

초상자성 나노 입자의 자기이완 특성에 관한 이론적 연구

장 용 민^{1,2}, 황 문 정²

목적 : 간(liver)과 림프절 특이성 등의 다기능성을 나타내는 미세 초상자성 산화철 입자 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide: USPIO)의 자기이완(magnetic relaxation)에 대한 이론적 모델을 제시하고 이러한 이론적 모델에 근거한 미세 초상자성 산화철 입자의 자기장의 세기에 따른 자기 이완시간의 변화를 컴퓨터 모의 실험을 통해 연구하였다.

대상 및 방법 : 초상자성 산화철 입자를 조영제로 사용하기 위해서는 생체적합성 고분자로 축약(encapsulation)시키게 되고 따라서 확산(diffusion) 및 전자스핀의 fluctuation 에 기인하여 발생하는 자유 물분자와 간접 상호작용인 "outsphere" 기전에 근거하여 자기이완모델을 개발하였다. 또한 초상자성체의 경우 자기 모멘트가 상자성 입자에 비해 최소 수백배에서 최대 수만배까지 더 크므로 일반적으로 상자성 조영제의 "out sphere" 기전에서 가정하는 저자장 근사치를 사용할 수 없고 따라서 본 연구에서는 Brillouin 함수로 표현되는 총자화에 대한 표현을 적용하여 저자장뿐만 아니라 고자장의 경우까지를 모두 포함하는 "out sphere" 기전에 의한 T1 그리고 T2 이완율에 대한 모델을 개발하였다. 이렇게 개발된 자기이완모델을 사용하여 미세 초상자성 산화철 입자의 자기장의 세기에 따른 자기 이완시간의 변화를 symbolic computation tool 인 MathCad(MathCad, USA)를 사용한 컴퓨터 모의 실험을 통해 조사하였다.

결과 : 미세 초상자성 산화철 입자의 T1, T2 자기이완 특성은 먼저, 저자장 영역 (<1.0 Mhz)에서는 이론적 모델의 spectral density function에 들어 있는 두 개의 correlation time 중 τ_{SI} 중(T2의 경우 τ_{S2})이 주된 역할을 하는 것을 알 수 있었고 이는 결과적으로 이러한 나노자성체 입자들이 낮은 자기장하에서는 열적으로 야기된 자기모멘트들의 재배열이 주된 역할을 하는 것으로 해석할 수 있다. 한편 고자장 영역에서는 correlation time 중 τ_a 가 주된 역할을 담당하는데 τ 는 나노 입자의 크기와 연관되어 있으며 고자장에서 입자 크기에 따른 T1 이완율(R1)과 T2 이완율(R2)의 차이는 이러한 입자크기의 차이에 의해 발생하는 것으로 해석할 수 있다. 나노입자에 포함된 철 원자수를 변화시키는 경우 철 원자수가 증가 할수록 R1과 R2 가 증가하는 결과를 나타내었다. 한편 온도변화에 따른 T1, T2 자기이완시간의 변화는 정상체온 근처의 제한적인 온도범위내에서 저자장 영역에서의 아주 작은 변화를 제외하고는 큰 차이를 보이지 않았으나 T1에 비해 T2에서 이러한 변화가 상대적으로 더 작게 나타났다.

결론 : 임상적 다기능성을 나타낼 가능성이 많은 것으로 보고되고 있는 미세 초상자성 산화철 입자의 자기이완에 대한 이론적 모델을 초상자성 나노입자의 물리적 특성에 기초하여 제시하였고 이러한 이론적 모델에 근거한 미세 초상자성 산화철 입자의 자기장의 세기에 따른 자기 이완시간의 변화를 컴퓨터 모의 실험을 통해 조사하였다.

대한자기공명영상학회지 7:39-46(2003)

¹경북대학교 의과대학 진단방사선과학교실

²경북대학교 대학원 의용생체공학과

*본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R01-2000-000-00380-0) 지원으로 수행되었음.

접 수 : 2002년 8월 24일, 채 택 : 2003년 4월 29일

통신저자 : 장용민, (700-412) 대구광역시 중구 삼덕동 50, 경북대학교병원 진단방사선과

Tel. (053) 420-5471 Fax. (053) 422-2677

서론

초상자성 나노입자를 이용한 자기공명조영제는 산화철 입자의 평균 크기를 200 nm 이하로 하여 상자성 물질에 비해 상대적으로 큰 자화율을 나타내도록 함으로써 강한 T2 효과를 이용한 조영제로 사용되고 있다 [1-3]. 최근 이러한 초상자성체의 입자크기를 50 nm이하까지 제작할수 있는 나노기술의 발전에 따라 기존의 초상자성 산화철 조영제에 비해 T2효과를 유지하면서도 T1효과가 증가한 미세 초상자성 산화철(ultrasmall superparamagnetic iron oxide: USPIO) 조영제에 대한 연구가 활발히 진행 중이다 [4-7]. 특히 미세 초상자성 산화철 조영제의 경우 T1효과를 이용한 자기공명혈관조영제로서의 가능성이 제시되고 있고 또한 간특이성뿐만 아니라 림프절에도 특이성을 나타내는 등 다기능성을 지니고 있어 차세대 자기공명조영제로서 기대를 모으고 있다. 이러한 미세 초상자성 산화철 입자를 자기공명조영제로 사용하기 위해서는 이러한 산화철 입자가 어떻게 물분자의 수소원자에 대한 자기이완시간(T1 혹은 T2) 감소를 가지고 오는지에 대한 이론적 모델이 제시되어야 하고 특히 자기공명조영제에 의한 수소 원자의 자기이완시간의 감소는 가해진 자기장의 세기, 즉 공명주파수의 함수이므로 매우 낮은 자장에서부터 높은 자장에 이르기까지 넓은 자기장의 범위에 걸쳐 자기 이완시간의 변화를 조사하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 먼저 미세 초상자성 산화철 입자에 의한 자기이완시간의 감소에 대한 이론적 모델을 제시하고 이를 이용하여 자기장의 세기에 따른 자기 이완시간의 변화를 살펴보기 위해 nuclear magnetic resonance dispersion(NMRD) profile에 대한 컴퓨터 모의 실험을 수행하였다.

대상 및 방법

가. 초상자성 산화철 조영제의 기전에 관한 이론 개발

상자성(paramagnetism) 혹은 초상자성(superparamagnetism) 물질은 짝짓지 못한 전자(unpaired electron)를 가지고 있는데 이러한 전자의 자기모멘트의 세기는 양성자의 약 700배의 세기를 가지며 이러한 전자가 무작위적으로 회전하는 경우 주변 양성자들에게 시간에 따라 무작위적으로 변화하는 자기장(fluctuating magnetic field)을 야기시키게 된다. 이렇게 야기된 fluctuating field는 양성자의 자기모멘트와 상호작용하는데 이를 전자-핵 쌍극자(electron-nuclear dipole) 상호작용이라 한다. 이러한 전자-핵 쌍극자 상호작용의 결과로 양성자의 스핀 이완시간이 감소하게되며 그 효과는 상자성(혹은 초상자성) 물질이 얼마나 많은 짝짓지 못한 전자를 가지고 있는냐에 비례한다. 일 예로 상자성 원소인 gadolinium(Gd)의 경우 7개의 짝짓지 못한 전자를 가지고 있어서 매우 효과적인 MR 조영제의 재료로 사용될 수 있다. 한편 T2 스핀 이완시간의 감소는 역시 전자의 무작위 운동에 의해 생성된 fluctuation field가

양성자의 국소 자기장을 교란시켜 양성자들로 하여금 더 빨리 탈위상(dephasing) 하게함으로서 이루어진다.

상자성 혹은 초상자성 물질을 투여한 경우 얼마만큼 이완시간이 감소하는지 여부는 흔히 단위 농도(mM)당의 이완율(relaxivity)이라는 양을 사용하여 표시하는데 T1 그리고 T2 이완율(R1, R2)은 다음과 같이 표현된다 [8-9].

$$R1 = 1/T1(\text{observed}) = 1/T1(\text{intrinsic}) + 1/T1(\text{superparamagnetic}) \quad (1)$$

$$R2 = 1/T2(\text{observed}) = 1/T2(\text{intrinsic}) + 1/T2(\text{superparamagnetic}) \quad (2)$$

여기서 T1(intrinsic)은 조영제를 투여하기 이전의 수용액 고유의 T1이고 T1(superparamagnetic)은 초상자성 산화철 입자를 투여한 결과 초상자성 입자에 의한 기여도이며 T1(observed)는 결과적으로 측정된 T1이다. 한편 초상자성 물질에 의한 T2의 변화도 이와 유사하게 표현된다. 한편 초상자성 조영제에 의한 기여도를 나타내는 T1(superparamagnetic)은 다시 "inner sphere" 기여도와 "out sphere" 기여도로 분리된다.

$$1/T1(\text{superparamagnetic}) = 1/T1(\text{inner sphere}) + 1/T1(\text{out sphere}) \quad (3)$$

일반적으로 inner sphere 기여도는 자유 물분자(free water)들이 조영제의 표면에 붙어있는 구속 물분자(bound water)와 빠르게 화학적 교환(chemical exchange)이 이루어짐으로서 전체 물분자의 자기이완시간의 감소를 일으키는 경우를 나타내며, out sphere 기여도는 초상자성 입자의 무작위 운동에 의해 생성된 fluctuation field가 물분자의 양성자의 위치에서의 국소 자기장을 교란시켜 양성자들로 하여금 자기이완시간의 감소를 가져오게 하는 것을 의미한다. 일반적으로 현재 상용화 되어 있는 상자성 조영제의 경우 inner sphere 기여도가 전체의 약 70%를 out sphere 기여도가 30%를 차지하므로 inner sphere 기여도가 가장 중요한 MR 조영제의 기전이 된다.

한편 초상자성 산화철 입자의 경우 생체적합성 고분자로 coating 처리되기 때문에 상자성 조영제의 기전과는 달리 "inner sphere" 기전은 존재하지 않는다. 따라서 초상자성 산화철 조영제의 T1 그리고 T2 이완성은 전적으로 "out sphere" 기여도에 의해 발생하게 된다. 이러한 초상자성 산화철 조영제에 의한 out sphere 기여도는 확산(diffusion) 및 전자스핀의 fluctuation 에 기인하여 발생하는데 일반적으로 아래의 식과 같이 표현된다.

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_{\text{outsphere}} = \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A [M]}{aD} [3j(\omega_i) + 7j(\omega_s)] \quad (4)$$

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)_{\text{outsphere}} = \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A [M]}{aD} [1.5j(\omega_i) + 6.5j(\omega_s) + 2j_i(0)] \quad (5)$$

$$j(\omega) = \text{Re} \left[\frac{1 + 1/4(i\omega\tau + \tau/\tau_s)^{1/2}}{1 + (i\omega\tau + \tau/\tau_s)^{1/2} + 4/9(i\omega\tau + \tau/\tau_s) + 1/9(i\omega\tau + \tau/\tau_s)^{3/2}} \right] \quad (6)$$

$$\tau = 3 \tau_D = a^2/D \quad (7)$$

여기서 a 는 자유 물분자의 양성자가 상자성 이온에 가장 근접할 수 있는 거리이며 N_A 는 아보가도르 수 그리고 D 는 자유 물분자와 조영제의 확산계수를 나타낸다. $[M]$ 은 몰수(Molarity)를 나타내고 spectral density function $i(\omega)$ 에 나타나는 correlation time중 τ 는 용질(solute)과 용매(solvent)사이의 상대적인 확산에 의한 solute-solvent magnetic dipolar interaction에서의 fluctuation의 time scale이며 $\tau_{s1, s2}$ 는 자기 모멘트 μ 의 longitudinal 그리고 transverse 성분의 lifetime을 나타낸다.

한편 초상자성 산화철 입자의 "out sphere" 기전에 대한 모델을 개발하기 위해서는 초상자성 산화철 입자의 경우 자기적 성질이 상자성 입자에 비해 매우 크다는 사실을 고려해야 한다. 상자성 조영제의 "out sphere" 기전은 저자장 가정하에 얻어진 것으로 기본적으로 열적 에너지가 자기적 에너지에 비해 매우 크다는 가정을 전제로 하고 있다. 이러한 전제는 상자성 입자의 경우에는 성립하지만 자기 모멘트가 상자성 입자에 비해 최소 수백배에서 최대 수만배까지 더 큰 초상자성 나노입자에서는 이러한 저자장 가정이 정당화 될 수 없고 따라서 아래의 Brillouin 함수로 표현되는 총자화에 대한 표현을 적용하여야만 한다.

$$M_{SPM}(x_{SPM}) = \left(\frac{2S+1}{2S}\right) \coth \left[\left(\frac{2S+1}{2S}\right) x_{SPM} \right] - \left(\frac{1}{2S}\right) \coth \left[\frac{x_{SPM}}{2S} \right] \quad (8)$$

여기서 $x_{SPM} = gS \mu_{SPM} B/kT$ 이고 S 는 초상자성 입자의 스핀 수이다. SPM은 초상자성(superparamagnetism)을 의미하며 g 는 전자의 g -value를 k 는 볼츠만 상수이다. 그리고 B 는 자기장의 세기를 나타낸다.

따라서 저자장뿐만 아니라 고자장의 경우까지를 모두 포함하는 "out sphere" 기전에 의한 T1 그리고 T2 이완율은 다음과 같이 표현된다.

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{32\pi}{405}\right) \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 \frac{N_A}{1000} \left(\frac{[M]}{rD}\right) [10.5 \langle |S_{\pm}|^2 \rangle j_2(\omega_s) + 9 \langle |S_z|^2 \rangle j_1(\omega_i)] \quad (9)$$

$$\frac{1}{T_2} = \left(\frac{32\pi}{405}\right) \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 \frac{N_A}{1000} \left(\frac{[M]}{rD}\right) [9.75 \langle |S_{\pm}|^2 \rangle j_2(\omega_s) + 3 \langle |S_z|^2 \rangle [1.5 j_1(\omega_i) + 2 j_i(0)]] \quad (10)$$

먼저 S_z 는 시간에 대한 평균값이 0인 항 (s_z)과 시간에 무관한 항, 즉 외부 자기장에 의해 유발된 초상자성 나노입자의 자화(magnetization)에 해당하는 Curie term(S_C)으로 나눌 수 있고 이를 다시 쓰면 아래와 같다.

$$S_z = s_z + S_C \Rightarrow \langle S_z \rangle = \langle S_C \rangle \quad (11)$$

또한 s_z 의 시간에 대한 평균값이 0이므로 다음의 관계식이 성립한다.

$$\langle |S_z|^2 \rangle = \langle |s_z|^2 \rangle + \langle |S_C|^2 \rangle \quad (12)$$

결과적으로 S_z 는 외부 자기장 B_0 가 증가함에 따라 saturation 될때까지 증가하는 시간에 무관한 항인 S_C 와 이러한 S_C 를 중심으로 fluctuation 하는 s_z 항으로 나눌 수 있다. 여기서 S_C 와 외부 자기장(B_0)의 관계는 Brillouin 함수에 의해 주어진다.

$$S_C = S B_{SPM}(x_{SPM}) \quad (13)$$

따라서 $\langle |S_z|^2 \rangle = \langle |s_z|^2 \rangle + \langle |S_C|^2 \rangle$ 항과 spectral density function $j_i(\omega)$ 항을 계산하면 아래와 같다.

$$9 \langle |S_z|^2 \rangle j_1(\omega_i) = S(S+1) \{3[(1+a)B_s^2(x) j_1(\omega_i, \tau, \tau_{s1} \rightarrow \infty) + (1-B_s^2(x) j_1(\omega_i, \tau, \tau_{s1}))]\} \quad (14)$$

남아 있는 또다른 항 $\langle |S_{\pm}|^2 \rangle$ 의 계산도 $\langle |S_z|^2 \rangle$ 의 계산과 유사한 방법으로 구할 수 있고 아래와 같은 표현식으로 주어진다.

$$10.5 \langle |S_{\pm}|^2 \rangle j_2(\omega_s) = S(S+1) (2/3) [1 - (aB_s^2(x)/2)] j_2(\omega_s, \tau, \tau_{s2}) \quad (15)$$

한편 초상자성 나노입자의 T2 이완성의 표현식에 들어있는 $\langle |S_{\pm}|^2 \rangle$ 와 $\langle |S_z|^2 \rangle$ 도 동일한 방법으로 계산하면 결과적으로 모든 자기장의 세기에 관계없이 적용할 수 있는 초상자성 나노입자 조영제의 "out sphere" 기전에 의한 T1 그리고 T2 이완율은 다음과 같이 표현된다.

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{32\pi}{405}\right) \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A}{1000} \left(\frac{[M]}{rD}\right) [7(1-(aB_s^2(x)/2)) j_2(\omega_s, \tau, \tau_{s2}) + 3\{(1+a)B_s^2(x) j_1(\omega, \tau, \tau_{s1} \rightarrow \infty) + (1-B_s^2(x) j_1(\omega, \tau, \tau_{s1}))\} \quad (16)$$

$$\frac{1}{T_2} = \left(\frac{32\pi}{405}\right) \gamma_i^2 \gamma_s^2 \hbar^2 S(S+1) \frac{N_A}{1000} \left(\frac{[M]}{rD}\right) [6.5(1-(aB_s^2(x)/2)) j_2(\omega_s, \tau, \tau_{s2}) + 1.5\{(1+a)B_s^2(x) j_1(\omega, \tau, \tau_{s1} \rightarrow \infty) + (1-B_s^2(x) j_1(\omega, \tau, \tau_{s1}))\} 2\{(1+aB_s^2(x) j_1(0))\} \quad (17)$$

여기서 spectral density function 과 는 다음과 같이 주어진다.

$$j_1(\omega, \tau, \tau_{s1}) = \text{Re} \left(\frac{1 + 1/4(i\omega\tau + \tau/\tau_{s1})^{1/2}}{1 + (1/4)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s1})^{1/2} + (4/9)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s1}) + (1/9)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s1})^{3/2}} \right) \quad (18)$$

$$j_2(\omega, \tau, \tau_{s2}) = \text{Re} \left(\frac{1 + 1/4(i\omega\tau + \tau/\tau_{s2})^{1/2}}{1 + (1/4)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s2})^{1/2} + (4/9)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s2}) + (1/9)(i\omega\tau + \tau/\tau_{s2})^{3/2}} \right) \quad (19)$$

나. NMRD Profile 모의 실험

자기공명조영제에 의한 수소 원자의 자기이완시간(T1 혹은 T2)의 감소는 가해진 자기장의 세기, 즉 공명주파수의 함수이므로 연속적인 다른 공명주파수에서 공명 현상을 일으켜 자기이완시간의 변화를 관찰하는 기법을 nuclear magnetic resonance dispersion(NMRD) profile이라 한다. 본 단계에서는 이러한 NMRD profile을 초상자성 나노입자 조영제의 out sphere 기전에 기초하여 수치적으로 simulation 하는 프로그램을 개발하였다. 이러한 NMRD simulation은 PC (CPU = 800 Mhz, memory = 128 MB) 환경 하에서

symbolic computation tool인 MathCad(MathCad, U.S.A.)를 사용하여 구현하였다.

결 과

가. 초상자성 나노입자의 크기에 따른 T1 및 T2 NMRD Profile

초상자성 나노입자내에 포함된 철(Fe) 원자수는 동일하고 입자 크기가 바뀌는 경우에 입자 크기가 자유 물분자의 자기이완 감소에 미치는 영향을 조사하기 위한 입자크기(10 nm, 15 nm, 20 nm, 30 nm)에 따른 T1, T2 NMRD 모의 실험 결과는 그림 1(a)-(b)와 같다. 입자크기에 따른 모의 실험은 초상자성 나노입자를 코팅 하는 생체고분자의 두께가 변한다든지 하는 경우 전체 조영제의 크기가 달라질 수 있다는 점을 고려하였다. 이러한 NMRD profile의 특성은 먼저 T1과 T2 모두에서 입자 크기가 작을수록 자기이완 감소가 현저해진다는 점을 볼 수 있다. 그리고 NMRD profile에서 나노입자의 T1과 T2 에 미치는 효과를 비교하면 T2보다는 T1 효과가 상대적으로 더 크다는 사실을 알 수 있는데 이는 초상자성 나노입자 조영제가 T1 blood pool 조영제로 사용 가능하다는 외국 연구진의 결과와 일치한다. T1, T2 NMRD profile을 양성자 Larmor 주파수로 표시된 자기장의 세기별 핵자기공명 자기이완 특성을 좀더 자세히 분석하면 먼저, 저자장(low field) 영역 (< 1.0 Mhz)에서는 앞서의 이론적 모델의 spectral density function에 들어 있는 두 개의 correlation time 중 τ_{s1} (T2의 경우 τ_{s2})이 주된 역할을 하는 것을 알 수 있는데 이는 결과적으로 이러한 나노자성체 입자들이 낮은 자기장하에서는 입자들의 열적으로 야기된 자기모멘트들의 재배열이 주된 역할을 하는 것으로 해석할 수 있다. 한편 고자장(high field) 영역에서는 correlation time 중 τ 가 주된 역할을 담당하는데 τ 는 나노 입자의 입자크기와 연관되어 있으므로 고자장에서 입자 크기에 따른 R1과 R2(즉, T1과 T2

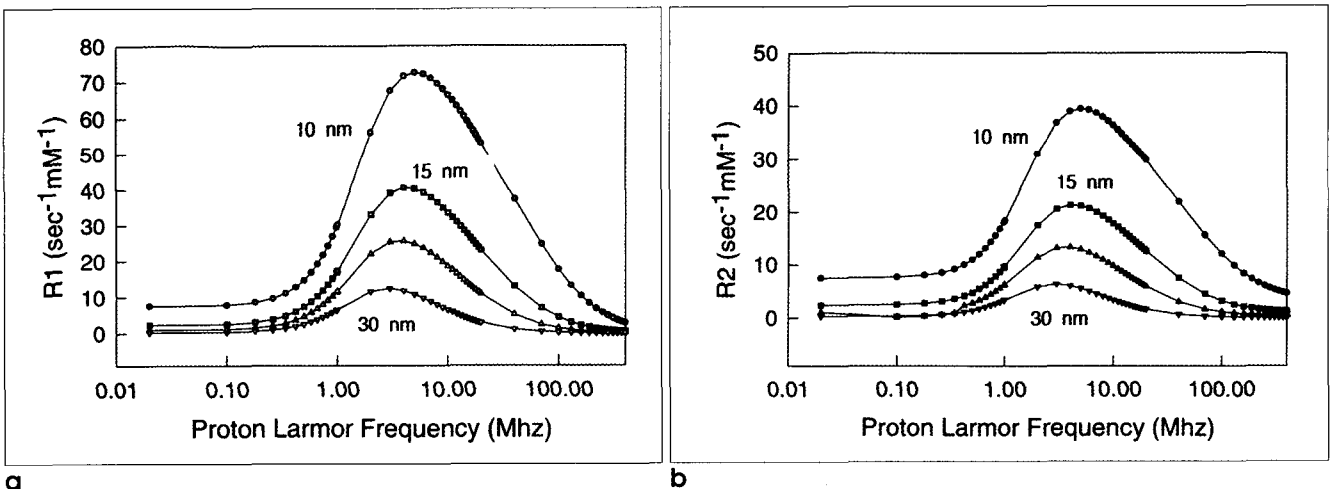


Fig. 1. a, b. The NMRD simulation demonstrating the effects of nano-particle size on proton magnetic relaxivities, R1 (= 1/T1) and R2 (= 1/T2) based on the theoretical model for superparamagnetic nano particles.

자기이완감소효과)의 차이는 이러한 입자크기의 차이에 의해 발생하는 것으로 해석할 수 있다. 마지막으로 T1, T2 NMRD profile 모두에서 T1과 T2 자기이완감소효과는 1 Mhz에서 100 Mhz 사이에 최대가 되었다가 자기장의 세기가 더 커지면 다시 감소하여 저자장에서의 R1과 R2 값과 비슷한 정도로 떨어지는 것을 볼 수 있는데 이는 spectral density function에서 양성자 Larmor 주파수 ω 가 상대적으로 correlation time scale(τ)보다 지나치게 커지게 되면 오히려 T1과 T2 자기이완 시간을 감소시키는 효과가 떨어짐을 의미한다.

나. 초상자성 나노 입자내에 포함된 철(Fe) 원자수에 따른 T1 및 T2 NMRD Profile

그림 2는 초상자성 나노입자 조영제의 크기는 일정하게 고정 한 상태(나노입자 크기 = 20 nm)에서 나노입자내에 포함된 철

원자수에 따른 T1 및 T2 NMR 자기이완 특성에 관한 NMRD 모의 실험 결과를 나타내고 있다. 나노입자에 포함된 철 원자수를 500, 1000, 3000, 5000, 7000 원자로 변화시키며 시행한 NMRD profile은 먼저 철 원자수가 증가 할수록 R1과 R2 가 증가함을 볼 수 있는데 이는 철 원자수가 증가하면 총자화가 증가함에 따른 것으로 해석된다. 나노입자내에 포함된 철 원자수가 변하는 경우 또다른 NMR 자기이완 특성들로는 (1) 최대 R1과 R2에 해당하는 자기장의 세기가 변한다는 점인데 R1과 R2 모두에서 철 원자수가 감소할수록 최대 R1과 R2를 갖는 자기장의 세기가 증가함을 볼 수 있고 (2) R1과 R2는 최대값을 지나서 감소하기 시작하여 50-60 Mhz 이상의 자기장에서는 철 원자수에 관계없이 모두 유사한 R1과 R2 값을 가짐을 알 수 있다.

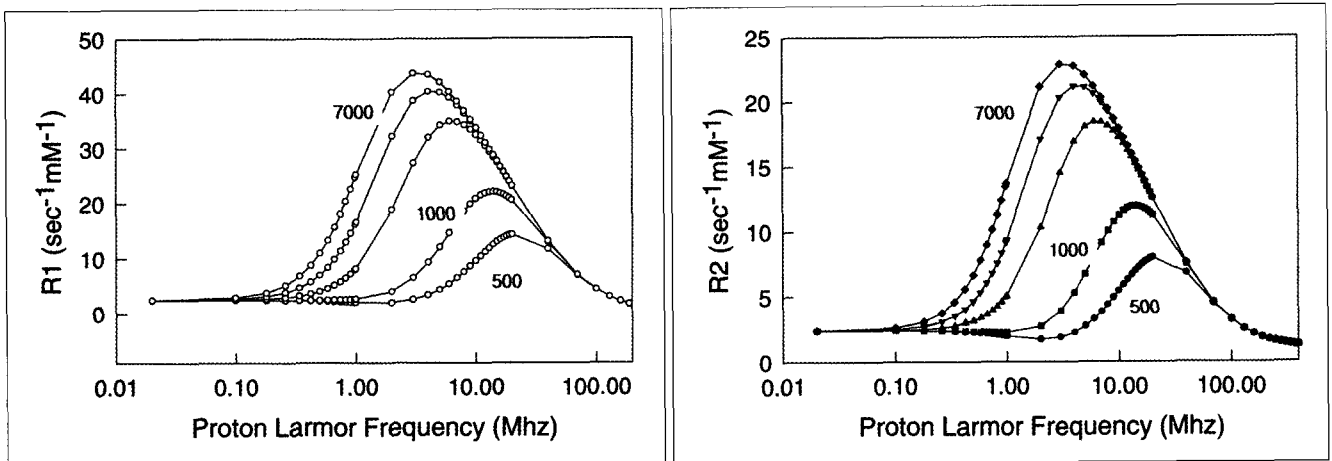


Fig. 2. a, b. The NMRD simulation of the effects of the number of Fe atoms on proton magnetic relaxations, R1 (= 1/T1) and R2 (= 1/T2) based on the theoretical model for superparamagnetic nano particles.

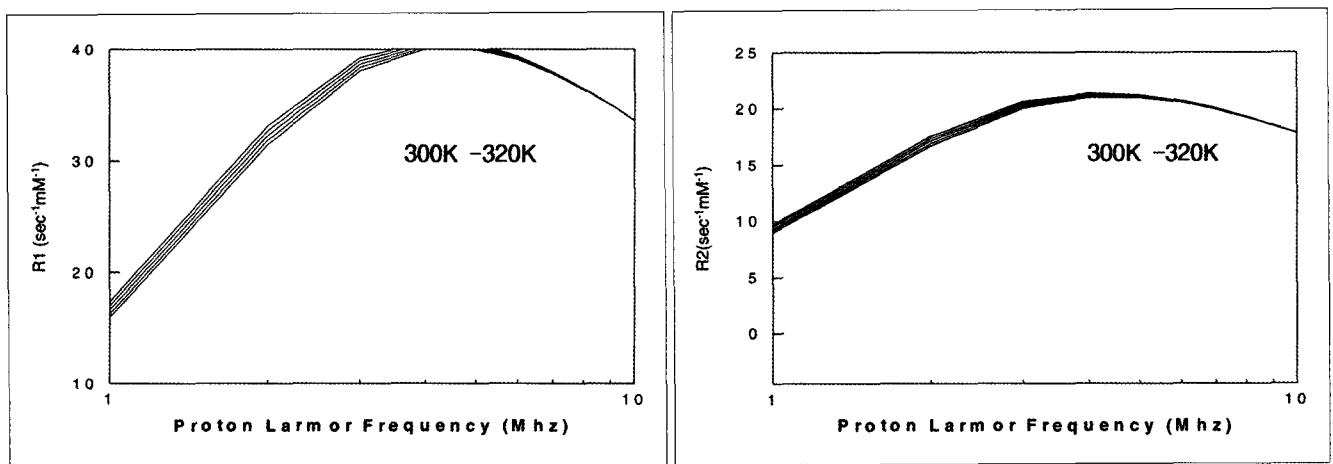


Fig. 3. a, b. The NMRD simulation of the effects of temperature on proton magnetic relaxations, R1 (= 1/T1) and R2 (= 1/T2) based on the theoretical model for superparamagnetic nano particles.

다. 초상자성 나노 입자의 온도 변화에 따른 T1 및 T2 NMRD Profile

초상자성 나노입자의 총자화(total magnetization)뿐만 아니라 나노입자에 의한 물분자의 T1 및 T2 역시 온도에 따라 변화하므로 이러한 온도변화에 따른 R1 및 R2의 변화를 그림 3(a)-(b)에 나타내었다. 이때 온도의 영역은 초상자성 나노입자의 경우 인체에 적용하여야 하므로 온도 범위를 정상 체온(37°C=310 K)을 포함하는 300-320 K 영역만을 대상으로 하였다. 온도변화에 따른 R1 및 R2의 변화는 정상체온 근처의 제한적인 온도범위내에서 저자장 영역에서의 아주 작은 변화를 제외하고는 큰 차이를 보이지 않았으며 R1에 비해 R2에서 이러한 변화는 상대적으로 더 작은 결과를 나타내었다. 저자장 영역에서 온도에 따른 변화를 보이는 것은 열적 에너지에 비해 상대적으로 자기에너지가 더 작음으로 인해 발생하는 것으로 해석된다.

고 찰

초상자성체란 외부 자기장이 가해지지 않은 상태에서는 열적 운동에 의해 자화가 사라지는 반면 외부 자기장이 가해진 경우 유도되는 자화의 정도가 상자성체에 비해 매우 큰 물질로 임계 자장에서 강자성체와 유사하게 자기포화(magnetic saturation)현상을 나타낸다. 현재 알려진바로는 자연중에 존재하는 초상자성 물질은 없고 일반적으로 강자성체(ferromagnet)가 단자구(single domain) 정도의 크기로 작아지는 경우 초상자성체로 상전이(phase transition)하는 것으로 알려져 있다. 이러한 단자구의 크기는 물질에 따라 차이가 있지만 대략적으로 수 나노미터에서 수백 나노미터 정도의 지름을 갖는 것으로 보고되고 있다. 산화철의 경우가 대표적인 예로 덩치(bulk) 물질로 존재하는 경우 강자성을 나타내다가 100 nm 정도의 크기로 잘게 부수는 경우 각각의 산화철 나노입자는 초상자성을 나타내게 된다. 이러한 초상자성 나노입자는 유도되는 자화의 정도가 상자성체에 비해 매우 크기 때문에 상자성 조영제의 경우에는 매우 비효율적인 outsphere 기전에 의해서도 주변 물분자의 국소 자기장(local field)을 무작위적으로 교란시킬 수 있어 매우 효과적으로 T2 자기이완을 유발시킬 수 있고 따라서 T2 조영제로 사용가능하다. 그러나 그림 1에서와 같이 산화철 나노입자의 크기가 더 작아져서 50 nm 이하의 미세나노입자가 되는 경우 나노입자 단자구내에 포함된 철(Fe) 원자수가 감소함으로써 유도되는 자화의 정도가 상자성체에 근접하게 되고 따라서 outsphere 기전에 의한 T1 자기이완 효과도 동시에 일어나기 때문에 T1 조영제로 사용이 가능하게 된다.

그러나 이러한 초상자성 나노입자들은 화학적 결합, 조영제의 응집에 의한 점도와 면역 그리고 리소자임같은 효소작용의 금지 등 생체내 독성을 유발할 수 있으므로 그 자체로는 사용할 수 없고 자기공명조영제로 사용하기 위하여는 적은 독성, 높은 효율, 조직특이성에서의 분산력, 좋은 용해성(또는 분포)과 생리

학적인 유체에서의 안정성등을 고려하여 생체적합성 고분자로 코팅하여야 한다. 현재 나노자성체의 코팅물질로는 Polysaccharide계열인 dextran이 많이 사용되고 있는데 D-글루코오스의 중합체인 dextran은 용제(물)에 대해서 높은 친화력 및 높은 물리화학적 안정성을 나타내는 생체적합성 고분자로 특히 나노자성체의 표면에 강한 결합력을 가지는 것으로 보고되고 있다 [10]. 초상자성 나노입자를 이러한 바이오 폴리머로 표면 코팅하는 경우 전체 나노입자 조영제의 크기가 증가하게 되고 이는 outsphere 기전의 파라미터들인 나노입자의 확산계수 등에 영향을 주어 자기이완 정도에 변화를 유발할 수 있다. 본 연구의 결과에 따르면 같은 크기의 나노자성체에서는 전체 조영제의 크기가 작을수록 자기이완 정도가 커짐을 알 수 있었고 따라서 바이오 폴리머에 의한 표면코팅 두께가 가능한 얇을수록 유리함을 알 수 있다. 바이오 폴리머로 나노자성체를 표면 코팅하는 경우 고려해야 하는 또 다른 요소로는 표면코팅 물질이 나노자성체의 자화에 미치는 영향이다. 현재 사용되는 Polysaccharide 계열의 바이오 폴리머들이 전도성 고분자는 아니지만 이러한 바이오 폴리머들에 의한 자기적 차폐(magnetic shielding)효과가 어느 정도인지에 대한 연구결과가 아직까지 보고된 바가 없다. 바이오 폴리머들에 의한 자기적 차폐는 결과적으로 물분자들의 자기이완에 영향을 미치는 fluctuation field의 소스인 나노자성체의 자화를 어느 정도 차폐하는가 하는 문제이므로 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

초상자성 미세나노입자를 이용한 MR 조영제는 임상적으로 다기능성을 가지는 것으로 보고되고 있다 [11-15]. 초상자성 산화철 입자가 간특이성을 갖는 것처럼 좀 더 입자크기가 작은 초상자성 미세나노입자 역시 간특이성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 따라서 초상자성 미세나노입자 역시 간특이성 T2 조영제로 사용이 가능하다. 그러나 미세나노입자의 경우 혈액내 반감기가 훨씬 큰 관계로 입자크기가 큰 초상자성 산화철 입자에 비해 간세포(Kuffer cell)에 축적되는 시간이 느린 특성을 나타낸다. 초상자성 산화철 입자와는 달리 초상자성 미세나노입자의 경우 혈액내 반감기가 길고 T1효과가 증가하여 혈관조영술에도 응용이 가능하다. 즉 Gd-DTPA와 같은 기존의 상자성 조영제의 경우 세포외 조영제로서 급속주사후 세포외 공간으로 급속히 확산이 일어남으로서 급속영상기법을 이용하여 동맥기(arterial phase)의 영상을 획득한 후에는 조직의 조영증강도 같이 일어남으로서 결과적으로 혈관조영영상의 영상대조도가 떨어지는 단점이 있고 또한 1차 순환후에는 충분한 조영제의 농도를 유지할 수 없기 때문에 1차 순환내에 동맥기와 정맥기(venous phase) 그리고 지연기(delayed phase)의 영상을 획득하여야 하는 한계가 있어 왔다. 그리고 충분한 영상대조도를 얻기 위해서는 일반 주입량의 두배 내지 세배의 용량을 사용하는 것이 보편화 되어 있다. 한편 초상자성 미세나노입자의 경우 입자의 크기가 50 nm 이하일지라도 기존의 상자성 조영제의 분자량(< 1000 dalton)보다는 매우 큰 10,000 dalton 이상

의 분자량을 가지고 있고 따라서 저분량의 기존의 조영제와는 달리 거대분자(macromolecule) 조영제로 분류된다. 이러한 거대분자 조영제는 사지혈관의 혈관벽을 투과하지 못하기 때문에 "blood pool" 효과를 가지게 되고 따라서 혈액내 반감기가 훨씬 큰 특성을 나타내게 된다. 혈관내에 오랜 시간 잔류하는 "blood pool" 효과를 이용하는 경우 기존의 세포외 조영제를 사용하는 경우에 비해 상대적으로 사용하는 펄스시퀀스의 제약을 덜 받게 되고 또한 조영제의 재투여 없이 반복 촬영이 가능한 장점이 있다. 초상자성 미세나노입자를 혈관조영제로 사용하는 경우의 또 다른 장점으로는 기존의 상자성 조영제에 비해 촬영에 필요한 용량이 작다는 점인데 그 이유는 초상자성 미세나노입자의 경우 저용량을 사용하더라도 고용량을 사용한 상자성 조영제와 비슷한 T1시간의 단축을 야기할 수 있기 때문이다. 기존의 상자성 조영제 및 초상자성 산화철 입자에서는 볼 수 없는 초상자성 미세나노입자 조영제의 또다른 특성은 림프절 특이성을 갖는다는 점인데 초상자성 미세나노입자의 경우 정상 림프절에는 흡수되지만 암세포에는 흡수되지 않으므로 크기를 기준으로 하는 경우 정상조직으로 보이는 림프절의 감별에도 매우 유용한 것으로 보고되고 있고 현재 개발중인 조영제중 초상자성 미세나노입자 조영제만이 유일하게 림프절 특이성을 나타내는 것으로 보고되고 있어 향후 이의 임상적 의의에 대한 연구가 기대를 모으고 있다.

결론적으로 본 연구에서는 현재 다기능성을 나타내는 초상자성 미세나노입자의 T1 및 T2 자기이완시간의 감소에 대한 이론적 모델을 제시하였고 이를 이용하여 nuclear magnetic resonance dispersion(NMRD) profile에 대한 컴퓨터 모의 실험을 수행함으로써 자기장의 세기에 따른 초상자성 미세나노입자의 자기 이완시간의 변화에 관한 연구를 수행하였다.

참 고 문 헌

1. Weissleder R, Stark DD, Engelstad B, et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 1989;152:167-173
2. Weissleder R. Target-specific superparamagnetic MR contrast

- agents. *Magn Reson Med* 1991;22:209-212
3. Magin RL, Bacic G, Niesman MR, et al. Dextran magnetites as a liver contrast agent. *Magn Reson Med* 1991;20:1-16
4. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1990;175:489-493
5. Knopp MV, Teng-Kobligk H, Floemer F, et al. Contrast Agents for MRA: Future Directions. *JMRI* 1999;10:314-316
6. Stillman AE, Wilke N, Li D, Haacke M, McLachlan S. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:51-55
7. Karl Turetschek, Timothy P. L. Roberts, et al. Tumor microvascular characterization using ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (USPIO) in an experimental breast cancer model. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(6):882-8
8. Lauffer, R.B. Paramagnetic Metal Complexes as Water Protons Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design. *Chem. Rev.* 87:901(1987)
9. Chang Y. The effects of rotational correlation time of paramagnetic contrast agents on relaxation enhancement: Partial binding to macromolecules. *JKSMRM* 1999;3:159-166
10. Jung CW. Surface properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents. *Magn Reson Imaging* 1995;13:675-691
11. Tiefenauer LX, Tschirky A, Kuhne G, Andres RY. In vivo evaluation of magnetite nanoparticles for use as a tumor contrast agent in MRI. *Magn Reson Imaging* 1996;14:391-402
12. Vogl TJ, Hammersting R, Schwarz W. et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996;198:881-887
13. Mahfouz AE, Hamm B. Contrast agents. *MRI Clin North Am* 1997;5:223-240
14. Taupitz M, Wagner S, Hamm B, et al. Interstitial MR lymphography with iron oxide particles: results in tumor-free and VX2 tumor-bearing rabbits. *Am J Roentgenol* 1993;161:193-200
15. Guimaraes R, Clement O, Bittoun J, Carnot F, Frija G. MR lymphography with superparamagnetic iron nanoparticles in rats: pathologic basis for contrast enhancement. *Am J Roentgenol* 1994;162:201-207

The Development of Theoretical Model for Relaxation Mechanism of Superparamagnetic Nano Particles

Yongmin Chang^{1,2}, Moon-Jung Hwang²

¹Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Kyungpook National University and Hospital

²Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University

Purpose : To develop a theoretical model for magnetic relaxation behavior of the superparamagnetic nano-particle agent, which demonstrates multi-functionality such as liver- and lymph node-specificity. Based on the developed model, the computer simulation was performed to clarify the relationship between relaxation time and the applied magnetic field strength.

Materials and Methods : The ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) was encapsulated with biocompatible polymer, to develop a relaxation model based on outsphere mechanism, which was resulting from diffusion and/or electron spin fluctuation. In addition, Brillouin function was introduced to describe the full magnetization by considering the fact that the low-field approximation, which was adapted in paramagnetic case, is no longer valid. The developed model describes therefore the T1 and T2 relaxation behavior of superparamagnetic iron oxide both in low-field and in high-field. Based on our model, the computer simulation was performed to test the relaxation behavior of superparamagnetic contrast agent over various magnetic fields using MathCad (MathCad, U.S.A.), a symbolic computation software.

Results : For T1 and T2 magnetic relaxation characteristics of ultrasmall superparamagnetic iron oxide, the theoretical model showed that at low field (< 1.0 Mhz), τ_{s1} (τ_{s2} in case of T2), which is a correlation time in spectral density function, plays a major role. This suggests that realignment of nano-magnetic particles is most important at low magnetic field. On the other hand, at high field, τ , which is another correlation time in spectral density function, plays a major role. Since τ is closely related to particle size, this suggests that the difference in R1 and R2 over particle sizes, at high field, is resulting not from the realignment of particles but from the particle size itself. Within normal body temperature region, the temperature dependence of T1 and T2 relaxation time showed that there is no change in T1 and T2 relaxation times at high field. Especially, T1 showed less temperature dependence compared to T2.

Conclusion : We developed a theoretical model for magnetic relaxation behavior of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO), which was reported to show clinical multi-functionality by utilizing physical properties of nano-magnetic particle. In addition, based on the developed model, the computer simulation was performed to investigate the relationship between relaxation time of USPIO and the applied magnetic field strength.

Index words : Superparamagnetism
Iron Oxide
Relaxation
Contrast Agent

Address reprint requests to : Yongmin Chang, Ph.D., Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Kyungpook National University and Hospital, 50 Samduk-dong, Taegu 700-412, Korea.
Tel. 82-53-420-5471 Fax. 82-53-422-2677