 또 주사터널링현미경은 표면 위 원자의 위치를 이동시키는 것도 가능하기 때문에, 이를 이용해 원자의 위치가 달라짐에 따라 원자의 전자구조가 변하고, 그 결과 초미세 상호작용 역시 달라진다는 결론까지 도출할 수 있었다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표와, 향후 연구계획은?

단일 원자의 스핀 및 초미세 상호작용 측정 기술의 개발은 원자의 전자구조에 대한 전반적인 이해를 넓히는 계기가 되리라고 생각한다. 이를 이용해 향후 양자정보처리 용 소재에 대한 근간 연구 등으로 연구를 확장시켜나갈 계획이다. IBS 양자나노과학 연구단은 현재 미국 IBM, 독일 막스플랑크연구소 등과의 공동연구를 펼치며 국제적 영향력을 넓혀가고 있다.

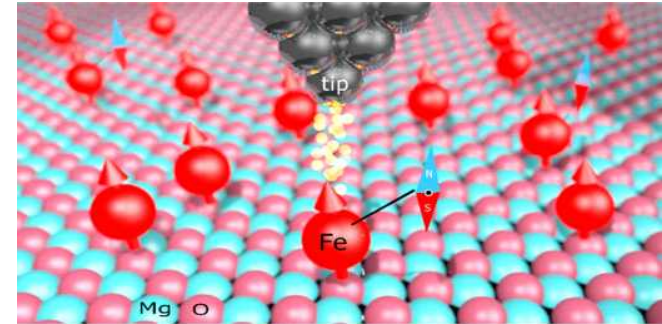
용어 설명

1. 사이언스(Science)誌 : 자연과학 분야 세계최고 권위의 학술지로, 피인용지수(Impact Factor)는 41.058이다.
2. 스핀(Spin) : 원자핵 또는 전자의 자전으로 인한 각운동량의 단위로 일종의 회전하는 작은 막대자석으로 비유할 수 있다.
3. 초미세 상호작용(Hyperfine interaction) : 원자핵의 스핀과 전자의 스핀 사이 전자기적 상호작용을 말한다. 스핀으로 인해 원자핵과 스핀은 서로 밀거나 끌어당기는 상호작용을 하고, 그 상호작용의 결과 원자의 자기적 특성이 결정된다.
4. 주사터널링현미경(Scanning Tunneling Microscope, STM) : 뾰족한 금속 탐침을 이용해 원자에서 일어나는 일을 파악할 수 있는 기술이다. 1981년 스위스 IBM

취리히연구소 과학자들에 의해 처음 개발됐고, 이들에게 1986년 노벨 물리학상을 수여됐다. 1990년 미국 IBM 알마덴연구소는 세계 최초로 하나의 원자를 한 장소에서 다른 장소로 옮기는 실험에 성공하며 원자조작의 시대를 연 것으로 평가받는다.

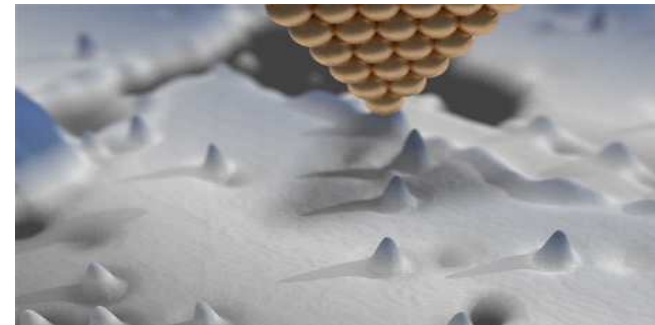
5. 전자스핀공명(Electron Spin Resonance, ESR) : 스핀의 방향이 위(↑)나 아래(↓)로 바뀌는 과정에서 방출하는 에너지 크기를 토대로 원자 내부 상태를 파악하는 기술이다.
6. 스핀소자 (Spintronic Device) : 기존의 전자소자 기술의 기반인 전자의 전하 특성에 더불어 전자의 스핀 특성을 함께 사용하는 차세대 전자소자이다. 전자의 전하와 스핀을 동시에 제어함으로써 기존의 전자소자의 기술적 한계를 극복할 수 있을 것으로 전망되고 있다.

그림 설명



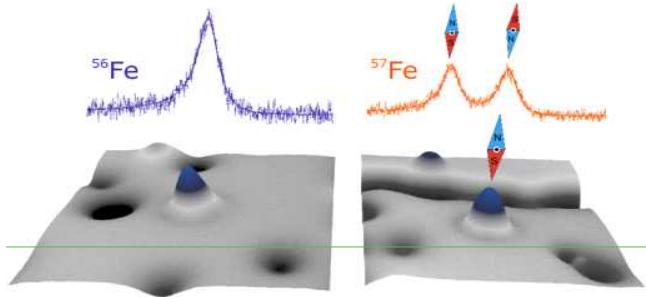
[그림 1] 단일 원자의 핵스핀 측정 연구 모식도

연구진은 산화마그네슘(MgO) 기판 위에 원자를 올려두고, 주사터널링현미경(STM)으로 원자핵의 스핀 특성을 관찰했다. 스핀은 일종의 회전하는 막대자석에 비유할 수 있다. STM은 뾰족한 금속 탐침을 이용해 표면의 형상을 원자 단위로 파악하는 기술로 표면 위 원자의 위치를 다른 곳으로 이동시키는 것도 가능하다.



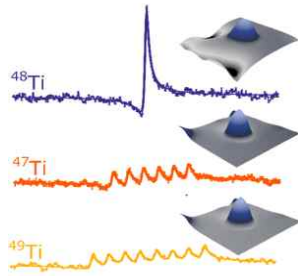
[그림 2] 산화마그네슘 표면 위 철 원자를 관찰하는 모습

표면 위에 놓인 철(Fe) 원자를 주사터널링현미경(STM)으로 관찰하는 모습이다. 연구에는 미국 IBM 알마덴 연구소가 보유한 STM이 사용됐다.



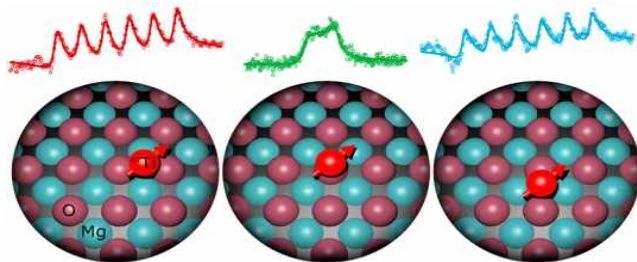
[그림 3] 철 동위원소의 전자스핀공명 스펙트럼

철-56(왼쪽)과 철-57(오른쪽)의 주사터널링현미경 이미지와 전자스핀공명(ESR) 스펙트럼 측정 결과. 대부분의 철 원자는 핵스핀이 없어 ESR 스펙트럼에 하나의 피크를 보여준다. 그러나 일부 철 원자(철-57)는 핵스핀을 가지고, 전자스핀과 핵스핀의 상대적인 정렬에 따라 스펙트럼에는 두 개의 피크가 나타난다.



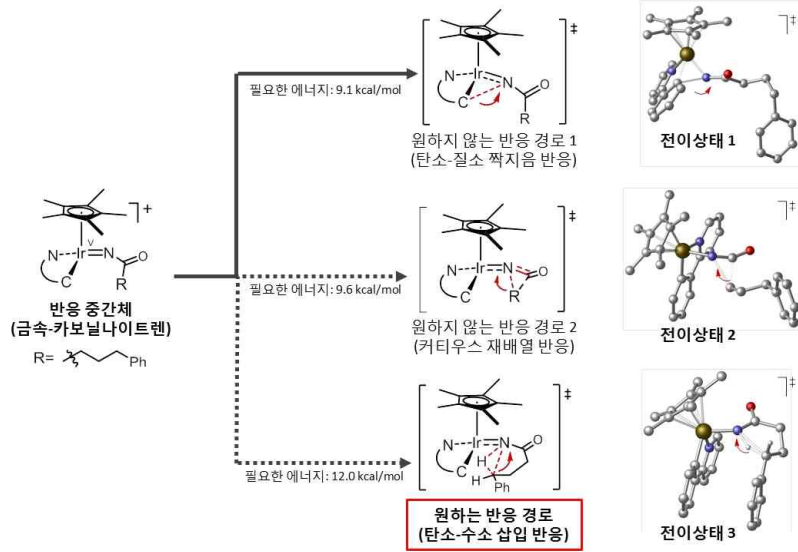
[그림 4] 티타늄 동위원소의 전자스핀공명 스펙트럼

산화마그네슘(MgO) 표면 위에 놓인 티타늄(Ti) 원자의 전자스핀공명 스펙트럼. 티타늄 원자 중 티타늄-47과 티타늄-49는 철 원자 보다 더 큰 핵스핀 상태를 가지는 것으로 알려져 있다. 티타늄-47은 6개, 티타늄-49는 8개의 핵스핀 양자상태가 가능하고, 실제실험 결과 ESR 스펙트럼에도 각각 6개와 8개의 피크가 관찰됐다.



[그림 5] 티타늄 원자의 위치 변화에 따른 초미세 상호작용 변화

연구진은 주사터널링현미경의 금속 탐침을 이용해 산화마그네슘 표면 위 티타늄-47의 위치를 이동시키며 전자스핀공명 스펙트럼을 측정했다. 산화마그네슘 표면 위에 티타늄 원자가 마그네슘과 마그네슘, 산소와 산소가 맞닿는 경계 지역에 놓인 경우(TiB, 맨 왼쪽, 맨 오른쪽)와 산소 원자의 위에 놓인 경우(TiO, 가운데)에 따라 원자의 전자구조가 달라지고, 이를 초미세 상호작용을 이용하여 측정할 수 있었다.



〈분자활성 촉매반응 연구단(단장 장석복)〉

탄화수소에서 신약 원료 물질인 감마-락탐 합성할 수 있는 이리듐 촉매 메커니즘 계산화학으로 규명

* Science('18)

연구 보도자료

자연에 풍부한 탄화수소로 신약 원료 감마-락탐 합성 성공

- IBS 연구진, 효율 높은 이리듐 촉매 개발, 탄화수소로 감마-락탐 합성 -
- 최고의 학술지 사이언스誌에 논문 게재, 신약개발 등 폭넓은 활용 기대 -

- 석유, 천연가스 등 자연에 풍부한 탄화수소로부터 의약품이나 화학소재의 원료가 되는 락탐을 합성할 수 있는 방법이 나왔다.
 - 기초과학연구원(IBS) 분자활성 촉매반응 연구단(KAIST 캠퍼스) 장석복 단장과 백무현 부연구단장 공동 연구팀은 반응 효율이 높은 이리듐 촉매를 개발하여 상온에서 감마-락탐을 합성하는데 성공했다.
 - 감마-락탐은 뇌전증 치료제(레비티라세탐)나 혈관형성 억제제(아자스파이렌)와 같이 복잡한 유기분자의 핵심 구성성분으로 의약품, 합성화학, 소재 등에 폭넓게 활용된다.
 - 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 IBS(원장 김두철)는 이번 연구성과가 세계 최고 권위의 학술지 사이언스(Science, IF 37.205)에 3월 2일 새벽 4시(한국시간) 온라인판에 게재되었다고 밝혔다.
- 자연에 풍부한 탄화수소로부터 감마-락탐을 만들기 위해 많은 연구가 있었지만 탄화수소는 상온에서 반응성이 낮아 합성하는데 큰 어려움이 있었다.
 - 탄화수소에서 감마-락탐을 합성하기 위해서는 탄소-수소 결합을 탄소-질소 결합으로 변환하는 질소화반응이 필요한데 이 과정에서 중간체인 카보닐나이트렌(carbonylnitrene)이 상온에서 너무 쉽게 부산물로 분해되어 합성이 불가능했기 때문이다.
- IBS 연구진은 이러한 어려움을 연구단 내 이론연구그룹과 실험그룹의 협동 연구를 통해 극복하였다. 먼저, 최적화된 촉매를 계산화학으로 분석하여 예측하고, 실험에 돌입하는 방식으로 중간체 분해 문제를 해결할 수 있었다.
 - 이론 연구팀은 밀도범 함수*를 활용한 계산화학으로 어떤 촉매가 탄화수소에 효율적인 반응을 일으킬지 분석하고 시뮬레이션을 통해 완성도 높은 촉매를 제안했다.
 - * 밀도범 함수(Density Functional Theory) : 분자 내부에 전자가 들어있는 모양과 에너지를 양자역학적으로 계산하는 이론(이론을 발전시킨 윌터콘은 '98노벨상 수상)
 - 이를 바탕으로 실험 연구팀이 중간체 분해 및 부산물 형성을 억제하는 이리듐 촉매를 개발하고 탄화수소에 적용해 감마-락탐 합성에 성공했다.

- 장석복 단장은 “이번 연구는 **질소화 반응의 중간체 분해 문제를 해결함으로써 탄화수소로 감마-락탐을 합성하는 계기를 만들 수 있었다**”며, “새로운 금속 촉매를 설계하고 합성하여 성공적으로 적용시키는 모든 과정에 열정적으로 임해준 참여 학생들에게 깊이 감사한다.”고 밝혔다.
- 또한 “이번에 개발한 촉매반응의 **확장연구를 통해 학문적인 진보는 물론 합성된 물질의 생리활성 및 임상 연구를 통한 의약품과 신소재 개발 등 산업적인 면에서도 큰 기여** 할 수 있게 되기를 바란다.”고 말했다.

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 연구이야기
 3. 용어설명 4. 그림설명

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : Selective formation of γ -lactams via C-H amidation enabled by tailored iridium catalysts / Science
- 저자 : Seung Youn Hong(공동 제 1저자, KAIST/IBS), Yoonsu Park(공동 제 1저자, KAIST/IBS), Yeongyu Hwang(제 2저자, KAIST/IBS), Yeong Bum Kim(제 3저자, KAIST/IBS), Mu-Hyun Baik*(공동교신저자, IBS/KAIST), Sukbok Chang*(공동교신저자, IBS/KAIST)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 탄소와 수소가 결합된 형태인 탄화수소(C-H) 화합물은 종류가 다양하고 자연계에 대량으로 존재한다. 하지만 반응성이 낮고, 필요한 특정 원자나 작용기만을 반응시키기는 어려워 합성 원료로 활용하기 어렵다. 최근 금속촉매가 이를 해결할 수 있는 방안으로 떠오르며 탄화수소로부터 의학, 합성, 신소재 및 재료화학 분야에 유용하게 사용되는 유기분자를 합성하는 촉매 반응 개발이 연구주제로 제안되고 있다.
- 탄소-수소 삽입 과정은 탄화수소를 원료로 사용할 수 있고, 특정 작용기가 필요하지 않아 효율적이나 반응 중간체의 불안정성 때문에 복잡한 분자를 정밀하게 제어하는 기술이 필수적이다. 이로 인해 많은 유기화학자들은 촉매를 효율적으로 설계하려 노력하고 있지만 아직까지 핵심 중간체인 카보닐나이트렌(탄소와 질소를 원자로 하는 화합물)을 안정화시키지 못해 탄소-수소 결합을 탄소-질소 결합으로 바꾸는데 적용하기 어려웠다.

2. 연구 내용

- 연구진은 선행 연구를 통해 다른 전이금속들과는 달리 이리듐이 탄화수소의 반응성을 높여 질소화 반응을 매개할 수 있음을 보고하였다. 그러나 특정 반응 기질이 필수로 동반되어야 한다는 단점 때문에 실제 의학이나 소재 다루는 산업에 이용되기가 어려웠다. 이를 해결하기 위해서 연구진은 통상적으로 제안되었던 반응경로인 탄소-질소 짝지음 반응 기작이 아닌 새로운 반응경로의 필요성을 느꼈다. 연구진은 새로운 반응경로인 탄소-수소 삽입 과정을 매개할 수 있는 이리듐 촉매를 합성하여 질소화 반응의 가능성을 확인하였으나, 연구 초기 원하지 않은 부산물의 형성을 제어하지 못했다.

- 연구진은 밀도범 함수를 활용하여 어떤 촉매가 탄화수소에 효율적인 반응을 일으킬지 분석하고, 시뮬레이션을 통해 완성도 높은 촉매를 제안하였다.
 - 계산화학으로 질소화 반응의 핵심 중간체인 금속-카보닐나이트렌의 존재를 확인하고, 이 중간체가 3가지 다른 반응 경로(탄소-질소 짝 지음 반응, 커티우스 재배열 반응, 탄소-수소 삽입 반응)에 참여할 수 있다는 것을 확인하였다.
- 이론연구를 바탕으로 새로운 이리듐 촉매를 개발하여 문제가 되었던 부산물 형성을 억제함으로써 탄화수소로부터 신약의 주원료인 감마-락탐을 효과적으로 합성하는데 성공하였다.
 - 이리듐 중심 원자에 새로운 리간드를 도입함으로써 새로운 촉매를 개발하였다. 리간드를 도입하면 그 성질에 따라 금속 원자의 입체적/정전기적 특성을 원하는 대로 조작할 수 있어 질소화 반응에 특화된 촉매를 개발할 수 있었다.
 - 연구진은 새로운 이리듐 촉매가 기존 질소화 반응의 문제가 되었던 반응 중간체인 카보닐나이트렌을 높은 효율로 안정화시켜 부산물 형성을 억제하고, 질소화 반응만을 매개하는 것을 확인하였다.
 - 이후 자연계에 풍부한 탄화수소에 새로운 이리듐 촉매를 적용해 다양한 구조의 감마-락탐을 합성해 촉매반응의 효율성과 유용성을 입증했다. 아미노산이나 스테로이드와 같은 복잡한 유기분자들로부터 선택적으로 감마-락탐을 합성함으로써 연구진이 고안한 촉매반응이 민감한 작용기의 존재 여부와 상관없이 높은 효율을 유지할 수 있음을 보였다.

3. 연구 성과

- 이번 연구는 본 연구단에서 수년 간 해결하지 못했던 질소화 반응에서의 문제를 해결함과 동시에 새로운 촉매반응 경로(계산화학 컴퓨터 시뮬레이션으로 예측)를 제시했다는 점에서 큰 의의가 있다. 이 일련의 과정으로 기존 방법으로는 제조할 수 없었던 자연상태에서 풍부한 탄화수소로부터 감마-락탐을 합성하는 것이 가능해졌다. 생성된 질소고리화합물들은 신소재 및 재료화학의 중간체로 응용될 수 있을 뿐만 아니라 향후 신약 개발을 위한 이론적 기틀을 마련할 것으로 예상된다.
- 연구진이 개발한 이리듐 촉매는 질소화 반응뿐만 아니라 탄소화 반응 및 산소화 반응에도 응용될 것으로 예상된다. 이를 통해 탄소-수소 결합을 유기화합물의 기본 골격인 탄소-탄소, 탄소-질소, 탄소-산소 결합들로 다양하게 변형이 가능하여, 간단한 전구체로부터 복잡한 화학 구조를 지닌 천연물을 제조하는 합성화학에 획기적인 발전을 가져다 줄 것이다.
- 연구진이 개발한 이리듐 촉매는 다양한 락탐 합성 뿐 아니라 기존 촉매반응에 적용하기 어려웠던 가스 반응물의 질소화 반응을 매개할 수 있을 것이다. 특히, 지구온난화의 주된 원인인 메탄가스를 반응물로 사용하여 새로운 합성원료를 만드는 반응을 개발하면 가까운 미래에 환경과 에너지 문제 등을 해결할 수 있을 것으로 기대한다.

연구 이야기

□ 이번 성과의 연구 배경은?

탄소-질소 결합은 생리활성을 가지는 많은 유기화합물의 골격을 형성하는 가장 기본적인 결합 중 하나다. 특히 신약이나 신소재로 쓰이는 분자들에 매우 광범위하게 존재한다. 이에, 효율적이고 선택적으로 질소 원자를 도입하는 질소화 반응은 많은 유기화학자들이 오랜 기간 연구주제로 다루왔다. IBS 분자활성 촉매반응 연구단은 이러한 질소화 반응을 개발하는 메커니즘과 응용 연구를 수행하고 있다. 최근 이리듐 촉매를 이용한 질소화 반응을 개발했으며 반응 경로를 규명한 바 있다. 이번 연구에서는 탄소-질소 결합 반응 시 중간체가 형성될 것으로 예상하고, 그 가장 아래 반응 경로를 예측함으로써 새로운 촉매를 제안하고자 했다.

□ 이번 성과가 기존과 다른 점은?

- (1) 기존 금속촉매들은 금속-카보닐 나이트렌을 형성할 수는 있으나 불안정성 때문에 그동안 탄소-수소 삽입반응에 적용하기는 것은 불가능하였다. 그러나 이번연구에서 제안한 새로운 이리듐 촉매는 질소화 반응을 안정적으로 이끌어내 의약품의 중간체로 유용성이 큰 감마-락탐을 상온에서 만들 수 있었다.
- (2) 반응기질이 제한적인 기존의 질소화 메커니즘에서 벗어나 새로운 경로로 반응을 매개 할 수 있는 금속촉매를 디자인하고 합성하여 성공적으로 적용시켰다.

□ 연구단 내 이론연구팀과 실험연구팀의 시너지가 돋보이는 연구다. 이론과 실험을 연계한 장점은?

촉매반응은 여러 단계의 단일 단계 반응으로 이루어져 있어, 반응 도중 여러 중간체를 거치며 진행된다. 그러나 반응 중간체들의 불안정성 때문에 실험적으로는 관측 및 분리가 어려운 경우가 많다. 이때 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 계산화학을 이용하면 반응 중간체의 구조를 확인 할 수 있고, 어떠한 반응 경로를 통해 진행되는지 예측할 수 있다. 이러한 이유 때문에 유기화학자들은 반응 메커니즘을 규명하기 위한 도구로 실험적 증거와 함께 이론화학을 이용한다.

이번 연구 또한 실험과 이론연구가 함께 수행되었기 때문에 진행될 수 있었다. 계산화학을 통해 분리할 수 없었던 반응 중간체인 금속-카보닐나이트렌의 존재를 확인하였다. 또한 가능한 반응경로를 분석하여 원하는 경로만 선택적으로 촉진시킬 수 있는 새로운 이리듐 촉매를 디자인할 수 있었다.

특히 계산화학 연구진이 함께 연구단을 구성하고 있어 실험화학 연구진과 협업이 잘 이뤄져 시너지 효과를 낼 수 있었다.

□ 세계의 질소화 반응 촉매 개발 연구 동향

금속촉매를 직접 디자인하여 질소화 반응을 개발하는 일은 고난이도의 기술력을 갖춰야만 가능하다. 전세계 약 20개의 연구팀이 해당 분야를 이끌고 있다. 장석복 단장이 이끄는 분자활성 촉매반응 연구단은 두 번째로 논문을 많이 발표하였으며, 세계적인 연구자들과 어깨를 나란히 하고 있다. 특히 이번 연구는 국내 연구진의 촉매개발 기술력이 세계 최고 수준에 도달했음을 보여준다.

나라별로 분석된 자료를 보면 지난 10년 간 약 970편의 논문이 발표되었으며 그 중 1/3은 미국에서 발표되었다. 한국에서는 약 30편의 논문이 게재되었으며 그 중 약 80%인 20편이 장석복 단장 연구실로부터 도출되었다.

□ 향후 연구계획은?

- (1) 새로운 이리듐 촉매를 개발한 이번 연구에서는 촉매 자체의 높은 효율성과 선택성을 얻었다. 후속 연구에서는 이리듐에 비해 풍부하고 저렴한 1주기 전이금속 (first-row transition metal) 기반의 촉매시스템을 개발할 계획이다.
- (2) 현재의 촉매 시스템을 통해서도 감마 위치에서 질소화 반응으로 감마-락탐을 실용적으로 제조할 수 있는데, 향후 새로운 리간드 디자인으로 위치 선택성을 변화시켜 베타-락탐 혹은 델타-락탐과 같은 또 다른 중요한 정밀화학 화합물 제조가 가능한 촉매시스템 개발을 시도할 예정이다.
- (3) 현재 분자 내 반응에 뛰어난 활성을 보여주고 있지만, 향후 이를 분자 간 질소화 반응에도 확장하여 메탄 등 가스 반응기질에도 적용하려고 한다.

용 어 설 명

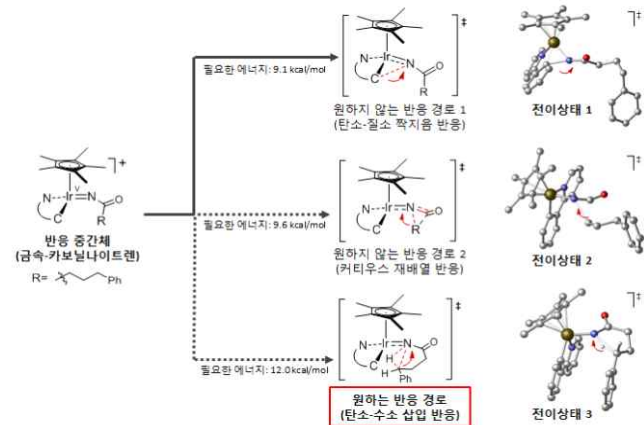
- 1. 사이언스 (Science) :** 미국과학진흥회 (American Association for the Advancement of Science)에서 발간하는 최고 권위의 학술지. 생물학, 물리학, 화학 등 기초과학 분야의 연구 내용을 담고 있다. (IF = 37.205)
- 2. 탄화수소 :** 탄화수소는 탄소와 수소로 이뤄진 유기화합물을 말한다. 가장 간단한 탄화수소는 탄소 하나와 수소 넷으로 이뤄진 메탄(CH₄)이다. 대표적인 탄화수소로 석유와 천연가스가 있고, 가솔린, 파라핀, 항공유, 윤활유, 파라핀왁스 등도 모두 탄화수소 혼합물이다.
- 3. 탄소-수소 질소화 반응 :** 탄소-수소 결합을 탄소-질소 결합으로 변환시키는 반응을 의미한다. 탄소-질소 결합은 인간이 최초로 발견한 향암물질인 페니실린과 같은 생리활성을 가지는 유기화합물의 주요 골격을 이룬다. 따라서 가장 흔한 탄소-수소 결합을 탄소-질소 결합으로 변환하는 반응 개발은 기존 방법으로 만들기 어려웠던 천연물 혹은 신약 물질들의 새로운 합성 방법을 제시해줄 수 있어 그 의미가 크다.
- 4. 촉매 (catalyst) :** 반응과정에서 소모되거나 변화되지 않으면서 반응속도를 변화시키는 물질을 말한다. 일반적으로 촉매는 소량만 사용해도 반응에 필요한 활성화 에너지 (activation energy)를 효과적으로 낮추어 반응을 촉진시킨다.
- 5. 이리듐 촉매 :** 이리듐은 주기율표 제9족에 속하는 백금족 원소이다. 이리듐을 유기 반응의 촉매로 사용하면 이를 이리듐 촉매라고 부른다. 높은 온도를 잘 견디고 마모성이 크지 않은 고유의 특징 덕에 항공-전자-화학 산업 전반에 다양한 합금 재료와 촉매로 사용된다.
- 6. 질소고리화합물 :** 질소원자가 포함된 고리형 유기물. 간단하게는 육각형 고리를 가지는 피리딘, 퀴놀린과 같은 이에 속하며, 대표적으로는 위궤양 치료제로 쓰이는 에소메프라졸(esomeprazole), 정신병 치료제인 아리피프라졸(aripiprazole), 항바이러스제인 소포스부비르(sofosbuvir) 등도 모두 질소 고리 화합물이다.
- 7. 락탐 :** 질소고리화합물의 일종으로 1개의 질소와 1개의 산소 그리고 탄소들로 이루어져 있다. 탄소에 개수에 따라 3개일 경우 베타-락탐, 4개는 감마-락탐, 5개는 델타-락탐이라고 불린다. 락탐은 생리활성을 가지고 있는 많은 유기화합물의 기본 골격으로 존재하며 의학화학, 합성화학, 소재-재료화학 등에 중요한 중간체로 사용되고 있다. 예를 들어, 페니실린은 인간이 발견한 최초의 항생제이다. 영국 옥스퍼드 대학 부속 병원에서는 페니실린의 효능을 밝혀내 1945년 노벨 생리학상을 수상하기도 하였다. 또한, 락탐 골격으로 이루어진 레비티라세탐은 뇌전증에, 제티아는 심장혈관질환에 탁월한 효능을 보여 그 치료제로 사용되고 있다. 혈관형성을 억제하는 효능이 알려진 아자스파이렌 락탐 화합물은 자궁암 치료제로 응용되고 있다.
- 8. 계산화학 :** 이론화학의 문제를 컴퓨터를 활용해 다루는 화학의 한 분야. 분자 또는 원자에 대한 양자화학 및 분자동역학 등을 컴퓨터 시뮬레이션으로 구현해 연구한다. 분자 내부에 전자가 들어있는 모양과 에너지를 양자역학적으로 계산하는 밀도범 함수(Density Functional Theory)이 계산화학의 중심이다. 밀도범 함수를 발전시킨 월터 콘은 1998년 노벨상을 수상했다. 계산화학은 전통적으로 실험화학의 결과를 검증하거나 관찰하는 역할이 주를 이루었다. 하지만 현재에는 기존 역할을 수행하면서 보다 계산화학의 영역을 확장해나가고 있다. 다양한 화학 반응과 현상에 이론적 근거를 제시하거나 기존 반응을 개선하거나 새로운 화학 반응과 촉매를 예측하는 등 주도적으로 역할을 수행하고 있다.

9. **삽입반응 (C-H insertion)** : 직접적으로 탄소-수소 결합을 활성화(C-H Functionalization) 시키는 방법으로 탄소-수소 결합에 원하는 작용기를 삽입하는 반응을 의미한다. 주로 금속과 삽입하고자 하는 원자 사이에 다중 결합을 하고 있는 화학종들이 그 중간체로 알려져 있는데, 원자가 탄소일 경우 카벤(carbene), 질소는 나이트렌(nitrene), 산소는 옥소(oxo)라고 부른다. 중간체들의 반응성이 높아 특정 반응 기질에 국한되지 않고 탄소-수소 결합을 활성화시킬 수 있으나 선택성이 낮은 문제점을 갖고 있다.

10. **커티우스 재배열반응 (Curtius rearrangement)** : 카보닐나이트렌(탄소와 질소를 원자로 갖는 화학결합물, 탄화수소의 중간체)의 전구체들이 열이나 빛으로 인해 분해되면 아이소시아네이드(isocyanate)로 전환된다. 중간체가 분해되는 반응과 과정을 발견한 과학자의 이름을 따 명명했다. 락탐을 제조하는데 있어 가장 큰 걸림돌이며 IBS 연구진은 이번 연구에서 새로운 이리듬 촉매를 개발하여 커티우스 재배열반응을 효과적으로 억제하였다.

11. **리간드 (ligand)** : 유기금속화학물에서 중심 금속의 주위에 배위 결합하고 있는 분자나 이온을 의미한다. 어떤 리간드가 결합되어 있는지에 따라 중심 금속의 성질이 다양하게 변한다.

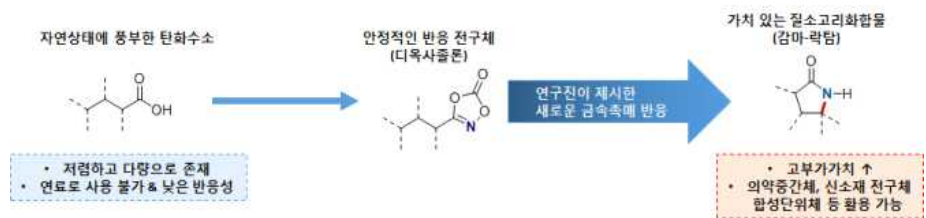
12. **전이 상태 (transition state)** : 전이 상태는 화학 반응의 중간에 나타나는 상태로 가장 높은 에너지(potential energy)를 지닌다. 실험적으로 관측이 불가능한 상태이며, 오직 컴퓨터 시뮬레이션을 통해서만 분석 가능하다.



[그림 2] 밀도범함수를 활용한 계산화학으로 예측한 중간체의 가능한 반응경로와 에너지장벽

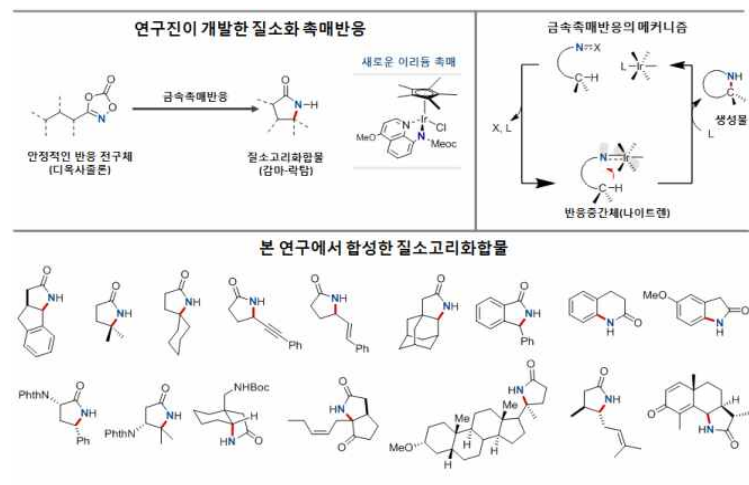
기존의 감마-락탐 제조가 어려웠던 이유는 반응 중간체인 금속-카보닐나이트렌이 불안정하기 때문이다. 특히, 커티우스 재배열 반응을 제어할 수 있는 큰 걸림돌이었다. 연구진은 밀도범함수를 활용한 계산화학을 통해 화학반응의 3가지 경로인 1)질소-탄소 짝지음 반응, 2)커티우스 재배열 반응, 3)탄소-수소 삽입 반응을 예측했다. 또한 반응 경로를 분석함으로써 원하는 반응(탄소-수소 삽입반응)만을 이끌 수 있는 이리듬 촉매를 설계할 수 있었다.

그림 설명



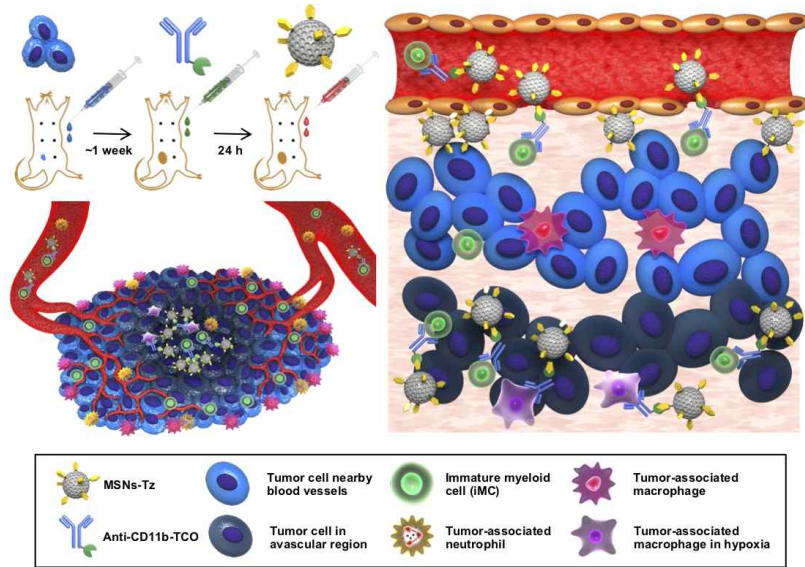
[그림 1] 연구진이 개발한 새로운 이리듬 촉매로 만든 질소화 반응 메커니즘

자연 상태에 풍부한 탄화수소는 상온에서 반응성이 낮아 화학 원료로 활용하기 어렵다. 따라서 많은 유기 화학자들은 다량으로 존재하는 탄화수소에 다양한 화학 반응을 일으킬 수 있는 금속 촉매 반응 개발에 많은 노력을 기울여 왔다. 특히, 탄화수소의 탄소-수소 결합을 생리활동의 기본 골격인 탄소-질소 결합으로 변환하는 촉매를 개발하는 것은 오랜 연구주제였다. IBS 분자활성 촉매반응 연구단 연구진은 이론과 실험의 시너지 효과를 발휘해 새로운 이리듬 촉매를 고안해내고, 탄화수소로부터 감마-락탐을 합성해내는 데 성공했다. 감마-락탐은 락탐의 한 종류로 의약 중간체이자 신소재 전구체 등 활용성이 매우 큰 화합물이다. 연구진은 새로운 이리듬 촉매를 활용하면 간단한 구조의 탄화수소로부터 복잡한 유기화합물인 감마-락탐을 상온에서 높은 효율로 합성할 수 있다고 밝혔다. 감마-락탐이 의학, 합성화학, 소재 및 재료에 중요한 원료인 질소 고리화합물인 만큼 향후 산업계에 큰 영향을 끼칠 것으로 전망된다.



[그림 3] 본 연구에서 개발한 질소화 촉매반응의 메커니즘과 합성한 다양한 질소고리화합물

연구진이 새롭게 고안한 이리듬 촉매는 상온에서 높은 활성을 갖고 질소화 반응을 일으킬 수 있다. 반응 기질이 매우 넓으면서도 반응 조건이 간단해 향후 산업에 상용화될 수 있는 가능성이 매우 크다. 복잡한 구조의 유기화합물에 적용하더라도 효율성과 선택성이 높게 유지된다. 연구진은 탄화수소의 탄소-수소 결합에 새로운 이리듬 촉매를 적용하면 탄소-수소에 질소화 반응을 일으킬 수 있음을 확인했다. 반응 기질이 넓은 작용기를 갖고 있는 장점을 이용해 감마-락탐 화합물을 합성했을 뿐만 아니라 다양한 질소 고리화합물을 합성하는데 성공했다. 향후 질소고리화합물을 지속적으로 연구하면 치료제의 신약 개발의 주요 원료나 소재화학의 핵심 원료로 활용할 수 있어 제약 및 화학 산업에 큰 영향을 끼칠 것으로 기대된다.



〈나노입자 연구단(단장 현택환)〉

면역세포를 트로이 목마처럼 활용해 약물을 종양 중심까지 전달하는 새로운 약물 치료 기법 개발.

* JACS ('19)

연구 보도자료

종양 중심까지 약물 나르는 ‘트로이 목마’ 면역세포 - IBS 연구진 면역세포의 암 조직 침투 능력 활용한 약물전달 기술 개발 -

트로이의 목마처럼 암세포 깊숙이 침투해 약물을 방출하는 새로운 치료법이 개발됐다. **현택환 기초과학연구원(IBS, 원장 김두철) 나노입자 연구단장 연구팀**은 한국기초과학지원연구원(KBSI), 국민대 연구진과 공동으로 체내를 자유롭게 이동할 수 있는 **면역세포**를 트로이 목마처럼 활용하는 **약물전달 기술**을 개발했다.

암세포는 굉장히 빠르게 성장하지만, **영양분을 공급하는 혈관은 암조직의 일부에만 형성**돼 있다. 이 때문에 혈관을 통해 약물을 주입하는 항암 치료를 진행할 경우 혈관 주위 암세포에는 약물이 전달되지만, **종양 중심부의 깊숙한 곳까지는 약물이 거의 전달되지 않는다는 한계**가 있었다. 이는 암 치료 실패나 재발을 야기한다.

연구진은 종양의 근본적인 치료를 위해 면역세포에 주목했다. 면역세포는 외부 물질로부터 인체를 방어하는 역할을 한다. 조직에 고정된 다른 세포와 달리 면역세포는 박테리아, 바이러스 등 이물질에 효과적으로 대응하기 위해 **다양한 자극에 따라서 체내를 자유롭게 이동**할 수 있다. 특히 최근에는 **면역세포가 암조직의 발달과정에 중요한 역할**을 하며, 특히 **혈관의 밀도가 낮은 종양 중심부로 활발하게 이동**한다는 것이 밝혀지기도 했다.

이러한 점에 착안해 연구진은 면역세포를 약물전달 매개체로 활용하는 방법을 고안했다. 우선 연구진은 **체내로 항체와 약물을 포함한 나노입자를 순차적으로 주입**했다. 항체는 나노입자를 면역세포에 부착시키는 **접착제 역할**을 한다. 이후 **클릭화학반응⁴⁾**을 통해 원하는 면역세포에만 **나노입자가 결합**할 수 있도록 했다.

공동 교신저자인 이노현 국민대 교수는 “면역세포가 다양한 신호에 반응해 종양 중심부로 이동할 때 결합된 나노입자까지 함께 이동하게 된다”며 “스스로 이동하기 어려운 나노입자가 일종의 ‘**히치하이킹 전략**’을 구사하는 것”이라고 설명했다.

약물의 전달과정을 형광현미경을 이용해 관찰한 결과, 면역세포 표면에 부착된 나노입자가 면역세포에 의해 종양 내부까지 운반되는 것을 관찰할 수 있었다. 이후 유방암을 유발한 동물모델에서 실험을 진행한 결과, 기존 대비 **2배가량 많은 양의 약물**이 종양 중심부에 **축적됨**을 확인했다. **혈관에서 거리가 먼 암세포까지 약물 전달**이 가능해진만큼 치료 효과가 향상된 셈이다.

현택환 단장은 “기존 나노입자 기반 약물전달 치료법으로는 치료가 어려웠던 부위까지 **치료할 수 있을 뿐만 아니라 체내 다양한 질환에 참여**하는 면역세포를 이용하기 때문에

4) **클릭화학반응**: 간단한 반응조건에서 간편하게 화합물을 얻을 수 있는 화학반응으로 수득률이 높을 뿐만 아니라 다른 작용기와의 반응성이 매우 낮다는 특징이 있다.

암을 비롯한 다양한 질환에 적용할 수 있다”며 “추가 연구를 통해 현재 기술로는 약물 전달이 어려웠던 난치성 질환 치료에 활용 가능할 것”이라고 말했다.

연구성과는 화학분야 권위지인 **미국화학회지**(Journal of the American Chemical Society, IF 14.695) **8월 22일자 온라인 판에 게재됐다.**

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 그림설명

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : Deep tumor penetration of drug-loaded nanoparticles by click reaction-assisted immune cell targeting strategy/Journal of the American Chemical Society
- 저자 : Soo Hong Lee, Ok Kyu Park, Jonghoon Kim, Kwangsoo Shin, Chan Gi Pack, Kang Kim, Giho Ko, Nohyun Lee*, Seung-Hae Kwon*, Taeghwan Hyeon*

□ 논문의 주요 내용

[연구 배경]

인체 조직 내부를 활발하게 이동할 수 있는 면역세포를 약물전달체를 운송하는 매개체로 활용하여, 기존 방법으로는 거의 불가능하다고 알려져 있는 종양중심부까지 성공적으로 나노입자를 전달하여 항암치료에 활용하였다.

[연구전개과정]

기존 약물전달 방법으로는 종양 내 혈관 주변에 있는 세포만 치료할 수 있기 때문에 제한적인 효과를 얻을 수 있었다. 반면에 최근 연구결과에서는 면역세포가 암조직의 발달과정에 중요한 역할을 하며, 특히 혈관의 밀도가 낮은 종양중심부로 면역세포가 활발히 이동한다고 발표되었다. 하지만 면역세포를 타겟팅하는 항체를 접합한 나노입자를 직접 주입하게 되면, 나노입자의 크기가 너무 커져서 암조직으로의 전달 효율이 오히려 떨어졌다. 따라서 본 연구에서는 항체와 나노입자를 순차적으로 주입한 후, 체내에서 클릭화학 반응을 통해 면역세포 표면의 항체와 나노입자를 접합하도록 하여 전달효율을 높이고, 종양 중심까지 약물을 전달할 수 있었다.

[어려웠던 점]

면역이라는 현상이 대단히 복잡하며, 다양한 세포가 참여하기 때문에 구체적인 치료모형을 발굴하는 데에 어려움이 있었다. 하지만 다양한 분야의 공동연구자들과의 활발한 아이디어 공유와 지속적인 논의를 통하여 성공적인 약물 전달 방법을 찾을 수 있었다.

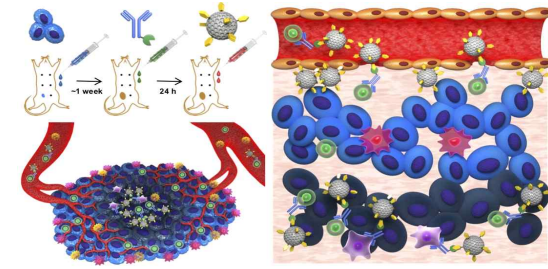
[성과 차별점]

기존 약물 전달 방법은 혈류에 약물 혹은 약물전달체를 주입한 후, 종양 내 혈관에서 확산현상을 통해 암세포로 전달되기 때문에 혈관 주변에서만 효과를 얻을 수 있었다. 하지만 본 연구에서 이용된 방법은 면역세포를 이용하기 때문에 체내 다양한 부분까지 약물을 전달할 수 있다. 뿐만 아니라 면역세포는 암 뿐만 아니라 염증 등 다양한 체내 질환과 관련이 있기 때문에, 적용 범위가 훨씬 넓을 것으로 보인다.

[향후 연구계획]

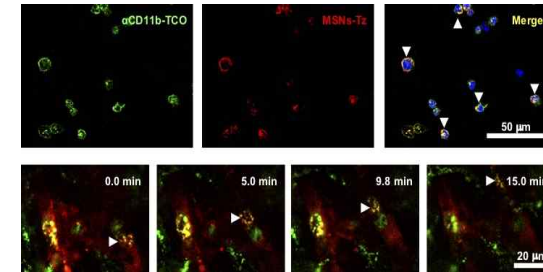
난치성 암에서 치료효과를 확인하며, 다양한 동물모델에서의 실험을 통해 임상 요건을 충족시키고자 한다.

그림 설명



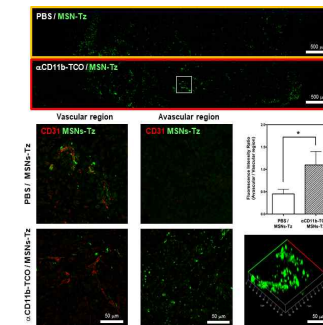
[그림 1] 면역세포를 이용한 약물 전달 모식도

종양 중심부로 침투하는 면역세포를 표지하는 항체를 먼저 주입하여 면역세포를 표지한 후, 약물을 담지한 나노입자를 혈류에 주입하여 체내 클릭화학반응을 통해 면역세포 표면에 나노입자를 부착한다. 나노입자는 면역세포를 통해서 종양 중심부까지 이동할 수 있다.



[그림 2] 면역세포에 의해 나노입자가 이동하는 모습

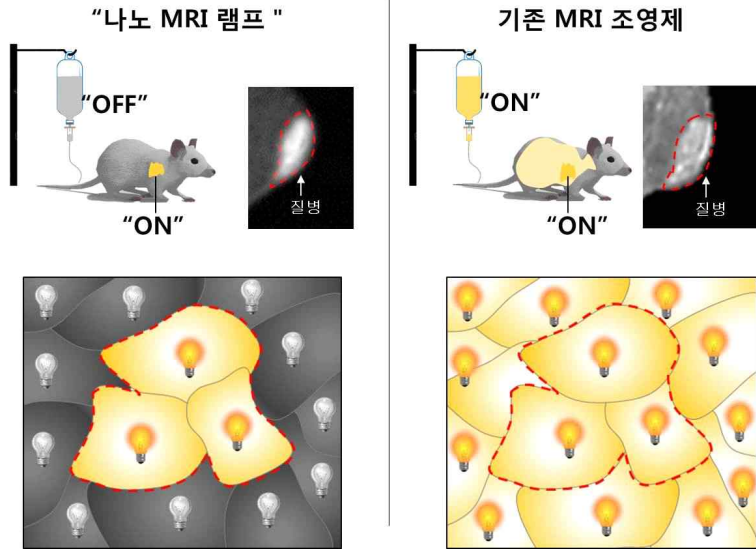
클릭 화학반응을 통하여 세포 배양액 내에서 성공적으로 면역세포 표면에 나노입자를 접합된 모습 (위), 체내에서 면역세포가 나노입자를 싣고 이동하는 모습 (아래)



[그림 3] 면역세포에 의해 종양 내부로 전달된 나노입자

혈관에서 확산을 통해 전달되는 나노입자 (PBS/MSN-Tz)는 혈관이 많은 종양 주변부에 주로 전달되는 반면, 면역세포에 의해 전달된 나노입자 (α-CD11b-TCO/MSN-Tz)는 종양 중심까지 전달됨.

병든 세포 찾아내면 스위치 ON, ‘나노 MRI 램프’ 개발
 자성물질 근접도 따라 MRI 신호 조절 ... 정밀진단 신개념 제시



<나노의학 연구단(단장 천진우)>
병든 세포 찾아내면 스위치 켜지는
‘나노 MRI 램프’ 개발
 * Nature Materials(‘17)

질병을 선택적으로 찾아내 강한 MRI 신호를 보내는 ‘나노 MRI 램프’가 개발되었다. 기초과학연구원(IBS) 나노의학 연구단 천진우 단장(연세대 화학과 특훈교수) 연구팀은 자기 공명 튜너(Magnetic Resonance Tuning, 이하 MRET, 엠레트) 현상을 처음으로 발견해 이 원리를 규명했다.

MRET는 두 자성물질의 근접도에 따라 MRI 신호 강도가 달라지는 현상이다. 연구팀은 MRET의 작동원리를 실험과 이론으로 증명하고 질병 진단에도 적용할 수 있음을 밝혔다. 연구결과는 재료 과학 분야 국제 저명 학술지인 네이처 머티리얼즈(Nature Materials, IF 38.891)⁵⁾ 온라인판에 2월 7일 새벽 1시(한국시간)에 게재된다.

MRET 기반으로 작동하는 나노 MRI 램프는 자성나노입자, 상자성 물질(paramagnetic material)⁶⁾, 생체인자 인식 물질 3가지로 구성되어 있다. 나노 MRI 램프는 자성나노입자와 상자성 물질 간 거리에 따라 MRI 신호를 켜거나(On) 끌 수(Off) 있다. 생체인자 인식물질은 나머지 두 자성물질을 연결한다. 생체인자 인식 물질이 질병 인자같은 특정 단백질과 결합하면 연결된 자성물질 간 거리가 멀어지며 MRI 신호가 켜진다. (그림 1 참고)

MRET 현상은 상자성 물질 안에 있는 전자스핀의 움직임(전자스핀요동)이 자성나노입자의 간섭을 받아 발생한다. 상자성 물질이 자성나노입자에 가까이 붙어 있을 때는 전자스핀요동이 느려지며 MRI 신호가 약해진다. 반면 둘 사이가 7 나노미터가 보다 멀어지면 전자스핀요동이 빨라지며 MRI 신호가 켜진다. (그림 2 참고)

나노 MRI 램프는 병든 조직을 주변 조직에 비해 최대 10배 밝게 보이는 고강도 영상을 구현한다. 현재 상용화된 MRI 조영제는 MRI 신호가 켜진 상태로 몸 안으로 주입되어 주변 조직과 병든 조직 간 명확한 구분이 어려웠다. 이와 달리 나노 MRI 램프는 특정 질병과 연관된 생체 인자에만 반응한다. 천진우 단장은 “기존 MRI 조영제는 밝은 대낮에 램프를 켜는 것이라면 나노 MRI 램프는 밤에 램프를 하나 켜는 것”이라고 설명했다. MRI 조영 진단의 한계를 극복할 수 있는 새로운 방법을 제시한 것이다.

특히, 나노 MRI 램프는 자기장의 원리를 활용하기 때문에 생체인자 인식 물질만 바꿔주면 다방면으로 쓸 수 있다. 예를 들어, 생체 내에 존재하는 다양한 염기서열의 유전자, 단백질, 화학

5) 네이처 머티리얼즈(Nature Materials): 네이처 출판그룹(NPG)에서 발행하는 생명과학, 화학, 재료과학 분야의 세계적 권위의 국제 학술지로 피인용지수(Impact Factor)는 38.891이다.
 6) 상자성 물질(paramagnetic material): 외부 자기장이 있을 때만 자기적 성질을 나타내는 물질로, MRI 신호를 증폭시켜 조영효과를 나타낸다. 가돌리늄 등 희토류나 철, 망간 등 전이금속이온이 대표적이다.
 7) 나노미터: 1억 분의 1 미터 (머리카락 10만분의 1 두께)

분자, 금속, 산도 (pH) 등을 MRI로 영상화 할 수 있다. 생검(biopsy)과 같은 침습적 조직 검사 없이도 암 관련 질병 인자를 영상으로 확인할 수 있다.

이번 연구에서 연구진은 나노 MRI 램프를 암 진단에 적용해 실험을 진행했다. 나노 MRI 램프는 암전이 인자 MMP-2(matrix metalloproteinase-2)⁸⁾가 생체인자 인식물질(펩타이드)을 끊으면 자성나노입자와 상자성물질이 떨어져 MRI 신호가 켜지는 작동 원리다. 실험 결과, 나노 MRI 램프는 나노 몰(nM)⁹⁾ 농도 이하 극미량의 MMP-2를 선택적으로 검출하고, 암에 걸린 동물모델의 암 부위에서만 강한 MRI 신호를 보내는 것을 확인했다.

나노 MRI 램프는 생체 깊은 곳에 있는 질병 인자를 탐색하는 데 매우 효과적인 관찰도구가 될 것으로 기대된다. MRET을 활용하면 질병인자 탐색은 물론 생체 내 생명화학 현상도 볼 수 있다. 광학적 방법인 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer, FRET)은 생명현상을 관찰하는 데 널리 이용되고 있지만 생체 깊이 존재하는 조직을 관찰하는 것은 한계가 있었다. 이와 달리 연구진이 규명한 MRET은 자기장을 기반으로 해 광학적 방법이 갖는 빛의 한계를 극복할 수 있다.

천 단장은 “나노 MRI 램프는 원리가 간단하면서도 높은 정확도와 민감도를 나타내 더욱 정밀하고 정확한 진단을 가능하게 한다”며 “분자 수준에서 관찰하고 진단하는 영상진단의 신개념을 제시했다”고 말했다.

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 그림설명

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : Distance-dependent magnetic resonance tuning as a versatile MRI sensing platform for biological targets / Nature Materials
- 저 자 : Jin-sil Choi, Soojin Kim, Dongwon Yoo, Tae-Hyun Shin, Hoyoung Kim, Muller D. Gomes, Sun Hee Kim, Alexander Pines and Jinwoo Cheon*

□ 논문의 주요 내용

[연구 배경]

이번 연구는 MRET 현상이 발생하는 원리를 규명하고 질병인자 검출 센서로서의 응용가능성 등을 타진하고자 했다.

- 8) MMP-2(matrix metalloproteinase-2)인자 : 암전이 인자 MMP-2는 세포외기질(세포막)을 잘라 암이 다른 조직으로 전이되게 한다. 세포외기질이란 기저막, 헤파린, 섬유아세포, 콜라겐 등 세포 외 혹은 조직 내 공간을 채우고 있는 복합적 집합체를 말한다.
- 9) 몰: 용액의 농도를 나타내는 단위로 용액 1 L 속에 용질이 6.02×10²³개 들어있을 경우를 1몰(M)농도라고 한다. 1 나노몰(nM)은 10억 분의 1몰 농도에 해당한다.

[어려웠던 점]

최초로 규명하는 원리이기 때문에 이 현상을 이론적으로 검증할 수 있는 연구자를 찾는 것이 중요했다. 연구 결과 도출 후, MRI 분야의 석학인 Alexander Pines(UC Berkeley)교수팀의 이론적 검증을 거쳐 본 연구의 타당성이 성공적으로 확인되었다.

[주목할 점]

MRET은 나노미터 거리에 따라 MRI 신호가 조절되는 특징을 지녔다. 다양한 생체인자 간의 상호작용은 거리 변화가 동반되기 때문에 MRET은 생체인자의 검출 및 관찰에 활용될 수 있다.

MRET 작동 원리가 간단하기 때문에 다양한 생명 현상을 탐색할 수 있다. 예를 들어 효소 및 분자에 의한 펩타이드 끊김, 이온 및 분자에 의한 유전자 접힘 및 퍼짐 작용, 단백질 간 결합 및 해리 작용, 환원제에 의한 화학분자 끊김 등 우리 몸 속 물질의 다양한 상호작용을 MRI 영상으로 검출 가능하다.

[향후 연구계획]

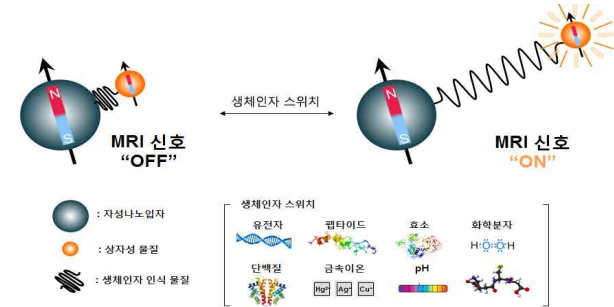
MRET 원리 기반의 고강도 나노이미징 및 센싱기술을 개발하여, 각종 질병 검출 및 다양한 생명현상에 관한 보다 나은 이해에 기여하고자 한다. 예를 들어, 암 진단 시 암전이 및 진행에 대한 연구로 파악된 산소 포화도, 단백질 인자 등을 중심으로 MRI가 가능하다. 지속적인 발전이 있다면 질병 유무를 떠나 생검 없이도 보다 정확하고 정밀한 진단이 가능할 것으로 기대된다.

[연구내용 보충설명]

생명현상은 여러 분자들 간 결합, 탈착 등 상호작용으로 다양하고 복잡하게 나타난다. 생명현상을 정확하게 이해하고, 의학적 진단을 위해서는 분자수준의 접근이 불가피하며, 효과적인 관찰 도구가 필요하다.

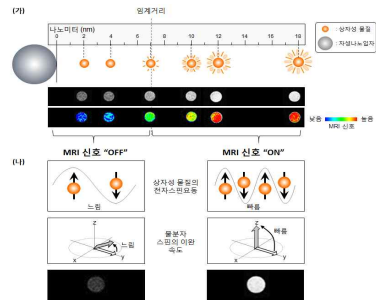
본 연구에서 밝혀낸 MRET은 다양한 질병인자의 검출은 물론 그들의 상호작용을 찾아내는 자기공명영상(MRI)의 새로운 플랫폼 기술이다. 광학적 방법인 FRET에 MRI의 원리를 녹여 빛이 갖고 있는 한계를 극복하고자 했다.

그림 설명



[그림 1] 나노 MRI 램프의 구성요소

나노 MRI 램프의 구성 요소는 자성나노입자, 생체인자 인식 물질, 상자성 물질이다. 상자성 물질이 자성나노입자로부터 가까이 위치하면 MRI 신호가 꺼지고(Off), 생체인자를 인지하여 멀어지면 MRI 신호가 켜진다(On). 나노 MRI 램프는 유전자, 펩타이드, 효소, 화학분자, 단백질, 금속이온, pH 등 생체 인자 스위치에 따라 다양한 생체 상호작용을 관찰하는 도구로 사용할 수 있다. 예를 들어, 효소 및 분자에 의한 펩타이드 끊어지는 작용, 이온 및 분자에 의한 유전자의 접힘과 퍼짐, 단백질 간 결합 및 해리 작용, 환원제에 의한 화학분자 끊김 등을 MRI 신호로 관찰 가능하다.

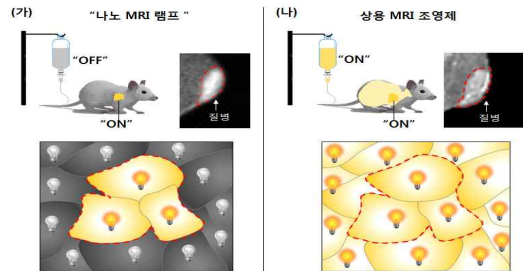


[그림 2] 자기공명 튜너(Magnetic Resonance Tuning, MRET) 원리

(가) 자성나노입자와 상자성 물질간 거리가 임계거리인 7나노미터 보다 가까우면(왼쪽) MRI 신호가 꺼지고 멀어지면(오른쪽으로 갈수록) MRI 신호가 켜진다.

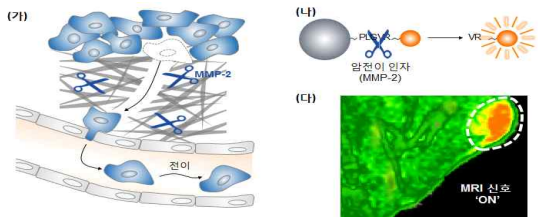
(나) MRET 현상은 상자성 물질의 전자스핀요동*을 자성나노입자가 간섭해 발생한다. 불안정한 상자성 물질의 전자스핀 요동이 빠를수록 물분자 내 핵 스핀이 이완되어 MRI 신호가 켜진다. 반대로 상자성 물질이 자성나노입자와 7나노미터보다 가까이 있으면 전자스핀 요동이 느려져 MRI 신호가 꺼지고 반대로 멀리 있으면 요동이 빨라지며 MRI 신호가 켜진다.

* 상자성 물질은 자성나노입자 없이 단독으로 존재할 때 전자스핀요동이 빨라 높은 MRI 신호를 나타낸다.



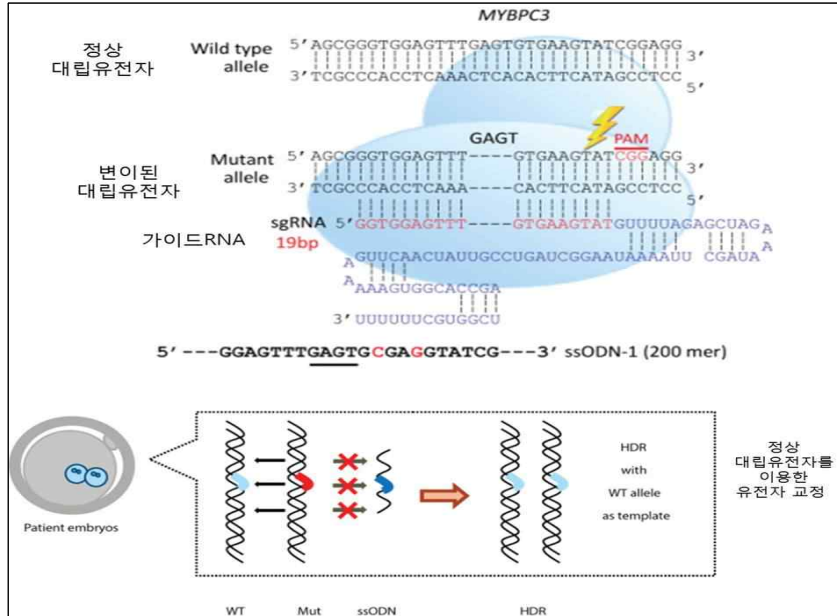
[그림 3] 나노 MRI 램프와 기존 MRI 조영제의 차별성

나노 MRI 램프는 꺼진 상태였다가 특정 생체인자를 만나면 켜진다. 질병-주변 조직의 대조도가 높아 질병만 선택적으로 고강도로 영상화할 수 있다. 반면 기존 MRI 조영제는 생체인자와 관계없이 항상 신호가 켜져 있어 질병-주변조직 대조도가 낮아 질병의 확인한 질병 구분이 어려웠다.



[그림 4] 나노 MRI 램프를 이용한 암전이 인자 검출.

암전이 인자인 MMP-2는 양이 다른 조직으로 전이되게 한다. 연구진은 자성나노입자와 상자성 물질을 연결하는 펩타이드가 MMP-2에 끊어지면 MRI 신호가 켜지도록 나노 MRI 램프를 설계했다. 그 결과, 암에 걸린 동물모델의 MRI 영상에서 암 부위만 강한 MRI 신호(주황색)가 나타남을 확인했다.



**<유전체 교정 연구단(단장 김진수)>
인간 배아에서 유전질환을 갖고 있는
유전자 교정에 세계 최초로 성공**

* Nature('17)

韓 유전자기위 제공 美 인간배아 유전자 변이 교정 성공

- IBS : 유전자 기위 제작/교정 정확도 분석, 美 OHSU : 인간배아 유전자 교정 -
- 크리스퍼 Cas9 유전자 기위로 유전병(비후성 심근증 등) 예방의 새로운 길 열어 -

연구 보도자료

- 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 기초과학연구원(IBS, 원장 김두철)은 유전체 교정연구단 김진수 단장 연구팀이 미국 오리건 보건과학 대학(OHSU) 미탈리포프 (Mitalipov) 교수 연구팀 등과 함께 인간배아에서 비후성 심근증의 원인이 되는 돌연변이 유전자를 크리스퍼 유전자 기위로 교정하는데 성공했다고 밝혔다.
 - * 크리스퍼 유전자기위(CRISPR Cas9) : 박테리아의 면역 체계에서 유래한 DNA 절단효소로 특정 유전자를 없애거나 더할 수 있고, 다른 염기서열로 교체할 수도 있다.
 - 연구진은 인간배아 유전자 교정을 통해, 비후성 심근증 변이 유전자가 자녀에게 유전되지 않을 확률을 자연상태*의 50%에서 72.4%로 높여서, 유전자기위로 유전병을 예방할 수 있는 새로운 길을 열었다.
 - * 부모 중 한 명이 변이 유전자 보유 시, 유전될 확률 50%
 - 세계보건기구(WHO)에 따르면 단일 유전자 변이로 인한 유전질환은 1만 가지 이상이다. 혈우병, 겸상 적혈구 빈혈증, 헌팅턴병 등 희귀질환이 많고, 환자 수는 수백만 명에 달하기 때문에 이번 연구의 파급효과는 매우 클 것으로 기대된다.
- 비후성 심근증은 선천적으로 좌심실 벽이 두꺼워지는 심장질환으로, 인구 500명중 1명의 비율로 발생하는데, 심부전 증상이 나타나며 젊은 나이에 돌연사*를 일으키는 주요 원인 중 하나다.
 - * 정확한 통계는 없으나 대한법의학회지(광주전남지역)에 따르면 2007~2010년 심장질환 관련 사망자의 7%가 비후성 심근증에 의한 사망으로 조사된 바 있다.
- 이번 연구에서 IBS 김진수 단장 연구팀은 배아 실험에 사용할 유전자기위(크리스퍼 Cas9)를 제작하여 제공하고, 실험 후 DNA 분석을 통해 유전자기위가 표적 이탈 효과 없이 제대로 작동했음을 확인하였으며, 인간배아에 유전자기위를 도입하여 유전자를 교정하는 실험은 미국 OHSU 연구팀이 수행하였다.
 - IBS 유전체교정연구단은 정교한 유전자기위 제작기술과 우수한 유전자교정 정확도 분석 기법을 보유하고 있어서, 미국 OHSU 연구진의 제안으로 이번 연구에 참여하였다.
 - OHSU 연구팀은 미국 국립과학원과 국립의학원의 가이드라인과 기관 자체 가이드라인 및 과학윤리위원회 검토 등 미국의 적법한 절차에 따라 인간배아 유전자교정 실험을 안전하게 수행하였다.
 - * 미국은 유전적 난치병 치료목적 기초연구를 위한 인간배아와 생식세포 변경 허용

- 특히, 이번 연구는 **유전자 교정의 성공률을 높였다**는데 의미가 크다. 기존에는 수정 후 유전자가위를 주입해서, 같은 배아에 **유전자가 교정되지 않은 세포가 섞여있는 모자이크 현상**이 발생했는데, 이번 연구에서 **정자와 유전자 가위를 동시에 난자에 주입해서 모자이크 현상을 극복함으로써, 유전자 교정의 성공률을 높였다.**

* 모자이크 현상이 일어난 배아는 변이된 유전자를 후세대로 물려 줌

□ 연구결과는 국제적인 학술지 **네이처(Nature, if 38.138)** 온라인에 **한국시간 8월 3일 새벽 2시에** 공개되었다.

□ 김진수 단장은“이번연구는 돌연변이를 가지고 있는 **인간배아에서 유전자가위의 효과와 정확성을 입증 했다는데 큰 의미가 있다.**”고 밝혔다.

※ 생명윤리 관련

- 미국은 미래 세대에 영향을 줄 수 있는 유전질환과 관련해 연구 목적의 인간배아 실험을 허용하고 있음. 이번 연구는 오리건 보건과학 대학 내 심의기구(Institutional Review Board)에서 세운 가이드라인과 과학적·윤리적 검토를 위한 전문 위원회(ad-hoc committee)에 의해 승인되었음. 또한 올해 미국국립과학원·의학원에서 발간한 인간 유전체 교정 가이드라인에 따라 수행되었음.
- 국내 생명윤리법은 인간배아 연구를 엄격하게 제한하고 있으나, 인간배아에 대한 실험은 미국 연구팀이 수행하였고, 한국 연구팀은 실험에 사용할 유전자가위를 제작하여 제공하고, 미국 연구팀의 실험 후 DNA에 대한 분석을 통해 오작동 여부를 분석하는 역할을 담당하였으므로, 국내 생명윤리법에 저촉되지는 않는 것으로 판단됨.

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 연구이야기 3. 유전자 교정 규제동향
4. 용어설명 5. 그림설명

논문의 주요 내용

□ **논문명** : Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

□ **논문의 주요 내용**

1. 연구의 필요성

- 크리스퍼 유전자가위는 동식물 유전자에 결합해 특정 DNA의 염기만 자르는 인공효소다. 이를 이용하면 특정 유전자를 없애거나 추가하거나 교체할 수 있다. 유전병의 원인이 되는 돌연변이를 교정하거나 항암 세포치료제를 개발하는데 활용될 수 있어 전 세계적으로 많은 연구가 이루어지고 있다.
- 인간 유전병의 근본적인 치료를 위해, 크리스퍼 유전자가위로 유전질환을 일으키는 변이 유전자를 배아 수준에서 정교하게 교정하는 연구를 수행하였다.

2. 연구 내용

- IBS 유전체 교정 연구단 연구진은 크리스퍼 유전자가위를 제작했다. 크리스퍼 유전자가위는 교정해야 할 염기를 인식하는 가이드 RNA(sgRNA)와 절단효소 Cas9 단백질로 구성된다. 이번 연구에서는 변이된 MYBPC3 대립유전자를 인식하는 가이드 RNA를 만들고, 환자 역분화줄기세포를 이용해 효과를 확인한 뒤 크리스퍼 유전자가위를 오리건 보건과학대학 연구진에게 제공했다.

* 대립유전자 : 부(父)계와 모(母)계에서 하나씩 받는 유전자(상동 염색체에 서로 대응)로, 이번 연구에서는 변이가 일어난 MYBPC3 대립유전자를 지닌 정자와 정상적인 MYBPC3 대립유전자를 보유한 난자를 제공 받아 실험하였다.

- 오리건 대학 연구팀은 MYBPC3 유전자에 변이가 있는 환자로부터 얻은 정자와 크리스퍼 유전자가위를 정상인의 난자에 도입하는 방식으로 실험을 진행했다. 실험결과, 수정 시 정상적으로 존재하는 난자의 대립 유전자가 변이가 일어난 대립유전자를 교정함을 확인했다. 이를 통해 MYBPC3 변이 유전자를 가지지 않을 확률이 72.4%로 자연상태의 50%보다 22.4% 증가하였다.

- IBS 연구진은 인간 배아에 적용된 유전자가위의 정확성을 평가하기 위해 절단 유전체 시퀀싱(Digenome-seq) 기법과 전 유전체 시퀀싱(Whole Genome seq)기법으로 유전자가위가 적용된 배아의 DNA를 분석했다. 그 결과, 절단 유전체 시퀀싱에서 절단될 가능성이 크다고 예측한 23개의 비표적 절단 위치(potential off target) 중 어떤 곳에서도 유전자가위가 오작동하지 않았음을 입증했다.

3. 연구 성과

- 이번 연구는 유전자가위로 유전질환을 지닌 변이 유전자를 인간배아에서 정확하게 교정할 수 있음을 증명했다. 유전자가위를 구성하는 Cas9 단백질과 가이드 RNA(guide RNA)를 정자와 동시에 난자에 주입하여 유전체 교정 분야의 난제인 모자이크 현상을 극복했다. 단일배아에 교정되지 않은 유전자가 섞여서 변이 유전자를 다음 세대로 유전하는 모자이크 현상을 극복하여 유전체 교정 분야에서 매우 큰 기술적 진전을 이뤘다고 평가할 수 있다.

- 또한 외부 DNA 도입 없이 유전자가위만 적용할 경우, 세포 내 존재하는 정상적인 대립 유전자(정상인 난자)를 이용해 변이가 일어난 유전자를 교정할 수 있음을 확인했다. 유전자가위로 배아 내 복구 시스템을 유도한 결과, 배아 내 복구 시스템이 작동하고 교정이 효율적으로 일어남을 입증했다. 이는 인간배아 연구를 수행하지 않고서는 결코 확인하기 어려운 결과로 향후 유전질환을 연구하는데 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

- 향후 크리스퍼 유전자가위의 효율을 높이고 안정성이 입증된다면 다양한 유전질환 관련 연구가 이루어져서 유전질환을 지닌 부모들이 건강한 아이를 가질 수 있는 길이 열릴 것으로 보인다.

연구 이야기

□ **이번 성과가 기존과 다른 점은?**

이번 연구는 유전질환을 가진 변이 유전자를 인간배아에서 유전자가위로 교정할 수 있음을 입증했다. 또한, 기존에 해결하기 어려웠던 모자이크 현상을 유전자가위 도입방식을 달리해 해결했다는데 큰 기술적 진전이 있다.

□ **어디에 쓸 수 있나?**

이번 연구는 변이 유전자를 배아에서 교정하는데 성공하며 근본적인 유전질환 치료법을 연구하는데 큰 도움이 될 것으로 전망된다. 이번엔 다른 비후성 심근증은 유전적으로 발병할 확률이 높지만 성인이 되기까지 징후가 나타나지 않는다는 특징이 있다. 다음 세대로 이 유전자가 전달되는 경우가 많은 이유 중 하나다. 연구진은 유전자가위를 이용해 발병자인 돌연변이를 배아에서 교정해 다음 세대로 유전을 막을 수 있는 확률을 높였다. 이번실험을 주도한 미국 오리건 보건과학 대학의 미탈리포프(Mitalipov) 교수는 “유전자 교정의 안정성이 증명된다면 유전질환을 갖고 있는 가족들의 부담은 물론 더 나아가 인류 전체의 부담을 덜 수 있다”고 말했다.

□ 어려움이나 에피드가 있었다면

인간배아에 대한 연구는 매우 민감한 주제인 만큼 우려되는 부분도 있었다. 하지만, 논문 심사 과정에서 생명윤리 분야 심사위원이 ‘이번 연구는 생명윤리에 대한 가이드라인을 매우 잘 지켜졌다.’ 라고 심사평을 달아준 점은 매우 고무적이었다.

□ 생명윤리법에 저촉되지 않는지?

인간 배아를 활용한 실험은 미국 연구팀이 미국 규정에 따라 적법하게 진행했으며, 한국 연구팀은 실험에 쓰일 유전자기위를 제작하여 제공하고, 실험 후 DNA 분석을 통해 오작동 여부 분석을 하였지만, 인간배아를 직접 실험하지 않았으며, DNA는 인간배아가 아닌 ‘인체유래물’이므로 국내 생명윤리법에 저촉되지 않는다.

□ 유전체교정 연구단 관련 연구동향 / 전망

김진수 단장 연구팀이 자체 개발한 절단 유전체 시퀀싱(Digenome-seq) 기법은 유전자기위의 정확성을 검증하는 최적화된 기법이다. 절단 유전체 시퀀싱 기법은 크리스퍼 유전자기위에 의해 잘리는 표적 염기서열과 비표적 염기서열을 찾아 비교하는 프로그램으로 실험 유전자기위 크리스퍼 Cpf1은 물론 최근 염기교정 유전자기위의 정확성도 세계 최초로 입증했다.

연구팀은 2013년 크리스퍼 유전자기위를 이용해서 최초로 인간배양세포의 유전자에 변이를 일으키는데 성공한 이후, ‘15년 외부 DNA를 사용하지 않고 절단효소 Cas9과 교정해야 할 염기를 찾아가는 가이드 RNA만 사용하는 혼합 방식을 이용해 인간배양세포와 식물의 교정하는데 성공해서(네이처 바이오테크놀로지 게재), 학계는 물론 산업계에서도 주목을 받았다. ‘16년에는 크리스퍼 Cpf1 유전자기위의 정확성을 입증하고, 생쥐 배아의 유전자 교정에 성공해 논문 2편을 네이처 바이오테크놀로지 같은 호에 실었다. 동물 개체 수준에서 크리스퍼 Cpf1 유전자기위를 적용해 성공한 첫 사례였다. 또한, 효율적으로 유전자기위를 배아에 전달하는 방법으로 전기충격을 제시했다. 이후, 올해 실험 유전자기위로 농작물 유전자 교정에도 성공했다.

2017년 올해에는 단일 염기 바꾸는 염기교정 유전자기위로 동물의 특정 유전자 염기를 바꾸는데 최초로 성공한데 이어 정확성을 밝히는데 성공했다. 절단 유전체 시퀀싱 기법을 적용해 전체 유전체 수준에서 염기교정 유전자기위의 성능을 확인하고 규명한 것이다.

또한 유전자기위로 퇴행성 실명 질환인 노인성 황반변성을 막을 수 있는 방법을 서울대병원과 공동 연구해 발표한 바 있다. 유전자기위가 양이나 유전성 희귀질환에 적합한 치료법이라는 기존의 틀을 깨고 비유전성 퇴행성 질환에도 효과적임을 증명한 것이다. 공동 연구진은 유전자기위를 적용해 특정 인자를 정확하게 교정해 병변을 제거하는 유전자 수술 개념을 제시해 많은 주목을 받았다.

□ 전 세계 관련 연구동향 / 전망

전 세계 각국은 유전자기위 연구뿐만 아니라 임상 연구에 돌입하고 있다. 현재 유전자기위 임상 연구는 미국 9건, 중국 5건, 영국 3건이 진행 중이다.

작년 미국국립보건원(NIH)은 크리스퍼 유전자기위를 활용해 암환자를 치료하는 임상시험을 허가했다. 미국 펜실베이니아 연구팀은 2016년까지 암환자 18명을 대상으로 임상시험이 가능할 것으로 전망했다. 중국은 2016년 8월 폐암 환자를 대상으로 크리스퍼 유전자기위 임상시험을 시작했다. 암세포 공격 능력을 높은 면역세포를 환자에게 주입한다는 내용이다.

항암치료는 물론 유전자 변이로 생기는 유전병이나 에이즈와 같은 바이러스에 의한 질병을 치료할 수 있는 도구로 유전자기위가 각광받고 있는 만큼 새로운 절단 효소를 개발하거나 절단 효율을 높이는 기술적인 측면 외에도 임상이나 응용분야에 적용하고자 많은 노력을 기울이고 있다.

주요국 유전자 교정 관련 규제 동향(인간배아 유전체 교정연구 허용범위)

국 가	주요 내용
미 국	○ 미국 국립과학원과 국립의학원은 인간배아 및 생식세포 유전체 교정 허용 권고 - ‘실제 임신을 위한 배아 유전체 교정은 안된다’고 전제하면서 ‘유전적 난치병 치료에 대한 기초 연구를 위해 실험실에서 인간배아와 생식세포를 변경하는 것은 합당하다는 의견
영 국	○ 2016년 2월 인간배아에 대한 유전체 교정 연구 첫 허용 - 불임치료와 배아연구를 주관하는 영국의 인간생식배아관리국(HFEA, Human Fertilisation and Embryology Authority)은 인간배아의 유전체를 연구용으로 교정하는 것을 승인했다고 발표(2016.02) - 국가기관이 인간배아 유전체 교정 연구를 승인한 첫 사례로 프랜시스 크릭 연구소의 캐시 니아칸(Kathy Niakan) 박사 연구팀이 연구에 착수
일 본	○ 최근 인간배아에 대한 유전체 교정 불허 입장을 바꿔 기초연구에 한해 허용 - 일본 정부는 2016년 3월 인간배아 유전체 교정을 불허한다는 입장을 발표하였으나, 2달 만에 바꿔 기초연구에 한해 인간배아 유전체 교정을 허용하기로 결정
중 국	○ 특별한 규제 없이 인간배아 유전체 교정 연구를 가장 적극적으로 추진 - 중국 중산대학, 세계 최초로 인간배아의 유전체를 교정했다고 발표(Protein&Cell지, 2015.04)
스웨덴	○ 카롤린스카 인스티튜트에서 인간배아 대상 크리스퍼 유전자기위 적용을 허가 - 카롤린스카 인스티튜트는 불임을 유발하는 유전자들을 연구하는데 활용할 계획
한 국	○ 「생명윤리법」에 의해 인간배아 유전체 교정 금지 - 규제 완화 의견이 있어 의견수렴 중이나, 현재 관련 법상 배아, 난자, 정자 및 태아에 대한 유전자 교정 치료가 금지되어 있으며, 대통령령이 정하는 희귀, 난치병의 치료 등 일부 조건을 충족할 경우 잔여배아에 대한 연구만 허용

용 어 설 명

1. Nature 誌 : 미국의 Nature Publishing Group에서 발행하는 최고 권위의 학술지. 생물학, 물리학, 화학 등 기초과학 분야의 연구 내용을 담고 있다. (2016년 기준 인용지수 38.138)
2. 크리스퍼 유전자기위(CRISPR Cas9) : 박테리아의 면역체계에서 유래한 DNA 절단효소다. 특정 염기서열을 인식하는 작은 가이드 RNA(guide RNA)와 절단효소 Cas9 단백질로 구성된다. 교정할 염기를 찾아 가이드 RNA가 상보적인 염기서열을 인식하면 Cas9 단백질에 의해 DNA가 절단되는 원리다. RNA 유전자기위(RNA-guided endonuclease; RGEN)라고도 불린다. 특정 유전자를 없애거나 더할 수 있으며, 다른 염기 서열로 교체할 수도 있다. 유전자기위는 질병의 원인이 되는 유전자를 사전에 차단하거나 난치성 유전질환의 치료법을 개발하는 도구로 각광받고 있다.
3. 비후성 심근증(hypertrophic cardiomyopathy) : 선천적으로 좌심실 벽이 지나치게 두꺼워져 호흡곤란, 통증, 심하면 사망에 이르게 되는 심장질환이다. 인구 500명 중 1명의 비율로 발생하는 비교적 흔한 질병으로 젊은 나이에 돌연사를 일으키는 주요 원인 중 하나다. 11번째 염색체에 존재하는 MYBPC3 유전자 변이가 전체 가족성 비후성 심근증의 40%를 차지하며, 유전으로 발병할 확률이 높다.

4. **절단 유전체 시퀀싱(Digenome-seq)** : 유전자 가위에 의해 잘리는 표적 염기서열과 비표적 염기서열을 찾아 비교하는 기법. 이를 활용하면 교정하고자 했던 표적 염기서열이 교정이 되었는지, 의도치 않은 비표적 염기서열이 절단되어있는지 확인할 수 있어 유전자 가위의 정확성을 파악할 수 있다.
5. **전 유전체 시퀀싱(Whole Genome seq)** : DAN는 아데닌(A), 시토신(C), 구아닌(G), 티민(T), 4종류의 염기로 구성되어 있다. 전 유전체 시퀀싱은 DNA의 염기서열 순서를 규명하는 기법이다.

그림 설명

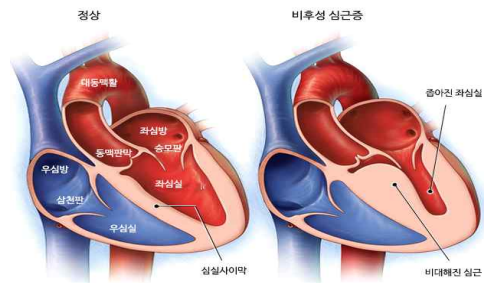


그림1. 비후성 심근증의 증상과 발병 원인

비후성 심근증은 MYBPC3 유전자가 망가지거나 변형되면 발생한다. 선천적으로 심장근육이 지나치게 두꺼워지는 질병이다. 유전적으로 발병할 확률이 매우 높지만 성인이 될 때 까지 징후가 나타나지 않는다. 인구 500명 중 1명의 비율로 발생하는 비교적 흔한 질병으로 젊은 나이에 돌연사를 일으키는 주요 원인 중 하나이다. 또한, 유전으로 전달되는 비후성 심근증의 경우, 우성 유전의 특징이 있어 부모 중 1명이라도 이 유전자에 변이가 있게 되면, 자식 2명 중 1명은 비대심근병증에 걸리게 된다.

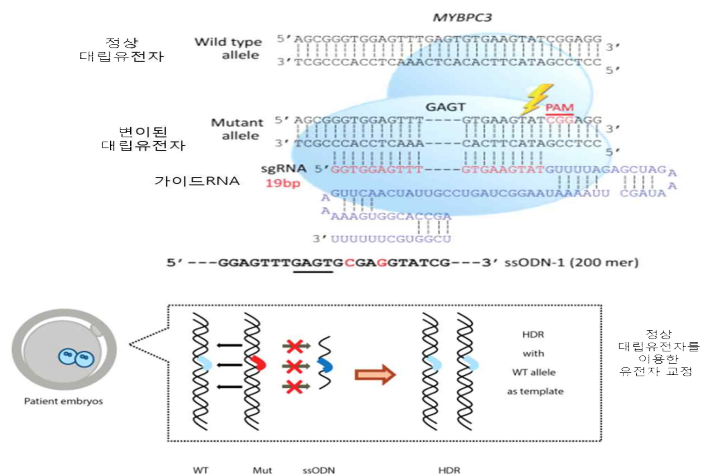


그림2. 유전자 교정을 위한 유전자 가위 제작과 적용

IBS 유전체 교정 연구단 연구진은 비후성 심근증을 유발하는 MYBPC3 유전자 변이(4bp가 결실된 상태)를 교정하고자 크리스퍼 유전자 가위를 제작했다. 정상인 난자에 변이된 유전자를 갖고 있는 정자와 크리스퍼 유전자 가위를 주입한 결과, MYBPC3 정상 대립유전자 (WT allele)를 이용한 유전자 교정이 일어났다. 이는 외부 DNA 도입 없이도 세포 내 존재하는 정상적인 대립 유전자를 이용해 망가진 유전자를 교정할 수 있음을 보여준 것이다.

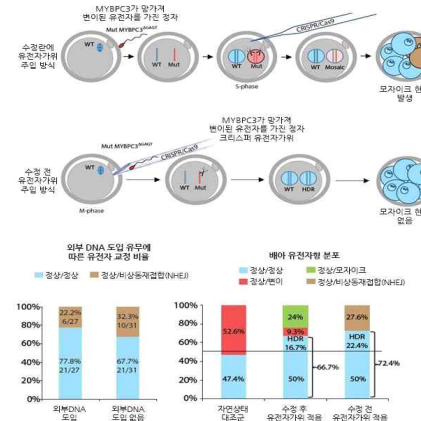


그림 3. 유전자 가위 도입 방식에 따른 유전자 교정 효율 향상 및 모자이크 현상 제거 효과

이번 연구에서는 유전자 가위를 도입하는 방식을 변형해 모자이크 현상이 일어나지 않는 교정법을 선보였다. 난자와 정자가 수정된 후, 유전자 가위를 적용하는 방식(그림, 위)이 아닌 난자에 정자와 크리스퍼 유전자 가위를 동시에 주입하는 경우(그림 아래), 모자이크 현상이 발생하지 않았다. 또한, 이 방식을 활용하면 효과적으로 유전자 교정이 일어나 MYBPC3 변이를 가지지 않을 확률이 72.4%에 달한다. 이는 부모 중 1명이 비후성 심근증을 갖고 있을 경우, 자녀가 비후성 심근증에 걸릴 확률이 50%에서 27.6%로 줄어드는 것이다.

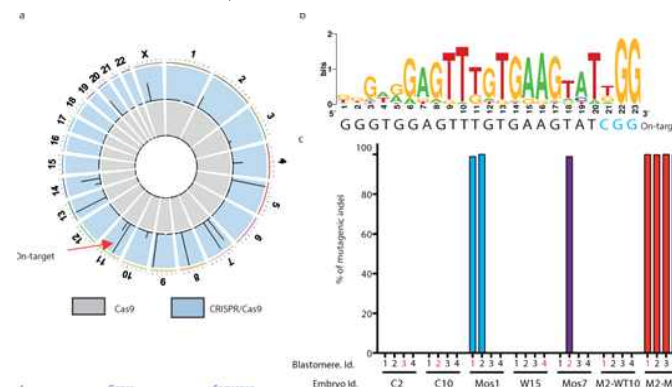
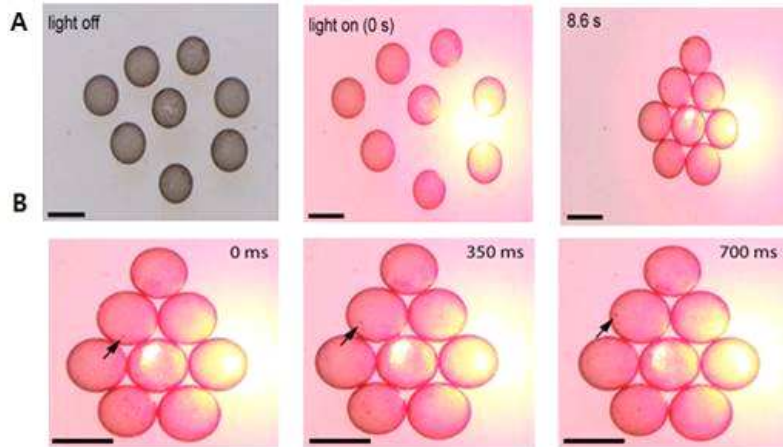


그림4. 절단 유전체 시퀀싱(Digenome-seq) 분석법을 통한 유전자 가위의 정확성 확인

연구진은 자체적으로 개발한 절단 유전체 시퀀싱(Digenome-seq) 분석법을 활용해 크리스퍼 유전자 가위 표적 MYBPC3 변이 유전자 외 비표적 위치에 작용하는지 분석했다. 그 결과, 예상한 23개의 비표적 절단 위치(off-target site) 중, 어떤 유전자에도 유전자 가위 오작동하지 않는 것을 입증하였다.

연구 보도자료

액체방울 자유롭게 조종하는 나노 계면활성제 발명
 - 세계 최초 나노입자 계면활성제 · 자기장 · 빛 · 전기 모두 반응 역을 전담에 응용 기대 -



〈첨단연성물질 연구단(단장 스티브 그레닉)〉
자기장 · 빛 · 전기에 모두 반응하여 액체방울
자유롭게 조종하는 나노 계면활성제 발명

* Nature('18)

□ 과학기술정보통신부(장관 유영민)와 기초과학연구원(IBS, 원장 김두철)은 첨단연성물질 연구단 바르토슈 그뤼보프스키(Bartosz Grzybowski) 그룹리더(UNIST 자연과학부 특훈교수) 연구팀이 나노입자로 계면활성제*를 만드는데 성공했다고 밝혔다.

○ 계면활성제는 비누, 세제, 샴푸 등 생활용품에 널리 사용되는 화학물질이다. 한 분자 안에 물에 잘 붙는 부분과 기름에 잘 붙는 부분이 함께 존재한다. 한 쪽은 물을 끌어당기고(친수성) 다른 쪽은 기름을 끌어당기는 특성(소수성) 때문에 기름과 물이 섞여 있을 때, 계면활성제를 사용하면 물만 분리(액체방울 형태)해낼 수 있다.

○ 이와 같이 계면활성제의 물질을 분리(운반)하는 기능을 활용해 특정 물질(약물 등) 전달이 가능하기 때문에 차세대 의약품으로 주목받고 있다. 특히 액체방울을 조절하는 기술은 제약, 화학 연구 전반에 사용되어 질병 진단, 신약 개발 등에서 활용이 가능하다.

* 계면활성제 : 화장품, 비누, 세제, 샴푸, 치약 등 생활용품에 널리 사용되는 화학물질. 한 분자 안에 물에 잘 붙는 부분과 기름에 잘 붙는 부분이 함께 존재한다. 분자의 양 끝이 각각 물과 기름에 붙으면서, 자연스럽게 둘을 분리시킨다.

□ 기존에 액체방울을 조절하는 기술은 분자 계면활성제에 의존해 왔다. 계면활성제로 둘러싸인 액체방울을 외부 자극에 반응하도록 분자를 설계하는 방식이었다. 그러나 분자의 화학구조를 설계해 만들다보니 두 가지 이상의 자극에 반응하도록 만드는 데 어려움이 컸다.

○ 예를 들어 1987년에는 온도에 따라 변하고, 2012년에는 자기장으로 조종되는 계면활성제가 개발되었다. 빛, 산화-환원 반응 등에 각기 반응하는 계면활성제는 있었지만 다양한 자극에 동시에 반응하는 계면활성제 개발에는 한계가 있었다.

□ 이에 IBS 연구팀은 다양한 자극으로 액체방울을 조종할 수 있는 나노입자 계면활성제(이하 나노 계면활성제)를 세계 최초로 발명하였다.

○ 나노 입자의 경우 표면 성질에 따라 박테리아를 죽이거나 효소를 운반하는 등 다양한 기능을 갖기 때문에, IBS 연구진은 나노 계면활성제를 사용해 기존의 분자 계면활성제 보다 다양하고 복합적인 기능을 구현했다.

○ 나노 계면활성제는 자기장, 빛, 전기장에 모두 반응하도록 설계되었으며,

- 자기장과 빛으로 액체방울의 위치와 움직임, 회전속도를 조절할 수 있고, 전기장으로는 액체방울들을 결합할 수 있다.
- 액체방울을 움직이거나 결합하는 등 자유롭게 조종할 수 있는 도구를 개발한 만큼 살아있는 세포를 액체방울에 가둬 배양을 하거나 세포 내 효소 반응을 액체방울로 재현하는 등 특수한 환경이 필요한 제약·생물학·의학 분야에서 폭넓게 응용될 것으로 보인다.

□ 연구결과는 국제적인 학술지 네이처(Nature, if 40.137)에 한국시간 1월 11일(목) 새벽 3시에 게재(온라인)된다.

□ 이번 연구를 이끈 바르토슈 그뤼보프스키 그룹리더는 “나노 계면활성제로 만들어진 액체방울은 세상에서 가장 작은 화학공장이라 할 수 있다”라며, “액체방울에서 일어나는 화학반응을 조절할 수 있어 앞으로 응용성이 크다”고 전망했다.

<참고자료> : 1. 논문의 주요내용 2. 연구이야기
3. 용어설명 4. 그림설명

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : Systems of mechanised and reactive droplets powered by multiresponsive surfactants/ Nature
- 저 자 : Zhijie Yang(공동 제 1저자, 기초과학연구원), Jingjing Wei(공동 제 1저자, 기초과학연구원), Yaroslav I. Sobolev(제 2저자, 기초과학연구원), and Bartosz Grzybowski(교신저자, 기초과학연구원)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 계면활성제는 물과 기름의 경계면에 끼어들어, 표면장력을 낮추고 둘을 잘 섞이게 하는 물질이다. 흔히 액체가 사용되는 공정에서 유화제로 이용된다. 또한 계면활성제로 둘러싸인 액체방울은 독립적으로 제 기능을 할 수 있다. 이러한 계면활성제의 성질은 약물전달과 화학 반응을 다룰 수 있는 기술로 기대되어 전 세계적으로 많은 투자와 연구가 이뤄지고 있다.
- IBS 연구진은 액체방울을 근본적인 수준에서 조절하는 강력한 도구를 만들고자 연구에 돌입했다. 기존에 많은 연구가 이뤄져 있는 나노 입자를 이용해 새로운 계면활성제를 만든다면 계면활성제 연구에 새로운 변화를 가져올 수 있을 거라 기대했다.

2. 연구 내용

- 연구진은 물이 붙는 친수성 부분에 6nm 크기의 금(Au) 나노입자를, 기름이 붙는 소수성 부분에는 12nm 크기 산화철(Fe3O4) 나노입자를 사용해 눈사람 모양의 나노 계면활성제를 만들었다.
- 나노 계면활성제는 자기장과 전기장, 빛에 반응한다. 나노 계면활성제에 둘러싸인 액체방울은 외부 자극으로 이동, 조립, 회전, 결합 등이 가능하다.
 - 연구진은 가장 먼저 자기장에 반응하는지 실험을 진행했다. 물과 기름이 섞여 있는 수조에 자성을 띤 나노 계면활성제를 넣고, 수조에 자석을 갖다 대자 계면활성제에 둘러싸인 물방울들이 자석에 따라 움직임을 보였다. 연구진은 자성을 띤 계면활성제와 자성이 없는 계면활성제(금 나노입자+황화납 나노입자)를 일정 비율로 섞으면 액체방울의 자성의 세기도 조절할 수 있다고 설명했다.
 - 다음으로 레이저 빔을 사용해 빛에 대한 반응을 확인했다. 나노 계면활성제로 싸인 액체방울에 레이저 빔을 쏘면 액체방울들은 회전하면서 육각형 구조를 만든다. 뽀뽀하게 조립된 육각 구조의 액체방울은 레이저 빔이 꺼지면 흩어진다. 이는 대류 현상* 때문인데, 이를 이용해 레이저를 쏘는 부분에 따라 회전 속도와 회전 방향도 조절해 튜니바쿼처럼 움직이도록 조종할 수도 있다.
 - 마지막으로 연구진은 강력하고 짧은 전기장을 가했다. 전기가 흐르자 액체방울들은 통로를 만들어 서로 합쳐지며 액체를 교환했다. 나노 계면활성제가 순간적으로 위-아래로 분리되면서 가운데 빈틈으로 통로가 생긴 것이다. 이 결합 과정에서 액체방울들은 타원형 모양이 생기는데, 이 특성을 활용해 전기장을 조절하면 특수한 모양의 액체방울을 만들 수 있다.
- * 대류 현상 : 따뜻한 공기는 위로, 차가운 공기는 아래로 내려가는 것을 말한다. 차가운 유체는 밀도가 높아서 가라앉고 따뜻한 유체는 밀도가 낮기 때문에 위로 떠오른다.

3. 연구 성과

- 이번 연구는 계면활성제 분야에서 획기적인 기술적 진전을 이뤘다고 평가할 수 있다. 분자보다 민감하면서 다양한 성질을 갖고 있는 나노입자를 재료로 활용했다. 나노입자로 계면활성제를 구현했다는 데 큰 강점이 있을 뿐만 아니라 기존에 개발된 계면활성제의 기능들을 하나로 통합해 반응하는 계면활성제를 개발했다는 데 큰 의의가 있다.
- 화학 및 생물학 연구에 폭넓게 사용되는 ‘미세 유체 방울’ 시스템을 확장하는 데 큰 도움이 될 것으로 예상된다. 압력만으로 조절했던 기존 시스템에 계면활성제를 새로운 도구로 쓸 수 있다. 또한 향후 액체방울을 이용하는 공정 및 연구에 도움이 될 것이다.

연구 이야기

□ 이번 성과가 기존과 다른 점은?

이번 연구에서는 최초로 나노입자로 계면활성제를 만들었다. 또한, 기존에 분자 계면활성제로 만들었던 기능들을 통합하는 하나의 계면활성제를 만들었다는 점에서 큰 기술적 진전이 있다. 나노입자가 기능이 강력한 만큼 앞으로 다양한 기능을 계면활성제에서도 구현할 수 있다.

□ 어디에 쓸 수 있나?

이번 연구는 나노 입자의 강력한 기능성을 계면활성제에 도입했다는 점에서 액체방울 조종으로 이뤄지는 모든 시스템에 도움이 될 것으로 전망된다.

화학 및 생물학에서는 액체방울을 독립적인 시스템으로 연구 중인데, 외부의 압력만으로 조종했던 액체방울을 전기장, 자기장, 빛을 이용해 나노 계면활성제로 자유롭게 조종할 수 있다.

또한 미세 유체 방울 시스템 분야에서 활용 가능성이 크다. 다양한 액체방울 플랫폼을 기능적으로 확장할 수 있다.

□ 공동 제 1저자가 부부 연구자다. 어려운 점이나 에피소드가 있다면?

흔치 않은 경우지만, 나(지지에 양)와 정정웨이 연구위원은 이미 여러 해 공동 작업을 해와 익숙하다. 집에 가서도 실험 세부 사항을 토론한다. 둘이 연구를 하면 배우는 점이 아주 많다. 1+1이 2보다 크다는 점에서 이번 연구의 계면활성제와 비슷하다 (웃음). 나노 입자 두 개를 더했지만 결과는 나노 입자 두 개보다 훨씬 대단하다.

□ 전 세계 관련 연구동향 / 전망

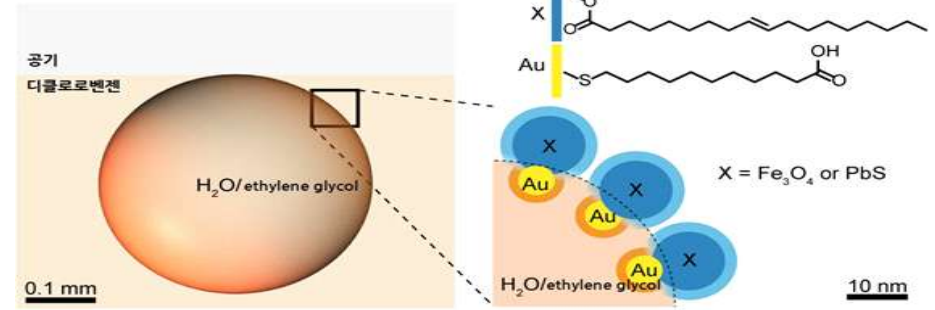
계면활성제 연구는 전 세계적으로 엄청난 규모의 투자를 받고 있다. 액체가 쓰이는 모든 공정에 사용되고 있기 때문이다. 특히 제약/화학 연구 저변에 활용되는 미세 유체 방울 시스템은 많은 연구가 이뤄지고 있다. 아주 얇은 관에 액체방울을 지속적으로 흘려보내 혼합, 캡슐화, 특정 물질 감지 등을 처리하도록 설계하고 질병을 식별할 때도 사용한다.

의학/화학/생물학 분야의 실용적인 연구에서 액체방울을 이용한 시스템을 사용한다는 점도 주목해야 한다. 기존의 계면활성제는 외부 자극에 반응하도록 분자 구조를 설계하는 데 의존했다. 나노입자로 계면활성제를 개발한 만큼 앞으로 이를 활용하고 응용한 획기적인 변화가 생길 것으로 기대된다.

용어 설명

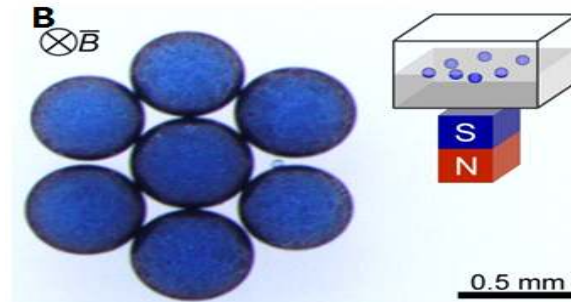
- Nature 誌** : 세계적인 출판그룹인 미국의 Nature Publishing Group에서 발행하는 최고 권위의 학술지. 생물학, 물리학, 화학 등 기초과학 분야의 연구 내용을 담고 있다. (IF = 40.137 (2016년 기준))
- 계면활성제(surfactant)** : 물과 기름의 경계면에 끼어들어, 표면장력을 낮추고 둘을 잘 섞이게 하는 화학물질이다. 비누, 세제 등 우리 일상에 매우 넓게 쓰이는데 옷에 붙은 기름때에 계면활성제가 달라붙어, 옷으로부터 기름을 분리시켜 기름방울이 물에 부유하도록 만든다. 친수성과 소수성을 동시에 갖고 있어 유화제 역할과 독립적인 액체방울을 만들 수 있다. 이 때문에, 액체를 사용하는 많은 화학 공정과 의학/화학/생물학 분야의 특수한 실험환경에 쓰이고 있다.
- 나노입자(Nano particle)** : 나노 크기의 금속 입자에 고분자 중합체(polymer)를 뽀뽀이 붙여 만든다. 중심이 되는 금속과 중합체 종류에 따라, 크기에 따라 성질이 달라진다.
- 친수성/소수성** : 물에 잘 섞이면 친수성, 물과는 섞이지 않고 기름과 잘 섞이면 소수성이 있다고 한다. 물은 분자 구조가 비대칭이어서, 전기적으로 극성을 갖는다. 따라서 마찬가지로 극성인 분자가 물에 잘 섞인다. 반면 기름은 분자 구조가 대칭이라 전기적으로 극성을 띠지 않는다.
- 산화철(Fe₃O₄)과 황화납(PbS)** : 자석을 접근시키면 철은 끌리고 납은 끌리지 않는다. 같은 금속이라도 자화율이 다르기 때문이다. 연구진은 이러한 금속의 성질을 이용해 나노입자를 달리 써 자석에 끌리는 계면활성제와 자석에 끌리지 않는 계면활성제를 만들었다.
- 대류** : 따뜻한 공기는 위로, 차가운 공기는 아래로 내려가는 것을 말한다. 차가운 유체는 밀도가 높아서 가라앉고 따뜻한 유체는 밀도가 낮기 때문에 위로 떠오른다.

그림 설명



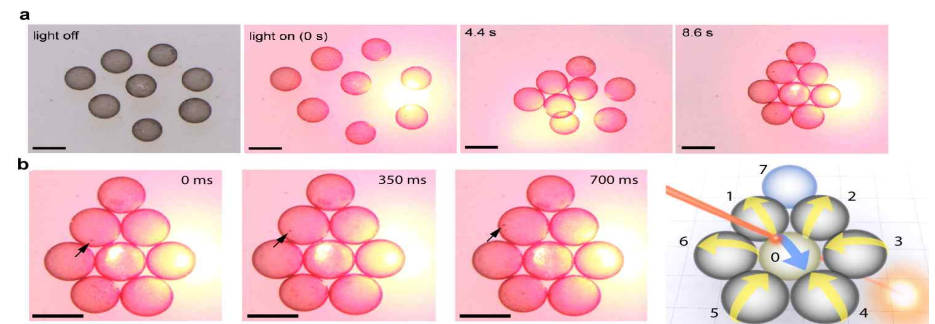
[그림 1] 나노 계면활성제의 구성

액체방울을 둘러싼 나노 계면활성제는 나노입자로 만들었다. 연구진은 금(Au)에 친수성 분자를 붙인 친수성 나노 입자(노랑)와, 산화철(Fe₃O₄) 혹은 황화납(PbS)에 소수성 분자를 붙인 소수성 나노입자(파랑)를 결합했다. 이 때 소수성 입자 부분이 산화철이면 자성에 반응하고, 황화납이면 자성에 반응하지 않는다. 자기장을 실험을 제외한 실험에는 모두 산화철이 들어간 계면활성제가 쓰였다.



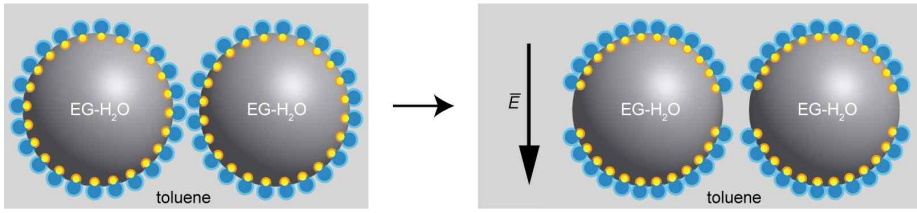
[그림 2] 자기장에 반응하는 액체방울

파란색 원은 자성에 반응하는 나노 계면활성제로 둘러싸인 액체방울이다. 접시 밑에 자석을 갖다 대면, 그림과 같이 액체방울이 자석 위로 모인다. 자기장을 이용하면 액체방울을 이동할 수 있다.



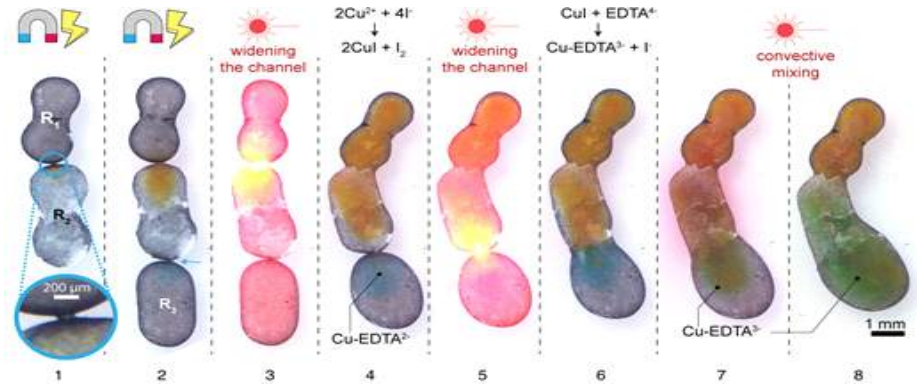
[그림 3] 레이저 주위로 모이는 나노 계면활성제에 싸인 액체방울

(A) 나노 계면활성제로 둘러싸인 액체방울이 레이저를 비춘 지점으로 모인다. 약 8초 후에는 육각형을 이루며 압축적으로 조립된다. 액체방울이 레이저를 향해 움직이는 것은, 나노입자가 빛을 흡수하고 액체를 데워 만드는 대류 때문이다. (B) 대류현상으로 인해 액체방울이 회전하는데 맞닿은 액체방울들이 톱니바퀴처럼 맞물려 돌아간다.



[그림 4] 전기장이 나노 계면활성제 액체방울을 결합하는 원리

나노 계면활성제에 싸인 액체방울에 짧고 강한 전기장을 가하면 액체방울 간 결합을 시킬 수 있다. 외부 전기장으로 인해 나노 계면활성제가 순간적으로 위아래로 몰리면 가운데 부근에서 통로가 생성된다. 이 틈으로 내부 액체들이 연결되면서 섞이는 원리다.



[그림 5] 결합된 나노 계면활성제 액체방울 내부의 화학 반응

연구진이 개발한 나노 계면활성제는 자기장, 빛, 전기장에 모두 반응하는 강점이 있다. 연구진은 이 세 가지 종류의 자극을 활용해 액체방울 간 결합을 시도했다. 먼저, 자기장으로 액체방울을 옮기고 정렬시킨 뒤 전기장을 가했다.(1,2) 액체방울 간 생긴 틈으로 액체 교환이 이뤄지고 있다. 여기에 레이저빔을 가해 틈을 벌리는 방식(3)으로 액체 교환을 더 활발하게 이뤄지도록 했다. 레이저는 또한 대류작용으로 내부가 더 잘 섞일 수 있게 한다. 내부의 구리, 요오드 용액 등이 화학반응을 하면서 생기는 색깔을 볼 수 있다.