

In vivo tissue imaging 을 위한 광학영상기술

Optical in-vivo tissue imaging techniques

*#김기현

*#K. H. Kim (kiheankim@postech.edu)

포항공과대학교 기계공학과/융합생명공학부

Key words : optical imaging, in vivo tissue, two-photon microscopy, optical coherence tomography

1. 서론

생명공학과 의학에서 광학영상 기술의 중요성이 점점 더 커지고 있다. 광학영상 기술은 고해상도로 살아있는 세포를 관찰할 수 있거나, 생체조직과 다양한 상호작용을 할 수 있다는 장점들이 있어 최근 획기적인 발달을 해 왔다. 그 중 in-vivo tissue imaging 은 3 차원 해상도를 가지고 있는 광학영상기술로 비침습적 또는 최소 침습적으로 생체조직 안 세포 거동을 관찰하거나 생체조직 투사촬영을 통한 진단에 사용할 수 있는 장점이 있다. 여기서는 현재 많이 이용되고 있는 in-vivo imaging 기술들인 광단층영상 (optical coherence tomography, OCT)과 이광자 현미경 (two-photon microscopy)에 대해 논의한다.

2. 광단층영상

광단층영상은 빛의 반사를 바탕으로 하는 생체조직 촬영법이다. 반사를 사용한다는 점에서 초음파영상과 비슷하나 빛을 사용함으로써 고해상도 영상을 비접촉식으로 얻을 수 있다 [1]. 초음파와 마찬가지로 비침습적이어서 인체에 사용할 수 있다. 광단층영상은 안과에서 망막 미세구조의 3 차원 촬영으로 질환 정밀진단을 가능하게 하였다 [3]. 다른 적용 외부기관으로 각막의 곡면도 정밀측정 등이 있다 [4].

광단층영상은 반사광의 양의 차이로 생체조직의 미세구조를 보여준다. 반사양 이외에 반사광의 편광 변화를 바탕으로 섬유조직을 구분해 내는 편광 광단층영상 [5], 도플러 효과에 의해 조직 내 혈류를 구분하는 도플러 광단층영상 [6] 등이 다양한 대비

(contrast)를 갖는 영상기술이 개발되었다. 편광 광단층영상은 반사양의 차이에 의한 생체조직 정보 이외에 섬유조직과 같은 균일성의 정보를 제공하여 정상조직과 질환을 더욱 정확히 구분할 수 있다. 또한 광섬유를 바탕으로 소형 스캐닝 프로브가 개발되어 내부기관의 광단층촬영이 가능하게 되었다 [7]. 이는 표면만 볼 수 있는 기존 내시경에 비해 표면 속 변화를 볼 수 있어 질환의 조기진단에 도움이 될 수 있다. 광단층영상은 이의 촬영속도에서 비약적인 증대를 보였는데, 초기의 time-domain OCT (TD-OCT)의 1-2 frames/s 의 속도에서 최근 frequency-domain OCT 의 수백 frames/s 까지 가능하게 되었고, 고속을 바탕으로 의학적으로 의미가 있는 넓은 영역을 고해상도로 촬영할 수 있게 되었다 [8].

3. 이광자현미경

이광자현미경은 비선형 형광현상인 이광자 여기 (two-photon excitation)를 바탕으로 하는 3 차원 해상도를 가지는 현미경 기술이다 [10].

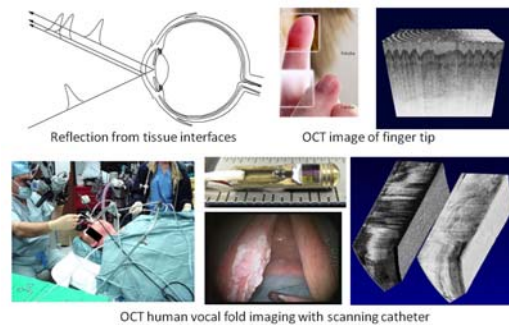


Fig. 1 광단층영상 원리 및 in-vivo human tissue image (skin & vocal fold)

이의 기본원리는 이광자 여기 (two-photon excitation)인데, 비선형 현상으로 여기광의 3 차원 초점에서 형광이 발생하는데 이 초점으로 샘플을 스캔하여 영상을 얻는다. 이광자현미경은 minimal photodamage 와 높은 촬영 깊이를 가져서 in-vivo tissue imaging 에 적합하다. 촬영깊이의 한계는 빛의 산란에 의해 제한되는데, 산란은 여진광과 형광광 둘다에 영향을 미친다. 이광자현미경의 경우에는 3 차원해상도가 이광자여진에 의한 3 차원 형광발생으로 만들어지므로 형광광은 간단히 넓은 detection area 를 가지는 센서로 집속한다. 그러므로 생체조직 내 산란에 의해 형광광이 퍼져도 잘 집속할 수 있어 형광광 산란에 영향을 받지 않고 높은 촬영깊이를 얻을 수 있다 [11]. 이광자현미경은 생체조직에서 세포 거동 관찰에 이 필요한 경우 사용된다. 이의 대표적인 예들이 뇌세포 [12], 면역세포 [13], 그리고 암세포의 angiogenesis 연구[14] 들이다. 외부자극에 대한 뇌세포의 반응에 대한 연구는 뇌기능의 기전 이해를 위해 중요하다.

고해상도를 가지는 현미경기술의 단점은 이의 촬영영역이 작다는 점이다. 촬영속도가 증대된 고속 이광자현미경을 개발 [15, 16] 하여 촬영영역을 확대하고 그리고 생체조직내 동적변화를 관찰하였다. 이의 예로 암조직 내에서의 혈류 흐름 촬영, 그리고 넓은 영역에 대한 촬영을 보여준다 [17].

이광자현미경 기술은 성숙기에 접어들고 주로 생명학 의학 응용분야에서 그 영역을 넓히고 있다. 하지만 이광자현미경의 한계를 극복하려는 노력은 아직 계속되고 있으며 그 성과들로는 촬영깊이의 확대, 더 많은 대비 정보 제공 등이 있다.

4. in-vivo tissue imaging 기술의 발전방향

고해상도 in-vivo tissue imaging 기술은 의학과 생물학에서 이의 중요성이 인식되고 있다. 고속 다기능 광단층영상과 스캐닝 프로브 개발, 고속 다기능 이광자현미경 개발을 통해 더 많은 연구를 진행할 수 있을 것으로 기대한다.

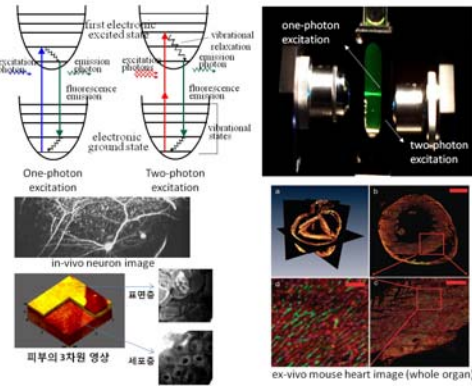


Fig. 2 이광자현미경 원리 및 various tissue images (brain, skin, and heart)

참고문헌

1. J. G. Fujimoto, Nat. Biotechnol. 21, 1361 (2003).
2. W. R. Zipfel, R. M. Williams, et al., Nat. Biotechnol 21, 1369 (2003).
3. B. Cense, N. A. Nassif, et al., Opt. Express 12, 2435 (2004).
4. C. Kerbage, H. Lim, et al., Opt. Express 15, 7117 (2007).
5. J. F. de Boer, and T. E. Milner, J. Biomed. Opt. 7, 359 (2002).
6. B. Vakoc, R. Lanning, et al., Nat. Med. 15, 1219 (2009).
7. G. J. Tearney, M. E. Brezinski, et al., Science 276, 2037 (1997).
8. S. H. Yun, G. J. Tearney, et al., Nat. Med. 12, 1429 (2006).
9. K. H. Kim, B. H. Park, et al., Opt. Express 15, 18130 (2007).
10. W. Denk, J. H. Strickler, et al., Science 248, 73 (1990).
11. P. T. C. So, C. Y. Dong, et al., Annu. Rev. Biomed. Eng. 2, 399 (2000).
12. W. C. Lee, H. Huang, et al., PLoS Biol. 4 e29 (2005).
13. M. Cahalan, I. Parker, et al., Nat. Rev. Immunol. 2, 872 (2002).
14. T. P. Padera, B. R. Stoll, et al., Molecular Imaging 1, 9 (2002).
15. K. H. Kim, C. Buehler, et al., Appl. Opt. 38, 6004 (1999).
16. K. H. Kim, C. Buehler, et al., Opt. Exp. 15, 11658 (2007).
17. T. Ragan, J. D. Sylvan, et al., J. Biomed. Opt. 12, 014015 (2007).