

광역학치료용 고분자화 광응답제의 개발 및 최신동향

배병찬 · 나 건

1. 서론

빛이 인류의 질병 치료에 이용되기 시작한 때는 약 BC 1400년경으로 이집트나 중국에서 건선이나 백반증의 치료에 사용하였던 것이 그 기원이라 할 수 있다. 현대적 개념의 광역학 치료(photodynamic therapy)는 1900년대 빛에 의해 세포를 사멸할 수 있는 일항(singlet) 상태의 산소 분자를 생성할 수 있는 광응답제가 보고되면서부터이다. 이후 꾸준히 연구되어 1990년대에 피부암을 치료하는 기술로 캐나다의 FDA에서 승인을 받았고, 이후 미국, 일본, 유럽 등 주요국으로부터 치료 승인을 받았다. 현재는 그 적용증이 암뿐만 아니라 여드름을 비롯한 피부질환의 치료법으로도 각광받고 있다. 광역학치료의 원리는 광응답제가 특정 파장의 빛을 흡수하면 조직 내에서 singlet oxygen, oxygen radical 과 같은 활성산소류를 발생시키고(그림 1), 이들이 화학적 반응성이 강하므로 주변의 여러 세포 구성조직을 이루는 분자들과 직접적인 화학적 반응에 의해 물리화학적 손상으로 mitochondria, membrane system 등의 고유작용이 정지됨으로써 발생하는 중앙조직의 괴사를 유도하여 암을 치료하는 것이다.¹

광역학 치료법의 보편화에 따라서 광역학 치료에 사용되는 광응답소재의 시장(표 1)은 연평균 성장률이 39.1%로, 2007년에 4,800억원에

서 2018년에는 28,000억원으로 지속적으로 성장하여 향후 대형 시장이 형성될 것으로 예상되고 있다.³ 광응답제 시장이 꾸준히 성장함에 따라 선진국에서는 여러 가지 2세대 광응답제를 개발하고 활발하게 임상시험을 진행 중인데 반하여, 국내에서는 광역학 치료를 위한 광응답제를 전량 수입에 의존하고 있고, 광응답제 개발 관련 원천 및 응용기술이 매우 미약한 실정이다.⁴

2. 광응답제

광역학치료를 수행하기 위해서는 특정파장의 빛에 활성을 나타내는 광응답제와 이를 충분히 활성화시킬 수 있는 빛, 그리고 체내 산소가 필수적으로 요구된다. 최근 광역학치료의 효과를 증가시키기 위하여 높은 파장의 흡수를 보이고 빠른 대사를 보여 보다 효과적으로 암세포를 죽일 수 있는 새로운 광응답제의 개발이 활발히 진행되고 있다.

현재 사용되고 있는 광응답제로는 임상사용 허가가 나와 실제 임상에 쓰이고 있는(표 2), 포피린(porphyrin) 계열의 Photofrin®과 Pho-

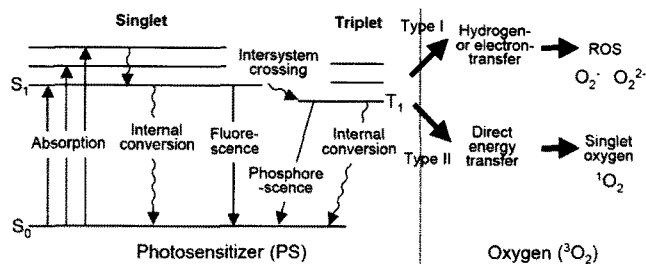


그림 1. 광응답제의 화학적 작용.²

표 1. 광역학치료의 시장규모⁴

구분	현재의 시장규모 (2007년)	예상 시장규모 (2018년)
세계시장규모	4,800 억원	28,000 억원
한국시장규모	400 억원	2,320 억원

산출근거 : 한국보건산업진흥원 '기술·사업성 평가 보고서' (2008년).



배병찬

2003 ~ 2009 가톨릭대학교 생명공학전공(학사)
2009 ~ 현재 가톨릭대학교 생명공학과(석박사통합과정)



나 건

1984 ~ 1989 전남대학교 공업화학(학사)
1989 ~ 1992 전남대학교 공업화학(석사)
1993 ~ 1997 전남대학교 공업화학(박사)
2002 ~ 2004 유타대학교 약학대학 박사후 연구원
2005 ~ 현재 가톨릭대학교 생명공학과 부교수

Recent Trend in the Development of Polymeric Photosensitizer for Photodynamic Therapy

가톨릭대학교 생명공학과 (Kun Na and Byoung-Chan Bae, Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, 43-1 Yeokgok 2-dong, Wonmi-gu, Bucheon-si, Gyeonggi-do 420-743, Korea) e-mail: kna6997@catholic.ac.kr

표 2. 승인을 받았거나 임상 시험 중에 있는 대표적 광증감제들⁵⁾

Sensitizer	Trade Name	Potential Indications	Activation Wavelength
HPD (partially purified), porfimer sodium	Photofrin	Cervical, endobronchial, oesophageal, bladder, gastric cancer, brain tumors	630 nm
BPD-MA	Verteporfin	Basal-cell carcinoma	689 nm
m-THPC	Foscan	Head and neck tumors prostate and pancreatic tumors	652 nm
5-ALA	Levulan	Basal-cell carcinoma, head and neck, and gynaecological tumors Diagnosis of brain, head and neck, and Bladder tumors	635 nm 375~400 nm
5-ALA-methylester	Metvix	Basal-cell carcinoma	635 nm
5-ALA-benzylester	Benzvix	Gastrointestinal cancer	635 nm
5-ALA-hexylester	Hexvix	Diagnosis of bladder tumors	375~400 nm
SnET2	Purlytin	Cutaneous metastatic breast cancer, Basal-cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, Prostate cancer	664 nm
Boronated protoporphyrin	BOPP	Brain tumors	630 nm
HPPH	Photochlor	Basal-cell carcinoma	665 nm
Lutetium texaphyrin	Lutex	Cervical, prostate and brain tumors	732 nm
Phthalocyanine-4	Pc4	Cutaneous/subcutaneous lesions from diverse solid tumor origins	670 nm
Taporfin sodium	Talaporfin	Solid tumors from diverse origins	664 nm

5-ALA, 5-aminolevulinic acid; BPD-MA, benzoporphyrin derivative-monoacid ring A; HPD, haematoporphyrin derivative; HPPH, 2-(1-Hexyl-oxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide- α ; mTHPEC, meta-tetrahydroxyphenylchlorin; SnET2, tin ethyl etiopurine.

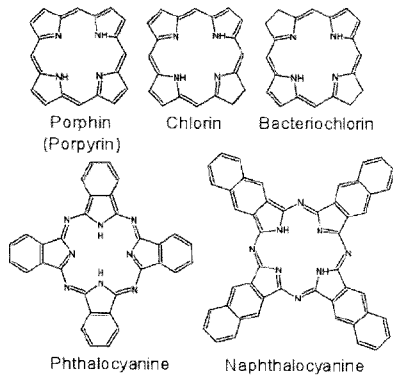


그림 2. 기본 광증감제의 화학구조.⁷⁾

togem[®]이 있으며, 이는 주로 종양의 혈관손상을 야기하여 혈행을 정지 시킴으로써 간접적으로 세포사멸을 유도한다. 하지만 이러한 광증감제들은 체내에서 배설되는 시간이 길어 광역학 치료시 광증감제가 완전히 대사될 때까지 빛을 보지 못한다는 단점을 가지고 있다. 그리하여 다음으로 대두된 2세대 광증감제는 기존 물질에 비해 더 좋은 반응성을 가지고 체내에서 빠른 대사를 보이는 클로린(chlorophyll) 유도체가 있다 (그림 2). 대표적으로 pheophorbide-a가 있으며 기존의 광증감제에 비해 흡수파장대가 높으며 빠른 대사속도와 우수한 세포독성을 보였다.⁶⁾ 광증감제는 1993년에 처음 암 치료를 위하여 사용이 공식 승인된 이후로, 미국, 유럽 및 일본 등 여러 선진국에서는 몇몇 암종과 조기암들에 대한 암치료를 사용해 오고 있으며, 새로이 개발된 광증감제들도 승인을 받기 위하여 현재 임상 시험 중에 있다.⁵⁾

하지만 병변부위로의 표적률, 체내 이용률의 증가 등 계속해서 해결해야 할 문제점들이 남아있었다. 3세대 광증감제는 이러한 1, 2세대 광증감제의 문제점을 해결하고자 광증감제를 다른 고분자 전달체에 화학적으로 결합하거나 물리적으로 봉입함으로써 정상조직에 대한 독성을 감소시키고 치료 효율을 극대화시킨 암세포 표적형광증감제이다.^{8,9)} 특히, 고분자화 광증감제의 특징은 fluorescence resonance energy transfer (FRET) 효과를 이용하여 생체환경 변화에 따른 광활성을 조절할 수 있다는 것이다. FRET은 두 개의 서로 같거나 다른 파장영역의

형광물질이 인접하였을 경우 하나(donor)의 형광을 일으킬 수 있는 에너지가 다른 형광물질(acceptor)에 전달되어 광활성을 나타내지 못하거나 전혀 다른 영역대의 광활성을 나타내는 현상을 이용한 것이다.¹⁰⁾ 본 총설에서는 이러한 고분자 또는 나노입자화된 광증감제에 대한 전반적인 내용을 고찰하고자 한다.

3. 광증감제를 위한 고분자 전달체

고분자화 광증감제의 연구는 초기 광증감제인 포피린의 소수성을 해결하고자 시작되었다. 1992년부터 Kopecek 그룹에서 광증감제와 고분자의 결합을 이용한 연구를 시작으로 활발히 진행되었다.¹¹⁾ 그 후 Kazunori Kataoka 그룹에서는 광증감제 자체를 덴드리머(dendrimer) 형태로 만들어 고분자화시키는 시스템을 발표하기도 하였다.¹²⁾ 이러한 시스템은 enhanced permeability and retention (EPR) 효과에 의해 암 조직에 축적되는 비율이 일반 광증감제를 사용한 것에 비해 월등하였으며, 더욱이 이러한 광증감제는 기존의 광증감제에 비해 세포 내 흡수 또한 향상되었다.

3.1 광증감제를 위한 고분자 전달체의 개발 필요성

고령화사회에 진입한 지금 수술보다는 무수술(저침습) 의료기술개발이 요구되고 있는 실정이다. 현재 암 치료의 경우 고통스러운 수술이나 항암제 투여가 대부분이나, 고분자 전달체를 이용한 광역학 치료제가 개발 및 상용화될 경우 세계 항암제시장을 석권할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 전량 수입에 의존하는 광증감소제의 개발 및 고분자를 이용한 개질로 인한 수입대체효과 및 수출효과를 기대할 수 있을 것이다. 고분자 전달체를 이용한 광증감소제 개발 원천 기술을 확보함으로써 선진국의 기술이전 기피 현상으로부터 자유로워질 수 있으며, 선진 해외 업체에 대한 기술 및 원료 종속성을 극복할 수 있을 것으로 예상된다. 기술적인 파급효과를 살펴보면 고분자 전달체를 이용한 광증감소제 개발은 약물전달분야, 생체재료 등 의약학 분야의 기술 발전에 크게 도움을 줄 뿐만 아니라, 국내 다른 광소재산업의 기술 발전에도 크게 이바지할 수 있을 것으로 예상된다. 원천기술의 개발을 통한 3세대 광역학치료제 개발은 국내 여러 기관들에 손쉽게 공급함으로써 국내의 광역학치료 분야 발전

에 이바지할 수 있을 것으로 예상되며 의약품 분야에 있어 선진국 제품의 모방에서 탈피하여 독자적인 위치를 확보함으로써 국가적인 경쟁 우위를 점할 수 있을 것으로 판단된다. 이러한 기술개발 과정 중 습득된 원천 기술을 기반으로 하여 질병 치료용뿐만 아니라, 질병 진단용, 바이오센서 분야에 적용할 경우 관련 산업분야 발전에 이바지할 것으로 기대되고 있다.

3.2 광응답제 전달을 위한 고분자 소재

3세대 광응답제를 개발하기에 앞서 전달체의 설계 및 선택이 가장 중요시되고 있다. 우선 우리가 흔히 알고 있는 고분자에는 천연고분자와 합성고분자로 나눌 수 있다. 천연고분자는 천연물에서 추출해낸 고분자의 일종으로 키토산(chitosan), 덱스트란(dextran), 셀룰로오스(cellulose), 히알루론산(hyaluronic acid) 등이 있으며 생분해성이고 생체적합성이 우수하다. 합성고분자는 첨가중합이나 축합중합으로 매우 작은 단위체를 반복적으로 결합시켜 사슬 모양이나 그물 모양으로 만든 물질로 분자량이 매우 큰 것을 말한다. 대표적으로 폴리에스터(polyester)가 있으며, poly(lactic acid) (PLA), poly(glycolic acid) (PGA), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)가 이에 속한다. 이들은 천연고분자와 생체적합성이 유사하며 합성비율에 따라 생분해성을 조절할 수 있다는 장점이 있다. 소수성의 광응답제를 친수성의 고분자를 이용하여 나노입자를 만들게 되면 체내 주사 시 기존의 광응답제만을 주사하였을 때보다 병변부위의 축적률이 월등히 뛰어나게 된다. 현재 다양한 광응답제가 함유된 나노전달체들을 이용하여 병변부위로 전달하여 약물의 약효가 발휘될 수 있도록 많은 연구가 진행되고 있다. 일반적으로 나노입자를 이용한 약물전달체는 수동적 표적지향 방법(passive targeting)인 EPR(enhanced permeability and retention) 효과를 통해서 신생혈관에 의해 혈거위진 암조직에 선택적으로 축적된다. 능동적 표적 지향(active targeting)은 암조직이나 암세포 특이적인 항체나 리간드를 이용한 선택적 약물전달을 포함한다. 표적지향 약물전달시스템은 현재 항암제 전달체를 중심으로 연구가 진행되고 있다. 암세포들은 보통 체내 다양한 장기와 부위로 전이가 빠르게 일어나므로 효과적인 치료를 위해서는 표적성을 가지는 치료제가 요구되기 때문이다. 암조직의 성장을 위한 영양분과 산소는 암세포에서 배출되는 VEGF(vascular endothelial growth factor)라는 성장인자에 의하여 생성되는 신생혈관을

통하여 얻어지게 되며, 이때 생성되는 혈관은 짧은 기간 내에 형성되기 때문에 정상세포와 달리 영성한 혈관 조직을 갖게 된다. 암조직의 또 하나의 중요한 특징은, 각종 영양소와 면역 항체를 운반하거나 이물질(전달체 또는 약물)이 우리 몸으로 들어오면 특이적으로 결합하여 면역반응을 일으켜 신체를 보호하는 림프관이 암세포 주변에서는 제 역할을 하지 못하는 경우가 많기 때문에 암조직으로 침투한 나노입자가 장기간 암세포 주위에 머무를 수 있다는 것이다. 이를 이용하여 전달체를 설계하게 된다. 대표적인 약물전달체에 대해 알아보면, 먼저 리포솜(liposome)은 인지질로 구성된 전달체로서 친유 및 친수성 약물을 모두 함유시킬 수 있으며 생체적합성 물질로 독성이 없으며 목적에 맞도록 입자 표면을 개질화할 수 있다는 장점을 갖고 있으나, 간이나 비장의 세포내에서 세망내피계(reticuloendothelial system, RES)에 의해 포획되어 혈액으로부터 신속하게 제거되거나 입자가 깨져 표적에 도달하는 양이 적다는 단점을 가지고 있다. 따라서 폴리에틸렌 글라이콜(poly(ethylene glycol), PEG)을 리포솜 표면에 수식화하여 체내 혈중체류 시간을 늘리거나 다양한 항체 또는 리간드를 적용시켜 표적성 증가를 위해 사용되기도 한다. 고분자-약물 결합전달체는 친수성의 고분자와 약물의 작용기와의 화학적 결합을 이용하여 나노입자를 형성하는 결합체로 결합방법이나 친수성 정도를 조절하여 사이즈를 조절할 수 있는 장점이 있다. 그리고 마이셀(micelle)은 친수성과 소수성 사슬로 이루어진 공중합체로 구성된 전달체로서, 수용액 상에서 중심부는 소수성 부분이 서로 모여 구형을 이루게 되며, 보통 난용성 약물을 중심부에 함유시켜 용해도 증가 및 생체 이용률을 높이는 연구들이 진행되고 있다.

4. 광응답제를 위한 고분자 전달체의 기술개발 동향

4.1 광응답제의 개질화

2세대 광응답제의 단점인 강한 소수성과 암세포 표적능력 부족을 개선하기 위해 처음 연구된 방법은 광응답제에 친수성기를 도입하거나 표적지향 리간드를 결합시켜 암세포로의 표적지향성을 높여주는 것이었다(그림 3).

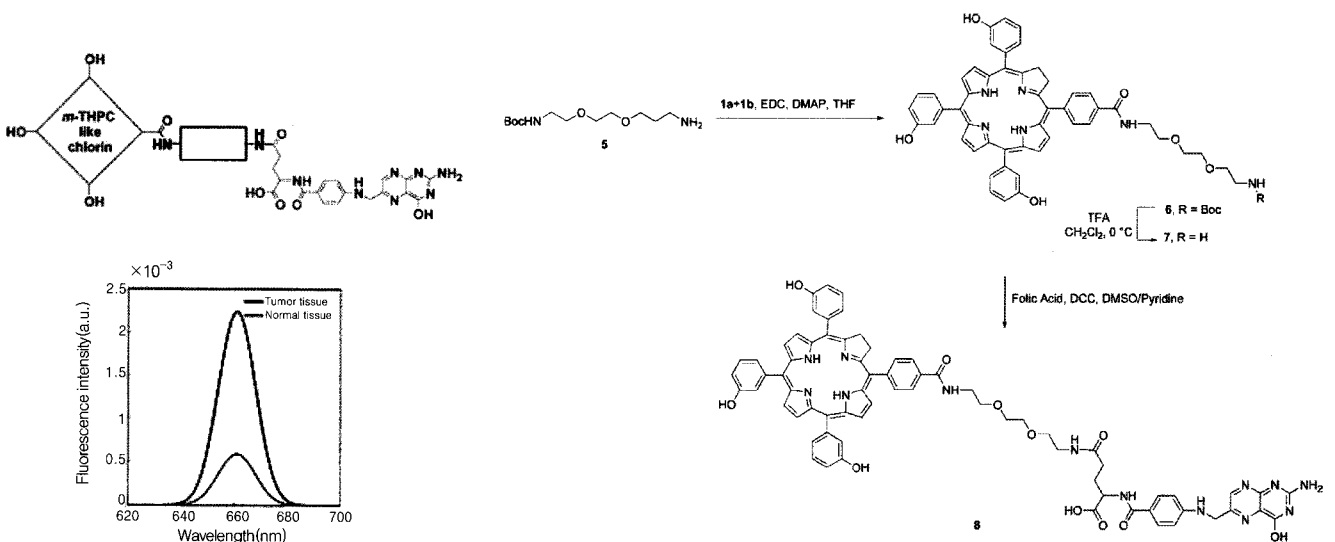


그림 3. Chlorin 계열의 tris(3-hydroxyphenyl)-4-carboxyphenylchlorin 광응답제와 암세포표적 성질을 가지는 엽산과의 합성법과 일반세포에 비해 암조직으로의 표적능 비교.¹³

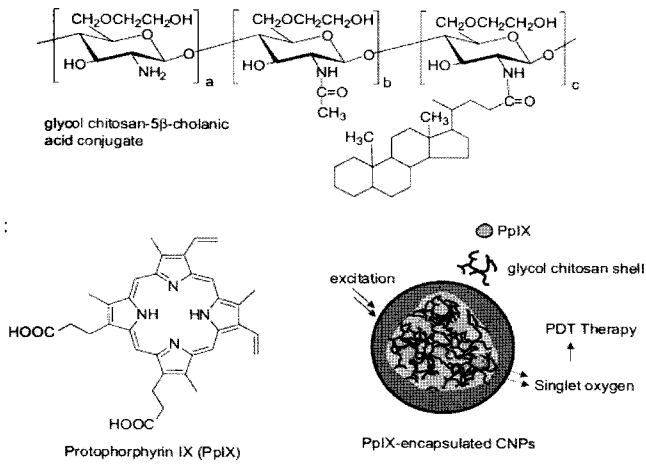


그림 4. 5β-cholanic acid가 결합된 글라이콜 키토산에 소수성의 porphyrin 계열의 PpIX를 봉입하여 광역학치료에 적용하는 시스템.¹⁴

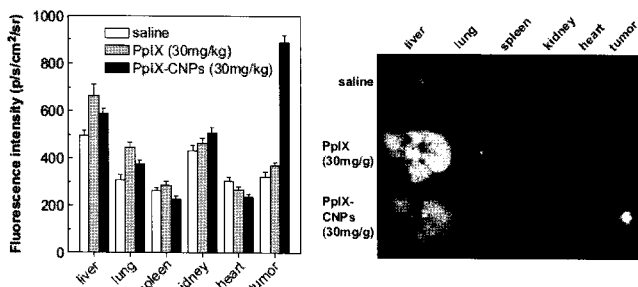


그림 5. 광응답제만을 혈관 주사했을 때보다 고분자를 이용하여 봉입한 나노입자를 주사했을 때 임조직으로의 표적능력이 향상된다는 것을 보여주는 형광사진과 그래프.¹⁴

하지만 이러한 물질은 어느 정도 암조직으로의 표적지향성을 높여 주지만 광응답제의 농도가 높아지게 되면 소수성에 의해 서로 뭉쳐지기 쉬우며 안정성이 떨어지는 한계가 있어 주사제로 만들기 어려운 점이 많았다. 또한 저분자 물질에 링커(linker)를 달고 다시 표적물질을 결합시켜주는 등의 번거로운 합성과 정제과정을 필요로 하였다.

4.2 고분자 전달체를 이용한 광응답제의 봉입

최근 들어 생분해성이며 생체적합성을 가지는 고분자를 나노입자로 만들어 광역학치료에 이용하는 연구들이 활발하게 진행되었다. 나노입자를 이용한 광응답제 전달에는 여러가지 방법이 쓰이고 있다. 먼저 소수성기가 부여된 고분자와 광응답제의 소수성을 소수성결합(hydrophobic interaction)을 통해서 봉입하거나 전하를 가지는 고분자와 광응답제의 전하를 이용하여 이온결합(ionic complex)을 통해 봉입을 하는 방법을 예로 들 수 있다. 먼저 전자의 경우를 예를 들어 살펴보면, **그림 4**와 같이 글라이콜 키토산(glycol chitosan)과 소수성인 담즙산(5β-cholanic acid)을 결합시켜 준 뒤 porphyrin계 광응답제인 protoporphyrin IX (PpIX)을 봉입시켜준다.¹⁴

이러한 방법으로 약물을 봉입한 결과 봉입량에 따라 나노입자의 사이즈는 틀리지만 200~300 nm 정도의 크기로 고르게 분포하는 것으로 나타났으며, **그림 5**와 같이 다른 부위에 비해 암조직으로의 축적이 일반 광응답제를 사용하였을 때보다 월등히 뛰어나다는 것을 보여주었다. 하지만 봉입된 광응답제에 비해 약물방출 속도 조절이 어려운 부분이 있었다. 후자의 경우처럼 이온결합(ionic complex)을 통해 광응답제를 봉입한 경우를 살펴보면, 우선 광응답제의 소수성을 현저히 줄여주거나

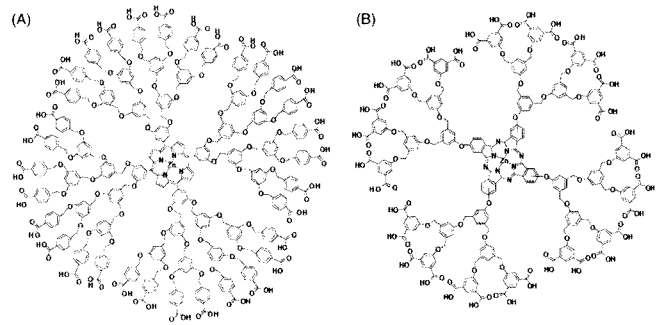


그림 6. 이온화된 덴드리머의 화학구조. (A) 이온화된 포르피린 덴드리머와 (B) 이온화된 프탈로시아닌 덴드리머.²

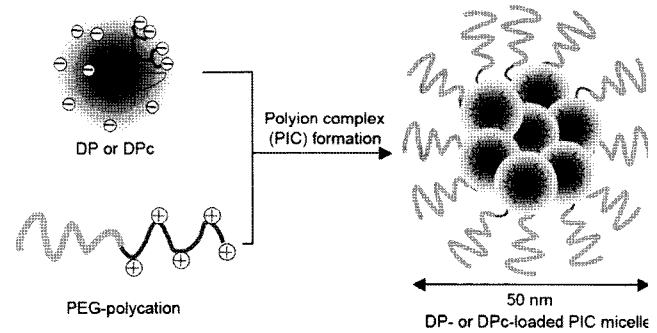


그림 7. PEG와 양이온성 물질을 이용한 이온화된 광응답제 덴드리머와의 이온결합 나노입자.²

나노입자 코어(core)에서도 광활성을 충분히 가질 수 있게 해주며 풍부한 전하도 부여해주기 위해 덴드리머 형태로 가지를 달아주게 된다(**그림 6**).

이렇게 얻어진 광응답제는 양전하를 가지는 물질이 결합된 PEG를 이용하여 이온결합을 시킬 수 있게 된다. 폴리에틸렌 글라이콜은 극친수성 물질로 나노입자 표면에 노출되어 체내 혈중 체류시간을 늘리거나 다양한 항체 또는 리간드를 적용시켜 표적성 증가를 위해 사용되기도 하는 물질이다(**그림 7**).² 또한 덴드리머 형태의 광응답제의 경우에는 앞서 말한 바와 같이 나노입자 코어에서도 충분한 광활성을 떨 수 있어 제거가 어려운 약물방출속도를 조절해주지 않아도 되는 큰 장점을 가질 수 있다.

하지만 이러한 시스템은 광역학치료의 부작용으로 알려져 있는 암조직 이외의 부분에서의 광독성을 완벽하게 피할 수가 없다는 문제점이 있다. 최근에는 골드 나노입자를 봉입한 후 이온결합을 이용하여 광응답제를 병변부위로 전달하여 골드 나노입자에 의한 열치료와 광역학치료를 동시에 나타낼 수 있는 전달체도 개발되었다. 이러한 전달체는 종양으로의 축적이 되지 않으면 활성을 나타내지 못하다가 종양조직에 축적되게 되면 이온결합이 풀리게 되면서 일정파장의 레이저를 쬐어주게 되면 광역학치료 뿐만 아니라 골드 나노입자에 의한 열치료도 가능한 다기능성 전달체이다. 사이올기(-SH)가 붙어 있는 친수성의 폴리에틸렌 글라이콜을 이용하여 펩타이드와 결합시키고 그 안에 골드 나노입자를 봉입하였다. 그리고 펩타이드의 (+)전하와 광응답제의 (-)전하를 이용한 이온결합으로 광응답제를 탑재하게 된다. 이러한 전달체를 이용하게 되면 광응답제의 세포내 유입을 도와줄 뿐 아니라 열에 의한 다양한 암세포의 치료가 가능해진다는 장점을 가진다(**그림 8**).

4.3 고분자 전달체와 광응답제의 화학적 결합을 이용한 나노입자 앞에서 보여 준 광응답제의 봉입을 이용한 전달과는 다르게 광응답

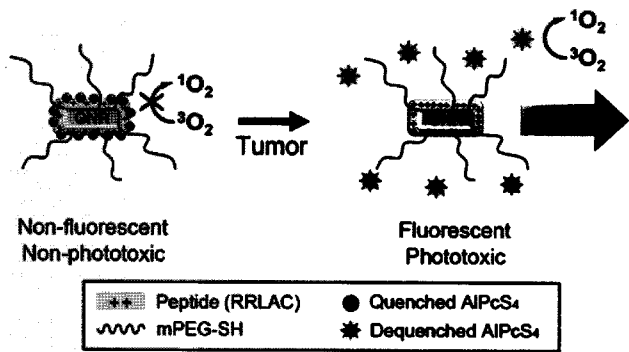


그림 8. 열치료와 광역학치료를 동시에 수행할 수 있는 고분자 전달체.¹⁵

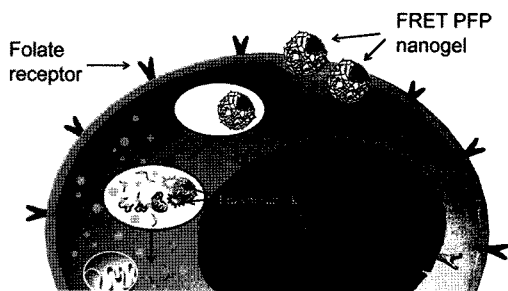
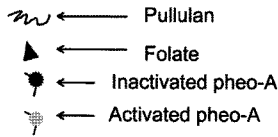


그림 9. 세포내로 유입이 되면서 광활성이 바뀌는 고분자와 광응답제가 결합된 나노입자.¹⁶

제에 여러가지 작용기(-COOH, -NH₂)를 도입하여 고분자와 결합을 시켜 나노입자를 만들어 광응답제를 전달하는 방법도 최근 연구되어져 오고 있다. 이러한 시스템은 나노입자가 혈액내 순환시에는 분해가 되지 않아 빛을 쬐어주어도 광응답제간의 FRET 효과에 의해 광활성을 나타내지 못하다가 암조직 내에 축적이 된 후에 효소작용에 의한 나노입자의 붕괴가 일어나면서 FRET이 풀리면서 빛을 쬐어주면 광활성을 가질 수 있다. 소수성의 광응답제의 합성 비율에 따라 나노입자의 크기를 조절할 수 있으며, 오랜시간동안 안정하게 나노입자를 유지할 수 있다. 고분자에 표적지향 리간드를 결합시킨 후 광응답제를 결합시키게 되면 세포 내로의 유입이 훨씬 용이해지며 리간드를 바꿔줌에 따라 암세포를 선택적으로 표적할 수 있는 장점이 있다.

그림 9는 플루란(pullulan)이라는 고분자에 암세포에 과발현되어 있는 엽산수용체를 표적으로 하는 엽산을 결합시켜주어 세포내로의 유입을 도와주며 세포 내에서 분해가 일어나지 않으면 광활성이 일어나지 않는 시스템을 보여준다. 이러한 시스템은 기존의 나노입자를 이용한 광응답제 봉입에 비해 광응답제의 활용도가 높아 큰 인기를 얻고 있다. 그림에서와 같이 *in vitro* 실험 결과에서도 광응답제의 활성이 80% 이상 돌아오는 것으로 확인되었다(그림 10). 또한 광응답제의 화학적인 개질에도 불구하고 세포독성이나 광활성에는 개질하기 전과 거의 차이가 없는 것으로 나타나 여러가지 방법적인 측면에서 큰 이점이 되고 있다.

또 다른 고분자와 광응답제 결합체를 이용한 광응답제의 전달을 살펴보면 고분자자체가 표적지향성을 가지는 성질을 이용하여 다른 리간드 결합없이도 암세포 표적효과를 보여주는 방법이 있다. 히알루론산(hyaluronic acid)은 우리몸 속에도 많이 존재하고 있으며 미용에도

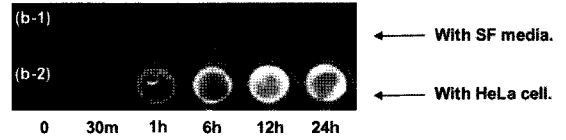
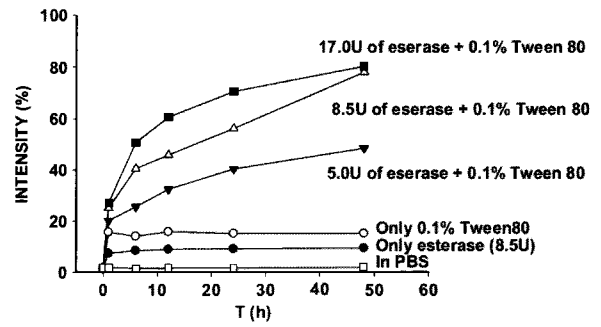


그림 10. 효소작용에 의해 나노입자가 붕괴됨에 따라 광활성이 돌아오는 현상.¹⁶

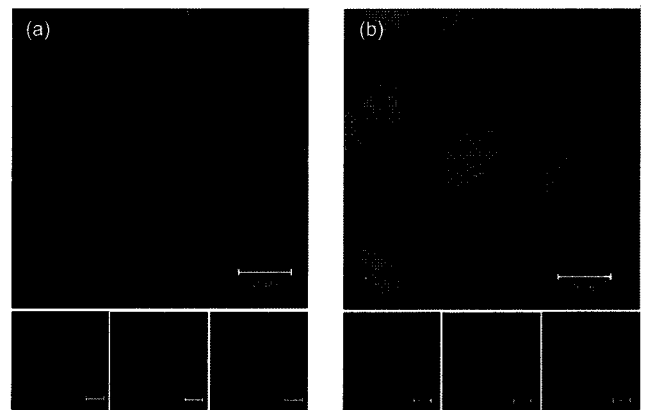


그림 11. 고분자 자체적으로 암세포 표적성질을 가지는 (b) 고분자를 이용하였을 때 세포내로의 유입이 (a) 광응답제만을 이용하였을 때와는 다른 양상을 보여주는 그림.¹⁷

많이 쓰이고 있는 천연고분자이다. 이 고분자는 특정 암세포에 과발현되어 있는 CD44 수용체와 특이적으로 결합할 수 있는 성질을 가지고 있어 다른 리간드를 도입하지 않더라도 암세포로의 유입이 용이한 장점을 가지고 있다(그림 11). 광응답제와의 결합을 위해 간단한 소수성기를 부여한 뒤 광응답제와 화학적으로 결합시켜 주어 나노입자를 만들게 되면 앞에서와 마찬가지로 암세포내부로 유입된 후 나노입자가 붕괴되어야지만 광활성을 나타낼 수 있다.

최근에는 우리 신체 조직과 혈액의 산도인 pH7.4와는 달리 암세포의 비정상적인 증식에 의한 산소 부족으로 생기는 pH7.0 미만의 약산성을 띠는 성질을 이용하여 빛에 노출되었을 때 산도 pH6.8 내외에서만 독성을 발휘하는 고분자 전달체가 개발되었다. 생체고분자인 글라이콜키토산(GCS)을 바탕으로 산도를 감지하는 기능을 가진 소재(DEAP)와 클로린(chroline) 계열의 광응답제 클로린 e6(Ce6), 그리고 PEG를 화학적으로 결합시켜 이용하였다.¹⁸

그 결과 정상적인 산도에서는 FRET 효과에 의해 독성 물질을 억제하지만, 약산성 환경에서는 고분자 사슬이 풀리면서 광응답제가 노출되고 광활성이 회복되어 세포독성을 가질 수 있는 효과를 보여주었다(그림 12).

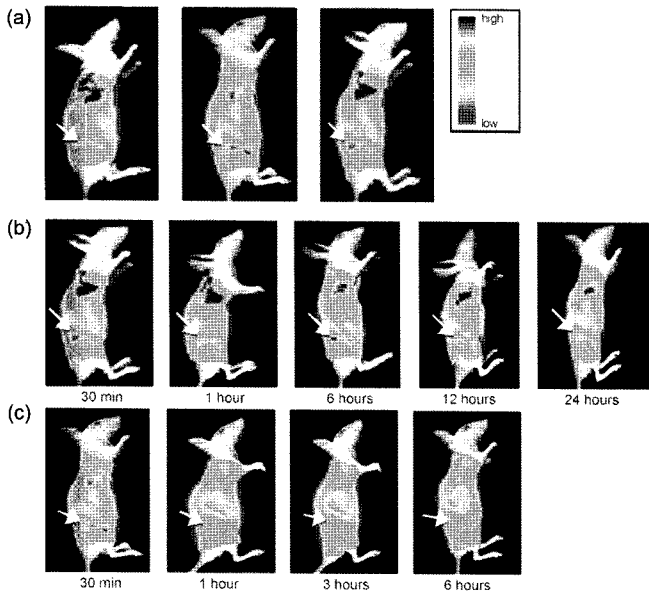


그림 12. (a) pH 민감한 물질을 결합시켰을 때 암세포에서 쉽게 광활성을 나타내는 현상과 (b) 광응답제만을 사용한 현상과 (c) pH 민감한 물질이 없는 일반적인 나노입자를 비교한 그림.¹⁸

5. 결론

앞에서 살펴본 바와 같이 광역학치료를 위한 연구는 지금도 끊이지 않고 활발하게 진행되고 있다. 고분자 전달체를 이용한 나노입자는 광응답제를 봉입하거나 화학적인 개질을 하여도 광활성에는 큰 변화가 없는 것이 매우 큰 장점이며 생체적합한 고분자를 사용함으로써 약물의 체내 안전성 또한 높일 수 있었다. 그리고 광응답제가 가지는 자체적인 형광성질로 인해 광역학치료뿐만 아니라 질병 진단, 바이오센서로의 역할도 기대할 수 있을 것이다. 하지만 각각의 고분자 전달체들이 완벽하지 않으며 암조직으로의 고효율의 광원 전달과 같은 보완해야 될 점들이 남아있다. 이러한 여러 연구들을 참고하여 문제점들을 보완해나간다면 머지않아 보다 더 나은 광역학치료용 고분자 전달체가 개발될 것으로 기대된다.

1. B. W. Henderson and T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.*, **55**, 145 (1992).
2. N. Nishiyama, Y. Morimoto, W. D. Jang, and K. Kataoka, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **61**, 327 (2009).
3. “치료용 광응답 소재”, 기술-사업성 평가 보고서, 한국보건산업진흥원 (2008).
4. B. S. Rho, K. Na, E. S. Yoo, and M.-S. Choi, *Polym. Sci. Technol.*, **21**, 447 (2010).
5. D. E. Dolmans and R. K. J. D. Fukumura, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 380 (2003).
6. 대한광역학학회, *광역학치료*, 고려의학, 서울시 종로구 (2007).
7. Y. Choi, S. G. Yoon, and M.-Chea, *Polym. Sci. Technol.*, **19**, 138 (2008).
8. T. J. Dougherty, C. J. Gomer, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, and Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**, 889 (1998).
9. I. J. Macdonald and T. J. Dougherty, *J. Porphyr. Phthalocya.*, **5**, 105 (2001).
10. I. L. Medintz, A. R. Clapp, H. Mattoussi, E. R. Goldman, B. Fisher, and J. M. Mauro, *Nat. Mater.*, **2**, 630 (2003).
11. N. L. Krinick, Y. Sun, D. Joyner, R. Reed, J. D. Spikes, R. C. Straight, and J. Kopecek, *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy*, T. J. Dougherty, Ed., SPIE, USA, Vol. 1645, p. 142 (1992).
12. N. Nishiyama, H. R. Stapert, G. D. Zhang, D. Takasu, D. L. Jiang, T. Nagano, T. Aida, and K. Kataoka, *Bioconjugate Chem.*, **14**, 58 (2003).
13. J. Gravier, R. Schneider, C. Frochot, T. Bastogne, F. Schmitt, J. Didelon, F. Guillemin, and M. Barberi-Heyob, *J. Med. Chem.*, **51**, 3867 (2008).
14. S. J. Lee, K. Park, Y. K. Oh, S. H. Kwon, S. Her, I. S. Kim, K. Choi, H. Kim, and S. G. Lee, *Biomaterials*, **30**, 2929 (2009).
15. B. Jang, J. Y. Park, C. H. Tung, I. H. Kim, and Y. Choi, *ACS Nano*, **5**, 1086 (2011).
16. B. Bae and K. Na, *Biomaterials*, **31**, 6325 (2010).
17. F. Li, B. Bae, and K. Na, *Bioconjugate Chem.*, **21**, 1312 (2010).
18. S. Y. Park, H. J. Baik, Y. T. Oh, K. T. Oh, Y. S. Youn, and E. S. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 1644 (2011).