

금 나노 입자의 형태적 특성에 따른 T_1 , T_2 이완 시간의 변화 측정

장 무 영¹ · 한 용 희¹ · 문 치 웅^{1,2}

목적 : 본 연구에서는 금 나노 입자를 통한 국소 가열과 MR 온도 영상 기법을 결합한 Theragnosis 개념에 대한 기초연구로 금 나노 입자의 특성 및 제조 조건에 따른 MR 변수의 변화를 연구하였다.

대상 및 방법 : 실험실에서 제조된 구형과 막대형 금 나노 입자를 사용하였다. 구형 입자는 합성 방법과 교반속도(stirring speed: rpm)를 변수로 설정하였고, 막대형 입자는 첨가된 구형 입자의 양을 변수로 하여 조건을 다양화하였다. 금 나노 입자를 2% 아가로스 겔에 1:1로 혼합하여 임상용 1.5T MRI 시스템에서 신호를 획득하였고, T_1 과 T_2 이완시간의 측정을 위해 TR과 TE를 조절하였다. 획득한 영상의 화소별 신호 강도를 이용하여 제작한 소프트웨어로 T_1 과 T_2 이완곡선을 추정하였고, 통계 분석으로 유의성을 검증하였다.

결과 : 구형 입자의 평균 T_1 값은 1.86 ± 0.04 초, 막대형은 평균 2.08 ± 0.04 초로 막대형이 더 길게 측정되었고, 반면 평균 T_2 값은 구형과 막대형 각각 57 ± 2.4 ms와 35.45 ± 0.1 ms로 구형 나노 입자에서 더 길게 측정되었다.

결론 : 금 나노 입자의 형태적 특성 및 제조 조건에 따른 MR 영상 변수 T_1 과 T_2 이완시간의 변화를 확인하였다. 금 나노 입자를 이용한 MR 영상 연구의 수행 시 금 나노 입자의 형태와 제조 조건에 따른 적절한 TR과 TE로 최적화된 영상을 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

서 론

최근 치료(Therapy)와 진단(Diagnosis)의 합성어인 theragnosis라는 신개념이 도입되면서 치료 중에 실시간으로 치료 경과를 MR 영상으로 모니터링 할 수 있는 연구에 대한 관심이 급증하고 있다. 현재 theragnosis 분야는 나노의학 분야를 필두로 다수의 연구가 진행되고 있으며, 이러한 나노의학은 기존의 의학과 생물학적인 지식뿐만 아니라 나노미터 수준의 크기를 가진 물질 또는 분자의 다양한 물리적 화학적 성질에 대한 심도 있는 이해와 조작기술이 필요하다(1, 2). 나노입자가 가지

는 독특한 광학적, 화학적, 물리적 특성으로 활용되는 소재로는 양자점(Quantum Dot, QD)(3), 금속 나노입자(Metallic Nanoparticle)(4), 자성 나노입자(Magnetic Nanoparticle, MNP)(5), 탄소 나노튜브(Carbon Nanotube, CNT)(6) 등과 같은 10~200 nm의 크기를 갖는 화합물들이 있다. 이 화합물들이 재료로서 특별한 이유는 나노 크기가 되었을 때, 이전과는 전혀 다른 물성을 갖게 되기 때문이다. 이들 중에서 금속 나노입자의 경우 보통 귀금속인 금과 은을 사용하는데, 금 나노입자와 은 나노입자는 특정 파장의 빛을 흡수하는 광학적 특성이 있다. 이러한 광학적 특성을 이용하여 온열치료법(Hyperthermia)에 이용할 수 있다. 또한 자성 나노입자의 경

대한자기공명의과학회지 15:48-56(2011)

¹인제대학교 의용공학과

²인제대학교 UHRC/FIRST

*본 연구는 한국과학재단의 중견연구자지원사업(No. 2009-0081195)의 지원을 받아 수행하였음

접 수 : 2010년 11월 5일, 수 정 : 2010년 12월 27일, 채 택 : 2010년 12월 27일

통신저자 : 문치웅, (621-749) 경남 김해시 어방동 607, 인제대학교 의용공학과

Tel. (055) 320-3297 Fax. (055) 327-3292 E-mail: mcw@inje.ac.kr

우에는 대부분 산화철(Fe₃O₄) 나노입자를 주로 이용하며, MRI(Magnetic Resonance Imaging)의 조영제 뿐만 아니라 외부 자장에 의한 진동운동에 따른 열에너지를 이용하여 암 세포를 죽이는 온열치료에 활용할 수 있다(7-9). 이 외에도 나노 기술을 이용하여 약물전달물질로의 응용, 영상화 분야, 다기능 나노복합물질 등에도 응용할 수 있다. 본 연구에서는 금 나노 입자를 이용한 병변으로의 전달 및 추적 기술을 통해 국소 부위를 가열하고 질병을 치료하는 동시에 치료 상황을 MRI 모니터링 하는 theragnosis 연구를 위한 기초연구로 금 나노 입자의 합성 방법과 크기에 따라 MRI의 중요한 영상 변수인 T₁ 과 T₂ 이완시간에 미치는 변화를 측정하여 그 활용성에 대해 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

가. 금 나노 입자 합성

본 연구에서는 구형(Sphere, Seed)과 막대형(Rod)의 두 가지 금 나노 입자 형태를 사용하였다. 구형 금 나노 입자는 세 가지, 막대형 금 나노 입자는 한 가지의 합성법으로 합성하였다. 본 실험에서 사용된 합성법은 크게 화학적 합성법과 물리적 합성법으로 구분되며, 화학적 합성법은 CTAB (Hexadecyl - triethylammonium)를 기본 형태로 해서 화학 약품을 첨가하여 합성하는 방법이고, 물리적 합성법은 수화물성 고체 상태의 Chloroauric acid (HAuCl₄ · 3H₂O)를 녹인 용액에 열을 가하여 합성하는 방법이다(10-12). 합성된 금 나노 입자들은 10 배로 희석한 후, 구리 그리드(Carbon Film on Copper Grid) 상에서 24시간 동안 건조 시킨 후, 전자현미경(Transmission Electron Microscopy, TEM)을 이용하여 그 형태적 특성을 확인하였다.

1) Sphere(구형) 금 나노 입자 합성

구형으로 합성된 금 나노 입자는 합성법에 따라 synthesis 1 ~ 3의 세 분류로 나누었고 이들은 다시 가열 시 교반속도에 따라 label 번호를 붙여 총 6 종류의 금 나노 입자를 합성하여 사용하였다 (Table 1).

Synthesis 1 : 10 mM의 Chloroauric acid 용액에 10 mM의 CTAB 용액을 첨가하고 용액의 색이 황갈색으로 변한

것을 확인한 후, 100 mM의 Sodium borohydride 용액을 첨가하였다. 색이 옅은 황갈색으로 변한 것을 확인한 다음, 환원 반응으로 발생한 가스를 방출시키고 2 시간 후에 사용하였다 (Table 1의 sphere 1).

Synthesis 2 : 1 mM의 Chloroauric acid 용액을 Hot-plate 상에서 가열함과 동시에 교반하면서 끓을 때까지 기다린 후, Chloroauric acid 용액에 1%의 tri-sodium citrate 용액을 10:1의 비율로 섞어주었다. 지속적으로 가열과 교반을 해주면서 10분 정도 기다리고 용액의 색이 붉게 되는 것을 확인하였다. 교반 속도 150 rpm, 300 rpm, 450 rpm에 대하여 Table 1에서처럼 sphere 2, sphere 3, sphere 4로 각각 표시하였다.

Synthesis 3 : 0.25 mM의 Chloroauric acid 용액과 0.25 mM의 trisodium citrate 용액을 교반해주면서 혼합한 후에 10 mM의 sodium borohydride을 더해준다. 30초간 더 교반해 준 후, 4시간 후에 사용하였다. 교반속도를 150 rpm, 450 rpm의 두 가지로 나누어 Table 1의 sphere 5와 sphere 6을 합성하였다.

2) Rod(막대형) 금 나노 입자 합성

0.25 mM의 chloroauric acid 100 ml 용액에 CTAB와 cyclohexane, acetone을 혼합하고 10 ml씩 나누어 담은 뒤, Table 1의 sphere 6번 용액을 Figure 1과 같이 각각 1 ml, 0.5 ml, 0.25 ml, 0.125 ml, 0.08 ml, 0.04 ml씩 섞어주었다. 열 개의 튜브에 10 mM의 silver nitrate 용액과 10 mM의 ascorbic acid 용액을 넣어준다. Sphere 6 용액의 양에 따라 시료의 색이 변화하는 것을 확인하였다.

Table 1. Synthesis Conditions of GNPs

Category	Label	Material	RPM
Synthesis 1	Sphere 1	CTAB*	N/A
Synthesis 2	Sphere 2	Sodium citrate	150
	Sphere 3	Sodium citrate	300
	Sphere 4	Sodium citrate	450
Synthesis 3	Sphere 5	CTAB + Sodium citrate	150
	Sphere 6	CTAB + Sodium citrate	450

* Hexadecyltriethylammonium

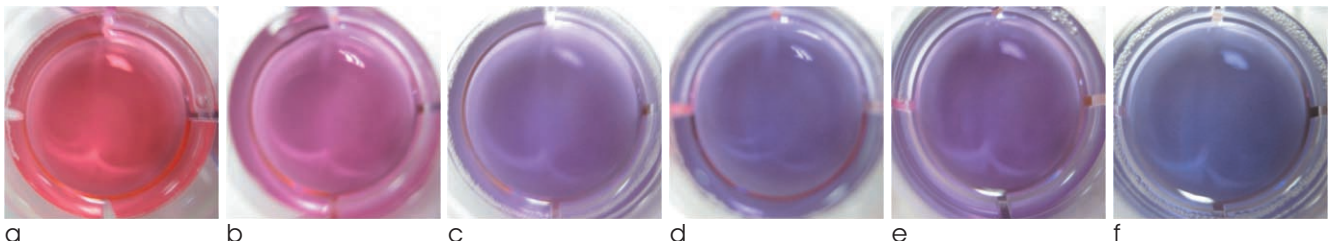


Fig. 1. Rod type GNPs produced by adding by different amount of sphere GNPs.
(a) 1 ml, (b) 0.5 ml, (c) 0.25 ml, (d) 0.125 ml, (e) 0.08 ml, (f) 0.04 ml

나. 자기공명 신호 획득

MR 데이터 획득용으로 일정한(uniform) 형태의 시편을 만들기 위해 2% 아가로스 겔(Agarose gel)과 금 나노 입자 용액을 1:1의 비율로 혼합한 고체 상태의 시편을 준비하였다. 각 나노 입자의 조건마다 네 개(n=4)의 시편을 준비하여 두 개의 24 well-plate에 나누어 담아 총 48개의 시편에 대해 실험을 수행하였다. MR 영상을 획득하기 위해 임상용 1.5T MRI(General Electric, Signa) 장비와 Knee coil을 사용하였고, 각 시편마다 TR(Repetition Time)과 TE(Echo Time) 시간을 다르게 설정하여 영상을 획득하였다. T_1 이완시간 측정을 위해서 TE를 7.6 ms로 고정한 뒤, TR을 50 ms, 100 ms, 200 ms, 400 ms, 700 ms, 1000 ms, 3000 ms, 10000 ms로 설정하였다. 그리고 T_2 이완시간 측정을 위해서 TR은 2000 ms로 고정하고, TE 시간을 10 ms, 20 ms, 30 ms, 40 ms, 50 ms, 60 ms, 70 ms, 80 ms로 설정하여 영상을 획득하였다.

다. 신호의 후처리

획득한 영상은 PC로 옮겨진 후, MATLAB(Mathwork Co., USA)을 이용하여 자체 제작된 소프트웨어 프로그램으로 모든 후처리를 실시하였다. 금 나노 입자 종류별로 영상신호 세기를 평균화한 뒤, 비선형 곡선추정 방법인 Levenberg-Marquardt 법을 식 (1)과 (2)에 적용하여 회귀곡선을 추정함으로써 T_1 과 T_2 이완시간을 측정하였다(13, 14).

$$M_z = M_0 * (1 - (1 + f)e^{-TR/T_1}) \dots\dots\dots\text{식 [1]}$$

$$M = M_0 * e^{-TE/T_2} \dots\dots\dots\text{식 [2]}$$

M_0 : Equilibrium Magnetization

M_z : z-component Magnetization

M: Signal magnetization

f: Adjustment factor (ideal=0)

라. 통계분석

본 연구에서 측정된 T_1 과 T_2 이완시간은 SPSS(version 12.0 for Windows, USA)를 이용하여 통계적 분석을 수행하였다. 각각의 합성 방법에 따른 금 나노입자들의 T_1 과 T_2 측정값에 대하여 평균과 표준편차를 이용한 기술통계를 실시하였다. 형태(Sphere or Rod)에 따른 유의성 검증을 위해서 독립표본 t-Test를 실시하였고 집단 내 각 합성 방법에 따른 유의성은 one-way ANOVA test로 알아보았다.

결 과

가. 나노 입자의 형태적 특성 확인

나노 입자의 합성법에 따른 형태 변화를 확인하기 위하여 수행한 구형입자와 막대형 입자의 TEM 사진을 각각 Figure 3과 4에 나타내었다. Figure 3을 통하여 합성 방법에 따라 나노 입자의 형태와 그 양이 변화하는 것을 확인하였다. Synthesis 2번의 경우, 교반속도에 따라 나노 입자의 농도는 높아졌으나, 두 경우 모두 약 20 nm 크기의 입자들이 관찰되었으므로 크기 면에서는 큰 차이점을 확인할 수 없었다. Synthesis 3번의 경우에는 교반속도가 클수록 나노 입자의 크기가 확연하게 작아지는 것(8~10배)을 확인하였으며, 교반속도에 따른 특별한 농도 변화는 나타나지 않았다. Synthesis 2번에 비해서는 3번의 경우가 생성된 나노 입자의 모양이 더 일정하고 균일하게 분포되어 있는 것을 관찰할 수 있었다.

Figure 4에 보이는 막대 형태의 금 나노 입자의 경우, 첨가해준 구형 입자의 양이 적어질수록 그 모양이 점점 더 막대 형태로 길어지는 경향이 나타나 막대 형태의 종횡비가 점차 커지는 것을 확인하였다. 첨가한 Sphere 입자의 양이 적을수록 생성된 막대형 나노입자의 농도가 적어지는 것도 확인할 수 있었다.

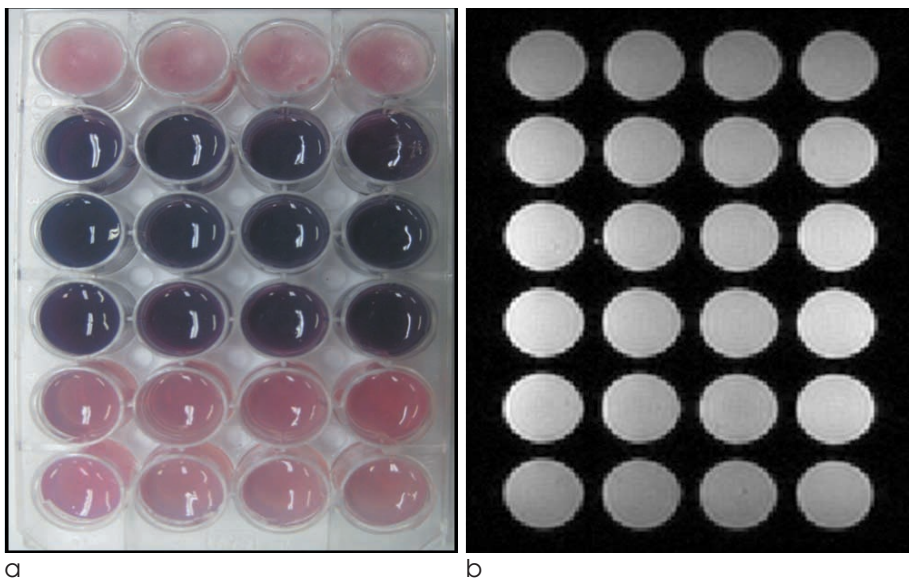


Fig. 2. Phantom and MR image of gold nanoparticles
(a) 2% agarose gel phantom with GNPs
(b) MR T_2^* image of GNPs

나. 나노 입자의 형태에 따른 T_1 , T_2 시간 측정 결과

평균화된 영상신호 값을 이용하여 자체 제작된 소프트웨어로 각 실험군의 T_1 과 T_2 이완시간을 측정하였다. 측정된 값들에 대하여 곡선 추정법을 시행하여 T_1 과 T_2 이완 시간을 산출하였다. 이 방법을 각 금 나노 입자 시료들에 적용하여 산출된 T_1 과 T_2 이완시간 값의 기술통계량을 Table 2와 3에 각각 나타내었다.

실험 결과, 금 나노 입자의 합성 방법에 따라 T_1 이완시간은 $1.826 \pm 0.029 \sim 2.147 \pm 0.1904$ sec, T_2 이완시간은 $27.3 \pm 0.30 \sim 60.3 \pm 0.46$ msec의 범위를 나타내었다. 구형 입자의 경

우 구형 나노입자 집단 내에서 Sphere 2 입자가 비교적 큰 T_1 과 T_2 값이 측정되었고 교반속도가 증가할수록 T_1 과 T_2 측정값들이 줄어드는 경향을 보였다. Synthesis 2로 합성한 Sphere 2, 3, 4와 Synthesis 3으로 합성한 Sphere 5, 6 금 나노 입자는 각 합성법의 집단별 T_1 과 T_2 이완시간 모두 교반속도에 따른 선형적 감소를 보였다. 반면 막대형 나노 입자의 T_1 이완시간은 Rod 1과 Rod 2를 제외하고, 구형 금 나노 입자가 0.125 ml이 첨가된 Rod 3부터 첨가량이 감소함에 따라 T_1 이 감소하는 경향을 보였다. 구형 나노 입자의 T_2 는 Rod 1를 제외하고 Rod 2 부터는 지속적으로 감소하는 경향을 보였다.

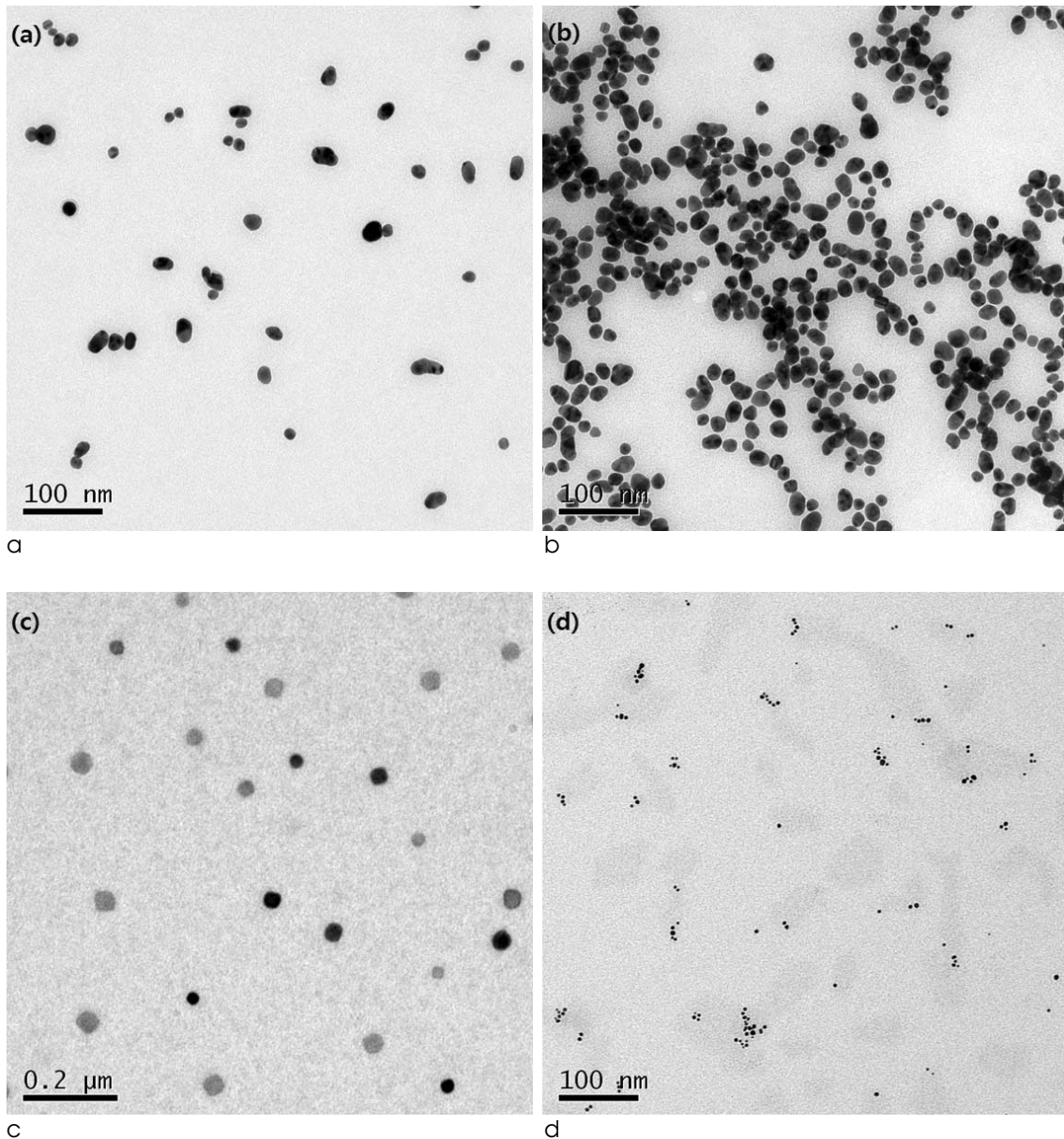


Fig. 3. TEM images of sphere type GNPs (a) Sphere 2 particles in the category of synthesis 2 at 150 rpm. (b) Sphere type 3 particles in synthesis 2 at 300 rpm. (c) Sphere type 5 particles in synthesis 3 at 150 rpm, scale bar = 200 nm. (d) Sphere type 6 particles in synthesis 3 at 450 rpm.

장우영 외

측정한 T_1 과 T_2 시간에 의거하여 이완도(Relaxivity)를 산출하였다. Sphere 2와 Rod 4에서 가장 큰 R_1 수치를 나타내었고, R_2 는 Sphere 1과 Rod 6에서 가장 높게 나타났다. R_1 과 같은 경우, 구형과 막대형 그룹의 표준 편차가 각각 $\pm 0.011 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$, $\pm 0.008 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ 로 큰 차이가 나지 않았으나, 구형의 R_2 간의 표준 편차는 $\pm 0.736 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$, 막대형의 R_2 값의 표준 편차는 $\pm 4.753 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ 으로 비교적 R_1 보다 큰 차이를 보였다. 그 중에서도 막대형의 R_2 값의 표준 편차가 가장 크게 나타났으므로 막대형의 종류에 따른 T_2 조영 효과가 다른 금 나노 입자들에 비하여 가장 크다고 할 수 있다.

다. 통계 처리 결과

나노 입자의 형태(Sphere or Rod)에 따라 나타나는 T_1 과 T_2 이완시간의 차이를 알아보기 위해 독립표본 t-test를 수행한 결과, T_1 과 T_2 이완시간 모두 유의수준 0.01에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 구형 형태에 비하여 막대 형태의 T_1 이완시간이 더 긴 반면, T_2 이완시간은 더 짧다는 결과를 확인할 수 있었다.

앞선 t-test 결과 나노입자의 형태가 T_1 과 T_2 이완시간에 영향을 미치는 것으로 나타났으므로 각 입자의 형태에 대하여 합성조건과 교반속도(rpm)가 T_1 과 T_2 이완시간에 어떤 효과를 미치는지 일원분산분석(one-way ANOVA)법과 Scheffe 사후

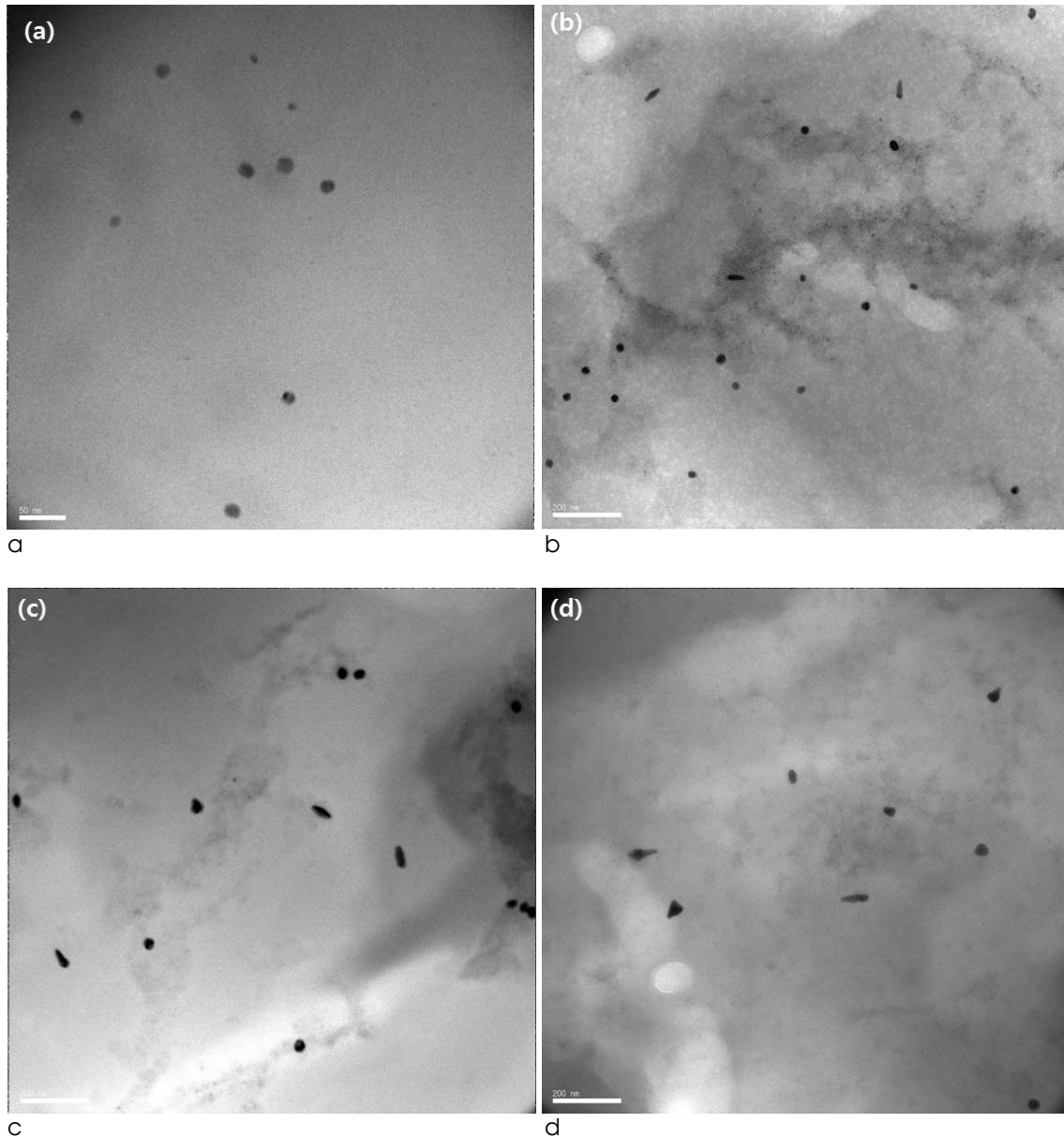


Fig. 4. TEM images of Rod type GNPs. The amounts of sphere type GNPs added are (a) 1 ml, (b) 0.25 ml, (c) 0.125 ml and (d) 0.08 ml, respectively. Scale bars are shown at the southwest corner on each images with 100 nm size.

검정 방법으로 분석하여 그 결과를 Figure 5에 나타내었다.

Figure 5는 구형 금 나노 입자의 합성방법과 교반속도에 따른 T₁과 T₂ 이완시간의 일원분산분석의 결과로, Figure 5의 (a)에 T₁ 이완시간의 결과, Figure 5의 (b)에 T₂ 이완시간의 결과를 각각 나타내었다. Figure 5에서 구형 나노입자의 경우에는 합성(Synthesis)방법에서 T₁ 이완시간은 유의수준 0.05에서 유의적인 차이가 있는 것으로 나타나 합성방법에 따라 T₁이 달라지는 것을 확인하였다. 이와 같은 차이가 어디에서 유발되는지를 알아보기 위하여 Scheffe 사후 검정을 실시한 결과, 합성법 1번에서는 유의한 차이가 없었으나 합성법 2번과 3번에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며 T₂에서는 합성방법에 따른 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 교반속도(rpm)의 경우에는 T₁과 T₂ 이완시간 모두 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. Scheffe 사후검정 결과 T₁에서는 150 rpm과 450 rpm에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며, T₂에서는 150 rpm과 300 rpm에서 차이가 있었고 150 rpm과 450 rpm에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

Figure 6은 막대형 금 나노입자의 T₁과 T₂ 이완시간에 대한

일원배치분산분석의 결과이다. Figure 6의 (a)는 막대형 나노입자의 T₁ 이완시간의 유의관계에 대한 그래프로 유의관계가 크게 3가지 그룹(점선, 도트선, 점-도트선)으로 나뉜 것을 확인할 수 있다. 기본적으로 막대형 나노입자 1번, 2번, 5번이 모든 조건에 대해서 유의성을 가졌으므로 이 3가지를 Base group라고 명하였다. 이 Base group에 대하여 막대형 나노입자 3번, 4번, 6번이 각각 독립적으로 유의관계를 가지는 것을 확인하였다. 이러한 관계를 Figure 6의 (a)에 선의 종류에 따라 구분하여 표시하였다.

Figure 6의 (b) 그래프는 T₂ 이완시간의 유의관계를 나타낸 것으로, 막대형 나노입자 1번과 3번간의 유의한 관계가 나타나지 않음으로 인하여 T₂ 이완시간의 유의관계는 크게 두 가지 그룹(점선과 실선)으로 나타났다.

고찰 및 결론

현재 온열치료와 같이 가열을 통해 질병을 치료하는 방법은 임상적으로 사용되고 있으나 가열 범위를 제한하기 어렵기 때문

Table 2. Measured T₁ Times of GNPs

GNPs type	T ₁ (sec)	S/D (sec)
Sphere 1 (N/A)	1.873	±0.0085
Sphere 2 (150 rpm)	1.932	±0.0320
Sphere 3 (300 rpm)	1.854	±0.0057
Sphere 4 (450 rpm)	1.836	±0.0125
Sphere 5 (150 rpm)	1.854	±0.0331
Sphere 6 (450 rpm)	1.826	±0.0299
Rod 1 (1 ml of sphere 6)	2.147	±0.1904
Rod 2 (0.500 ml)	2.054	±0.1636
Rod 3 (0.125 ml)	2.059	±0.1955
Rod 4 (0.100 ml)	2.057	±0.2048
Rod 5 (0.080 ml)	2.072	±0.2253
Rod 6 (0.040 ml)	2.106	±0.2417

Table 3. Measured T₂ Times of GNPs

GNPs type	T ₂ (ms)	S/D (ms)
Sphere 1 (N/A)	53.8	±0.35
Sphere 2 (150 rpm)	59.3	±0.36
Sphere 3 (300 rpm)	56.8	±0.41
Sphere 4 (450 rpm)	56.1	±0.37
Sphere 5 (150 rpm)	60.3	±0.46
Sphere 6 (450 rpm)	55.9	±0.34
Rod 1 (1 ml of sphere 6)	37.2	±0.11
Rod 2 (0.500 ml)	43.9	±0.40
Rod 3 (0.125 ml)	37.9	±0.29
Rod 4 (0.100 ml)	34.0	±0.27
Rod 5 (0.080 ml)	32.4	±0.29
Rod 6 (0.040 ml)	27.3	±0.30

Table 4. Measured T₁ Relaxivities(R₁) of GNPs

GNPs type	R ₁ (mM ⁻¹ S ⁻¹)	S/D (mM ⁻¹ S ⁻¹)
Sphere 1 (N/A)	0.534	±0.002
Sphere 2 (150 rpm)	0.518	±0.009
Sphere 3 (300 rpm)	0.539	±0.002
Sphere 4 (450 rpm)	0.545	±0.004
Sphere 5 (150 rpm)	0.540	±0.010
Sphere 6 (450 rpm)	0.548	±0.009
Rod 1 (1 ml of sphere 6)	0.469	±0.045
Rod 2 (0.500 ml)	0.489	±0.038
Rod 3 (0.125 ml)	0.489	±0.046
Rod 4 (0.100 ml)	0.490	±0.049
Rod 5 (0.080 ml)	0.487	±0.053
Rod 6 (0.040 ml)	0.480	±0.056

Table 5. Measured T₂ Relaxivities(R₂) of GNPs

GNPs type	R ₂ (mM ⁻¹ S ⁻¹)	S/D (mM ⁻¹ S ⁻¹)
Sphere 1 (N/A)	18.597	±0.121
Sphere 2 (150 rpm)	16.857	±0.101
Sphere 3 (300 rpm)	17.599	±0.127
Sphere 4 (450 rpm)	17.818	±0.116
Sphere 5 (150 rpm)	16.527	±0.127
Sphere 6 (450 rpm)	17.882	±0.108
Rod 1 (1 ml of sphere 6)	26.882	±0.083
Rod 2 (0.500 ml)	22.768	±0.208
Rod 3 (0.125 ml)	26.386	±0.205
Rod 4 (0.100 ml)	29.435	±0.238
Rod 5 (0.080 ml)	30.866	±0.281
Rod 6 (0.040 ml)	36.701	±0.399

장무영 외

에 병변 조직 외에 주변의 정상 조직에도 손상을 주어 그 한계가 나타나고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 특정 조직에 표적화된 매개체를 통해서 일정한 부위에만 가열하도록 하는 국소가열법이 많이 연구되고 있으며, 매개체로써 나노 입자가 많이 사용되고 있다. 이와 함께 병변 부위에 나노 입자를 통한 가열을 수행하면서 진단기기를 이용하여 실시간으로 감시하는 Theragnosis를 실현하고자 하는 연구에도 많은 관심이 집중되고 있다. 본 연구에서는 금 나노 입자를 통한 국소 가열과 MRI를 통한 실시간 모니터링을 융합하여 Theragnosis를 실현하기 위한 기초연구로써 금 나노 입자의 형태적 특성에 따른 MR 변수의 변화를 측정하여 정량화하였다.

자기 공명 영상에서는 수소원자의 밀도, 에너지 이완 시간 상

수인 T_1 (Spin-Lattice relaxation time)과 T_2 (Spin-Spin Relaxation time), 주변 환경에 의한 화학적 이동 (Chemical Shift), 자화율 (Magnetic Susceptibility), 온도 등 여러 가지 요인으로 밝기 (Intensity)가 결정된다. 이 밝기를 인위적으로 조절하기 위하여 조영제를 사용하는데, 조영제의 구조나 크기, 표면 코팅 재료에 따라 결합되는 물 분자 수가 달라지고 그 결과로 T_1 과 T_2 시간이 짧아지게 됨으로써 향상된 대조도의 영상을 얻을 수 있게 된다(15-17). 본 연구에서는 금 나노 입자의 종류에 따른 T_1 과 T_2 를 측정하였으며, 합성한 재료와 모양에 따라 다양하게 나타나는 것을 확인하였다. 앞서 설명하였듯이, 조영제는 그 구조에 따라 대조도의 증강 효과가 달라진다(15-17). 그와 마찬가지로 금 나노 입자 역시 합성법에서 쓰인 재료

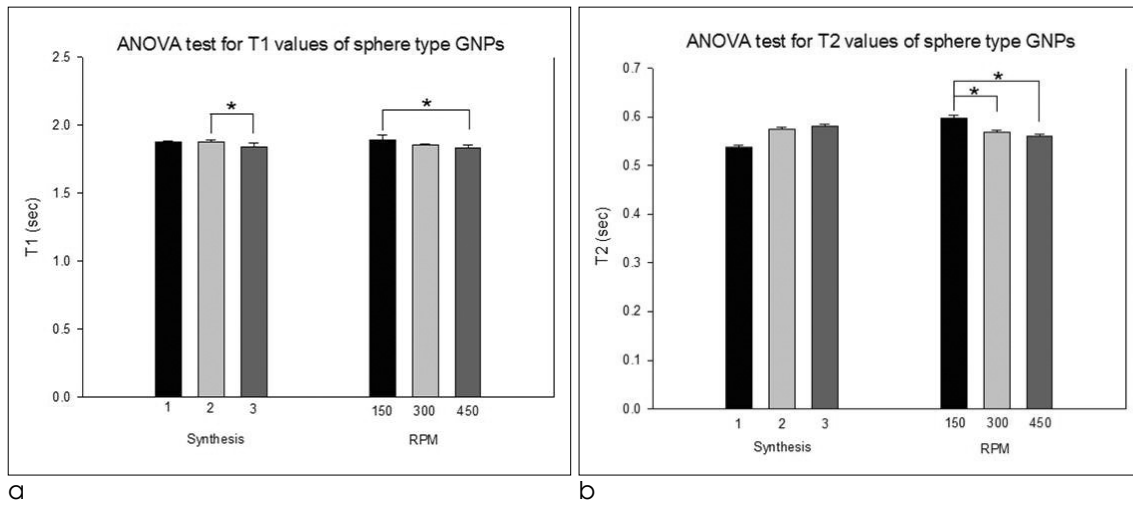


Fig. 5. Results of one-way ANOVA test for the variations of the T_1 - and T_2 -relaxation times according to the fabrication conditions of sphere GNPs (a) T_1 values, $*p < 0.05$ (b) T_2 values, $*p < 0.05$

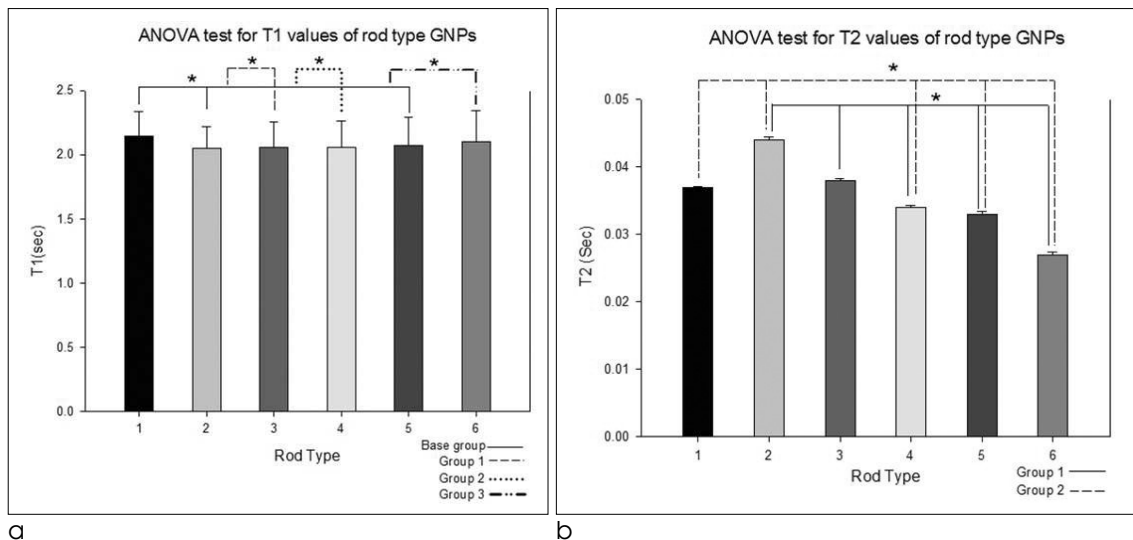


Fig. 6. Results of one-way ANOVA test for the variations of the T_1 - and T_2 -relaxation times according to the fabrication conditions of rod GNPs. (a) T_1 values, $p < 0.05$ (b) T_2 values, $*p < 0.05$

가 달라짐으로써 주변 물 분자에 다른 영향을 주어 T_1 과 T_2 시간이 달라졌으며, 같은 재료로 합성한 금 나노 입자일지라도 같은 이유로 그 크기와 형태적 차이로 인하여 T_1 과 T_2 시간이 동일하지 않음을 확인할 수 있었다. 또한 본 연구에서 측정된 T_1 과 T_2 시간에 의거하여 이완도를 산출한 결과, 막대형 금 나노 입자의 R_2 값이 평균 $28.84 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ 로 다른 금 나노 입자들에 비하여 약 $10 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ 더 크게 나타났으며, 표준 편차 또한 다른 그룹보다 크게 나타났다. 따라서 막대형 금 나노 입자의 T_2 조영 효과가 다른 금 나노 입자들에 비하여 크게 나타난다고 할 수 있다. 일반적으로 쓰이는 다른 조영제들에 비하여 눈으로 확인할 만큼 그 차이가 크지는 않으나, 금 나노 입자를 인체에 적용하기 위한 생적합성 코팅과 같은 과정이나 나노 입자의 크기를 본 연구에서 보다 코드로 합성한다면 보다 많은 물 분자들과의 결합으로 인해 더 큰 효과를 가지도록 조절할 수 있을 것으로 예상된다.

MRI에서는 정확한 T_1 과 T_2 를 알고 있다면, TR과 TE를 적절히 조절하여 영상 신호 증가와 함께 최적화된 SNR을 도출할 수 있다. 본 연구에서 금 나노 입자의 형태적 특성과 T_1 , T_2 간의 유의한 차이를 발견할 수 있었으므로 이는 추후에 금 나노 입자를 포함한 영상을 얻을 시에 알맞은 TE와 TR을 설정해 줄 수 있음을 의미한다. 또한 본 연구에서 측정된 T_1 과 T_2 값을 이용하면 금 나노 입자를 응용하는 자기공명 연구 시 최적화된 영상 시퀀스 활용이 가능할 것이라 예상된다.

최종 목표인 Theragnosis를 실현하기 위해서는 금 나노 입자의 가열 특성을 확립하고, 특정 부위에 표적화하기 위해 항체를 부착하고 캡슐화된 금 나노 입자의 특성에 대한 연구도 추가로 수행되어야 할 것이다. 또한 조영제의 유입에 따른 T_1 의 감소 특성 연구와 온도변화에 의한 민감성 측정실험이 수반되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Jun YW, Jang JT, Cheon JW. Nanocrystals and their biomedical applications. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 2006;27(7):961-971
2. Lee JW, Lee IW, Lee JB. Medical Application of Nanomaterials and Prospect. *J Clinical Otolaryngol* 2009;20:119-126
3. Jun YW, Choi JS, Cheon JW. Shape control of semiconductor and metal oxide nanocrystals through nonhydrolytic colloidal routes. *Angewandte Chemie* 2006;45(21): 3414-3439
4. Jana NR, Gearheart L, Murphy CJ. Seeding growth for size control of 5-40 nm diameter gold nanoparticle. *Langmuir* 2001;17(22):6782-6786
5. Park JN, Lee EW, Hwang NM, et al. Onenano-meter -scale size-controlled synthesis of monodisperse magnetic iron oxide nanoparticles. *Angewandte Chemie* 2005;44(19):2872-2877
6. Baughman RH, Zakhidov AA, de Heer WA. Carbon nanotubes the route toward applications. *Science* 2002;297(5582):787-792
7. Huang HC, Rege K, Heys JJ. Spatiotemporal temperature distribution and cancer cell death in response to extracellular hyperthermia induced by gold nanorods. *American Chemical Society* 2010;4(5):2892-2900
8. Terry BH, Ling T, Yan Z, Matthew NH, Cheng JX, Alexander W. Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells. *Nanomedicine (Lond)* 2007;2(1):125-132
9. Yun HX, Jianmin B, Wang JP. High-magnetic-moment multifunctional nanoparticles for nanomedicine applications. *J Magnetism and Magnetic Materials* 2007;311:131-134
10. Gole A, J. Murchy. Seed-Mediated Synthesis of gold nanorods: role of the size and nature of the Seed. *Chem Mater* 2004;16: 3633-3640
11. May RA, Stevenson KJ, Vanden. Synthesis of gold and iron oxide nanoparticles and illustration of their optical and magnetic properties. *IGERT Summer Teacher Academy*, 2007
12. Jana NR, Gearheart L, Murphy J. Wet chemical synthesis of high aspect ratio cylindrical gold nanorods. *J Phys Chem B* 2001;105:4065-4067
13. M.I.A. Lourakis. A brief description of the Levenberg-Marquardt algorithm implem -entted by levmar, Technical Report. Institute of Computer science, Foundation for Research and Technology, Hellas, 2005
14. Ahearn TS, Staff RT, Redpath TW, Semple SI. The use of the Levenberg-Marquardt curve-fitting algorithm in pharmacokinetic modeling of DCE-MRI data. *Phys Med Biol* 2005;50:N85-N92
15. Adam J. Schwarz, Tosten Reese, Alessandro Gozzi, Angelo Bifone. Functional MRI using intravascular contrast agents: detrending of the relative cerebrovascular(rCBV) time course. *Magn Reson Imaging* 2003;21:1191-1200
16. Stroth A, Zimmer C, Gutzeit C, Jakstadt M, Marschinke F, Jung T, Pilgrim H, Grune T. Iron oxide particles for molecular magnetic resonance imaging cause transient oxidative stress in rat macrophages. *F. Radio. Bio. Med.* 2004;36(8):976-984
17. Van Beers BE, Gallez B, Pringot J. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology* 1997;203:297-306

Measurements of T_1 - and T_2 -relaxation Time Changes According to the Morphological Characteristics of Gold Nanoparticles (GNPs)

M.Y. Jang¹, Y.H. Han¹, C.W. Mun^{1,2}

¹Biomedical Engineering, Inje University, ²UHRC, Inje University

Purpose : The aim of this study is to measure the typical MR variables such as T_1 - and T_2 -relaxation times according to morphological characteristics of gold nanoparticles as a preliminary study to perform theragnosis using local heating by gold nanoparticles.

Materials and Methods : Two types of gold nanoparticles were used. Spheres were synthesized by various methods and stirring speed. Rods were synthesized by adding various concentrations of sphere nanoparticles. Gold nanoparticles were mixed with 2% agarose gel at 1:1 ratio and then signals were acquired using a 1.5T MRI. For the measurements of T_1 - and T_2 -relaxation times, TR and TE were varied, respectively. The results were acquired through T_1 and T_2 curves based on the intensities of MR image using self-developed software. And Statistical analysis was performed.

Results : T_1 times were measured 1.86 sec and 2.08 sec for sphere and rod, respectively. On the other hands, T_2 times were measured 57 ms and 35.45 ms for sphere and rod.

Conclusion : The changes of the MR variables according to the morphological characteristics of the gold nanoparticles were confirmed. Optimal MR imaging conditions can be obtained by choosing proper TR and TE according to the type of nanoparticles.

Index words : Theragnosis
Gold nanoparticle
Magnetic resonance imaging (MRI)
 T_1 -relaxation time
 T_2 - relaxation time

Address reprint requests to : C.W. Mun, Department of Biomedical Engineering, Inje University, UHRC/FIRST, Inje University
607 Eobang-dong, Gimhae-si, Gyeongnam, Seoul 621-749, Korea.
Tel. 82-55-320-3297 Fax. 82-2-55-327-3292 E-mail: mcw@inje.ac.kr