

초소형 고감도 나노 바이오 센서의 연구개발 및 시장 동향

박형기¹ , 국준원¹ , 최권영², 이재현³ 

¹ 아주대학교 AI-초융합 KIURI 질환극복 중개연구단

² 아주대학교 환경안전공학과

³ 아주대학교 첨단신소재공학과

A Brief Review of Research and Development, Market Trends for Ultra-Small and High-Sensitivity Nano Biosensors

Hyeong Gi Park¹, Jun-Won Kook¹, Kwon-Young Choi², and Jae-Hyun Lee³

¹ AI-Superconvergence KIURI Translational Research Center, Ajou University, Suwon 16499, Korea

² Department of Environmental and Safety Engineering, Ajou University, Suwon 16499, Korea

³ Department of Materials Science and Engineering, Ajou University, Suwon 16499, Korea

(Received July 28, 2023; Revised August 14, 2023; Accepted August 14, 2023)

Abstract: This paper presents the development and market trends of nano biosensors. These biosensors must possess high sensitivity and selectivity to effectively detect diseases. Presently, many research groups are focusing on the field-effect transistor aspect of nano biosensors, which can identify diseases such as Down syndrome, bladder cancer, breast cancer, and numerous other cancers, utilizing graphene and transition metal dichalcogenide materials. In the case of in-vitro diagnostics, the use of nano biosensors has been rapidly growing since the onset of the COVID-19 pandemic. This paper also discusses market trends and the outlook for both national and international enterprises engaged in the nano biosensor field. Nano biosensors are expected to play a beneficial and significant role soon, contributing to the early diagnosis of diseases and subsequently improving patient outcomes.

Keywords: Biosensor, FET, Nanoparticle, Sensitivity, Selectivity

1. 서론

과학 기술의 발달로 인해 지속적인 평균 수명이 연장됨에 따라 초고령화 사회는 앞으로 우리가 겪어야 할 심각한 사회문제이다. 2022년 통계청 자료에 따르면 65세 이상 인

구가 전체 인구의 약 17.5%를 차지하였으며, 3년 후에는 20.6%로 초고령화 사회로 진입이 더욱 가속화될 전망이다 [1]. 전반적인 일상생활 외에도 삶의 질 향상을 위해 건강에 대한 관심이 높아지면서 건강 관리를 위한 병원 이용 횟수가 점차 높아지고 있으며 건강 관리와 검진을 위한 병원 이용자는 더욱 증가할 것으로 보고 있다. 건강 관련한 기능 검사 중에 하나인 혈액 검사는 채혈부터 검사 결과에 이르기까지 비교적 긴 시간이 요구되며 많은 불편함을 감수해야 하는 등의 문제점을 드러내고 있다. 이러한 문제점을 개선하려고 건강관리 및 질병 조기 진단을 위한 나노 바이오 센서 개발에 관한 연구가 활발히 진행 중이다.

✉ Hyeong Gi Park; hgpark007@ajou.ac.kr

Jun-Won Kook; kukjw83@ajou.ac.kr

Jae-Hyun Lee; jaehyunlee@ajou.ac.kr

Copyright ©2023 KIEEME. All rights reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

그림 1은 COVID-19가 일어날 당시에 개발된 전계효과 트랜지스터에 기반하는 진단센서 동작 절차를 나타낸 것이다 [2]. 특정한 피분석물 SARS-CoV-2 바이러스가 인식 기능을 갖는 스파이크 항체인 생체수용체에 안착되면 transducer라 불리는 변환기와 결합되어 피분석물과의 상호 작용을 인식하게 되고 이때 극미량의 생화학 물질의 신호 변화가 일어나게 되고 이러한 인지 신호 변화를 통해 4번과 같이 질병 유무를 확인할 수 있다. 피분석물을 전기적 신호의 변환으로 확인할 수 있지만 산화-환원법, 발색, 광학, 형광 및 압전 방식으로 이용할 수 있다 [3]. 이처럼 나노 기술의 발전은 새로운 나노 재료, 구조물, 바이오 물질의 개발을 가능하게 하였고 중요성은 점차 커지고 있다. 일반적인 센서와 마찬가지로 바이오 센서를 개발함에 있어서 선택성(selectivity), 감도(sensitivity)와 선택인자 외에도 동역학적 응답성, 신호증폭기 설계, 전기-자기 간섭에 따른 차폐 등의 특징이 있어야 한다 [4]. 이번 논문은 초소형 고감도 나노 바이오 센서 개발의 동향과 글로벌 기업의 바이오센서의 시장 동향과 전망 등에 대해 알아보고자 한다.

2. 전계효과(field-effect) 트랜지스터를 이용한 초소형 고감도 나노 바이오센서 연구 개발 동향

앞서 설명한 나노 바이오 센서가 감지하는 것은 측정하는 신호와 종류 및 방법에 따라 다양한 장단점이 있지만 전계효과 트랜지스터 기반의 감지 센서는 광학적 기반의 방식보다 측정시간이 비교적 짧고 고가 장비가 필요 없다는 장점으로 선호되는 방식이다. 그림 2는 금속 산화 반도체 트랜지스터(metal-oxide-semiconductor, MOS)의 채널 타입에 따른 것을 보여주고 있으며, 소스(source, S), 드레인(drain, D), 그리고 게이트(gate, G)로 이루어진 전계효과(field-effect) 트랜지스터(FET) 구동은 게이트 입력전압에 의해서 트랜지스터의 두 단자 사이에 흐르는 전류가 조절되는 소자를 말한다. 여기서, 게이트는 수도꼭지, 소스는 수도물, 그리고 드레인 배수구라고 생각하면 이해하기 쉽다.

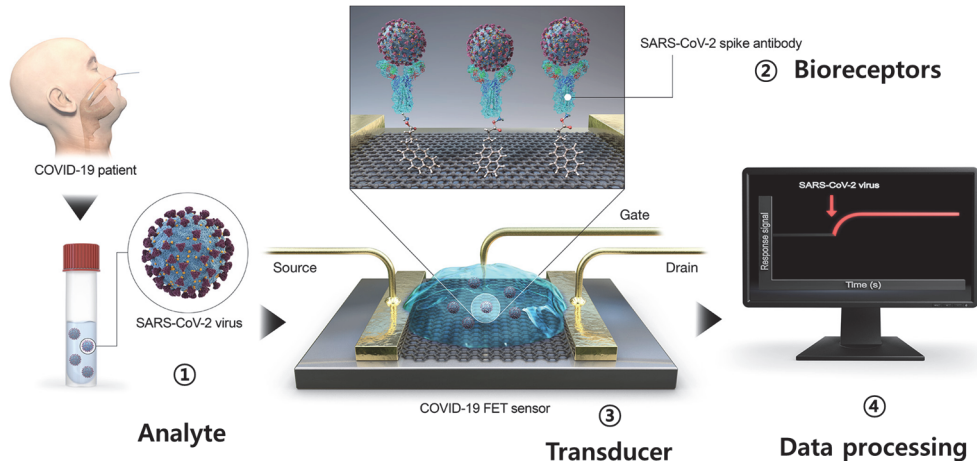


Fig. 1. Working principle of a FET-based biosensors for detection of SARS-CoV-2 virus [2].

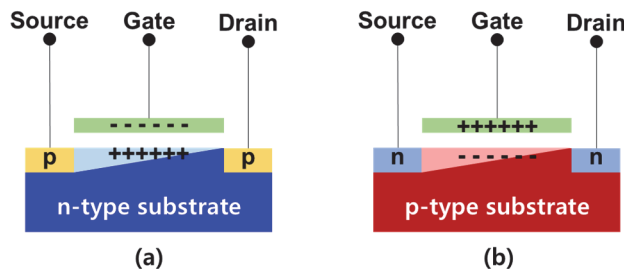


Fig. 2. Schematic of a typical metal-oxide-semiconductor (MOS) transistor. (a) p-channel and (b) n-channel.

박막(thin film) 트랜지스터(TFT)의 바이오 센서는 표면과 타겟 분자와의 반응을 통한 트랜지스터의 전류 변화를 측정하는 방식이지만, 센서 크기가 점차 작아지며 표면적 또한 작아져 감도가 급격히 떨어져 휴대하는 데 한계가 있다 [5]. 그에 비해 FET 형태의 나노 바이오 센서는 생체 분자의 작은 크기가 나노 구조체와 비슷하고 나노 물질의 단위부피당 생체분자와 결합할 수 있는 표면적이 기존보다 향상되어 고감도 초소형 나노 바이오센서 제조가 가능하다는 점 때문에 활발히 연구되고 있으며, 대표적인 연구를 발표한 내용에 대해 그림 3과 같이 나타내었다.

Shiyu Wang *et al.*은 그래핀 기반의 FET 바이오센서를 제작하여 초고감도(0.37 pM) 및 특이성을 가졌으며 다른 그룹과 비교하였을 때 간단하게 제작 가능하고 빠른 응답시간을 보이고 있다 [그림 3(a)] [6]. 단일층의 MoS₂와 Au 나노 입자를 통해 FET 바이오센서의 기능화를 이루었

고 이를 통해 검출한계가 100 M 미만이며, 240%의 높은 응답률과 높은 특이성을 가졌으며 1 fM 농도 이하의 목표로 하는 DNA도 명확하게 응답함으로써 임신부의 말초혈액 내에 21번 염색체의 과발현을 검출함으로써 다운증후군 여부를 알아냈음을 J. Liu *et al.* 그룹에서 보고하였다 [그림 3(b)] [7]. 그림 3(c)는 이온 감지형 전계효과 트랜지스터 바이오 센서의 듀얼 게이트와 WSe₂/MoS₂의 이중접합 구조의 소자로 Nernst 한계인 59 mV/pH를 초과하여 이온감지형 전계효과 트랜지스터(ion-sensitive field-effect transistor, ISFET) 감도 향상과 단분자 검출 및 현장에서 진단이 가능할 것이라고 보고하였다 [8]. Yang *et al* 그룹은 방광암 조기 진단 소자를 IGZO 반도체 재료를 이용해 체외 진단 센서를 제작하여 다섯 가지 종류의 방광종양 관련 단백질을 직접 분석한 것을 그림 4에 나타낸 것이다 [9]. 연구팀은 FET 바이오센서의 계면 제어에 대해

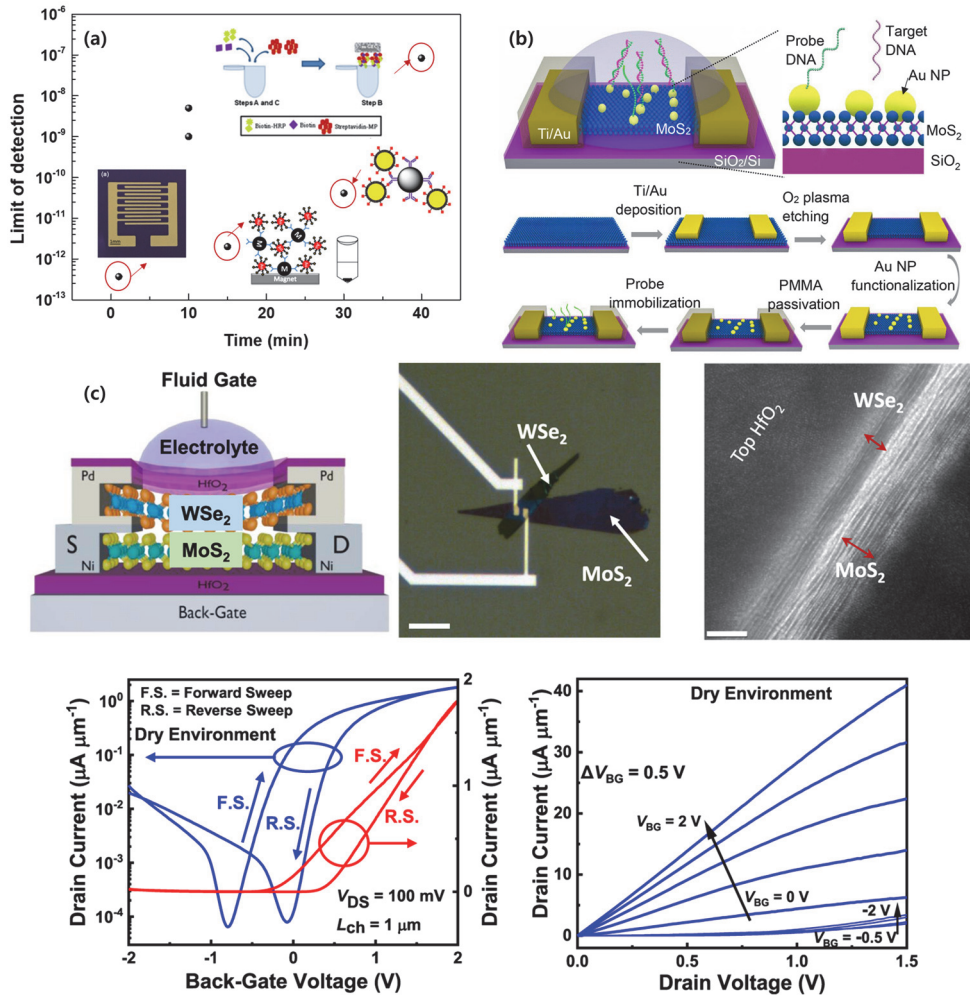


Fig. 3. An example of device application of FET-based biosensors using graphene, MoS₂, and WSe₂ materials [6-8].

연구를 진행한 것으로 이를 통해 바이오센서의 감지 메커니즘, 전류반응과 전류응답 등의 내용을 밝힘으로써 선택성과 정확도 등의 특성을 확인하여 197명의 환자와 75명의 정상인으로 구성된 집단 내에서 95%의 정확도로 방광암을 식별하였으며, 전반적인 정확도가 90%로 암의 진단 단계를 구분하였고 수술 치료 후 방광암 재발 평가와 더불어 이러한 분석 장치를 통해 향후 원격 제어 기반의 건강관리와 맞춤형 치료로 제시할 수 있다고 보고하였다.

나노 입자를 사용한 바이오센서가 적용되고 있으며 나노 입자의 종류는 풀리머, 유기, 그래핀, 반데르발스, 생물유래, 금속 나노 입자 등이 있다. 특히 금속 나노 입자는 생화학 반응의 촉매를 하는 역할로 사용되어 왔으며 바이오센서 설계에 매우 유용하다. 특히, 금 나노 입자는 전자 전달을 통해 촉진하는 역할을 수행하여 단일층 분자를 횡단하는 전자의 이동을 개선해 줌으로써 나노 입자 물질을 활용한 바이오 센서의 연구가 활발히 이루어지고 있다. 전이금속의 경우, 많은 유기물 반응에 대해 대단히 높은 촉매능력을 갖고 있는데 이는 전이금속 나노 입자들은 균일한 촉매제로 작용하여 반응매체로 하여금 작용하고서 반응이 완

료된 후에 쉽게 원상회복되는 특징을 가져 바이오 센서를 제작하는 전극 표면에 사용된다. Liang 그룹에서 이트륨 산화물(Y_2O_3)과 탄소나노튜브(carbon nanotube, CNT) 및 금 나노 입자(Au NPs)를 이용한 전계효과 트랜지스터(FET)의 바이오 센서에 대해 연구하였는데 이론적으로 기록적인 탐지 한계를 각각 60 aM 및 1 mL당 6개 입자까지 낮출 수 있다는 데 의의가 있음을 확인하였으며, 특이할 만한 사항으로 4인치 웨이퍼 전체에 높은 성능을 가지는 것을 확인했다고 보고하였다 [10]. 이황화몰리브덴(molybdenum disulfide, MoS_2) 단일층에 Au NPs의 기능성을 가진 채널층에 이산화질소(nitrogen dioxide, NO_2) 분자를 ppb 단위에서까지 감지하는 전계효과 트랜지스터의 가스센서를 개발했는데 UV에 노출됨에 따라 회복 특성이 개선된다고 이번 연구팀이 밝혔다 [11]. 유방암 바이오마커(HER3) 감지를 위해 그래핀 채널층에 백금(Pt) 나노 입자와 단일사슬 가변 단편 항체(single-chain variable fragment antibodies)를 부착할 수 있는 하이브리드 나노 구조 소자에 관한 것으로 52개의 소자가 한 묶음인 어레이 형태로 이번 연구를 통해 검출한계(limit of

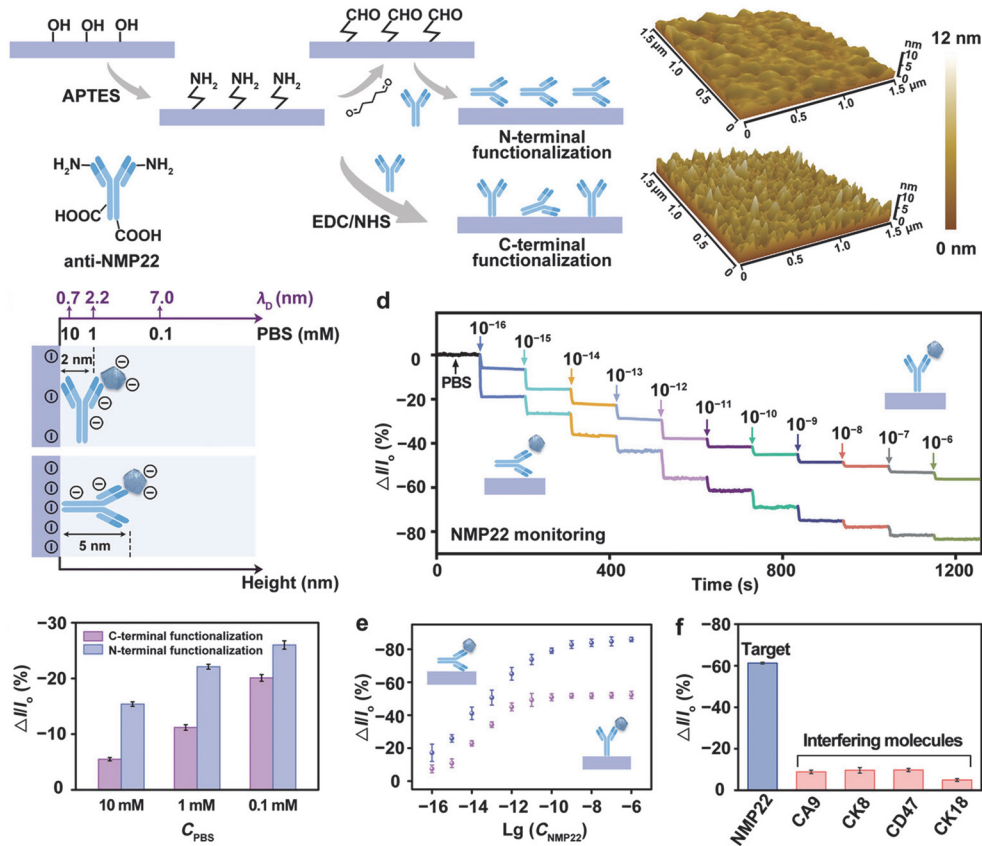


Fig. 4. Device application of IGZO based FET biosensor for early diagnosis of bladder cancer [9].

detection, LOD)는 300 fg/mL로 라벨이 없이도 바이오 센서에 사용될 수 있는 가능성을 확인했다 [12].

이렇듯 나노 바이오 센서를 제작하는 데 다음과 같은 사항에 유의하여 개발해야 한다. (1) 선택성, 쉽게 말하면 DNA, mRNA, 항체 등의 수용체가 얼마나 용액 내에 관심 있는 분자들을 선택적으로 검출하여 전기적인 신호로 보여주는가를 의미한다.

$$S = \frac{\Delta S}{\Delta C} \quad (1)$$

S는 selectivity, ΔS 는 신호 변화, ΔC 는 계측해야 할 분자의 농도 변화이다. 선택성은 선택인자의 설정과 사용된 양, 검출 및 신호처리 방법에 의해 결정된다. (2) 감도는 측정하고자 하는 대상이 포함된 용액에서 관심 있는 분자들의 농도 변화에 따라 센서가 반응하는 민감성을 의미한다. 특히, 센서를 주기적으로 보정할 때는 넓은 범위에서 선형적인 민감도를 가지는 것이 중요하고 실제 센서를 설계할 시에는 측정을 대상으로 하는 분자의 농도 범위에 맞게 최적화하는 작업이 필요하다. 나노 기술이 발전하면서 검출 한계를 낮출 수 있어야 각종 질환의 조기에 진단할 수 있으며 민감한 센서 외에도 정확도가 요구되는 첨단 계측 장비 또한 같이 개발되어야 한다. (3) 그 외에도 선택인자를 이야기할 수 있는데 이는 센서를 오랫동안 보관하는 데 따른 한계 및 적절한 조건이 필요한데 이는 센서의 다양한 농도 입력에 대한 동역학적 응답성이 또한 고려되어야 한다. 센서가 측정하고자 하는 생체 내 혹은 생체 외부 환경으로 인해 정확한 농도의 계측을 방해하기 때문에 이러한 외부적 요인에 대한 대책을 고려해야 한다. 피코(pico) 단위보다 낮은 전류 세기에 대한 측정이 중요하기 때문에 증폭기와 같은 신호제어기(signal controller) 설계 혹은 전자기를 차폐하는 것도 중요하다.

3. 국내 및 글로벌 기업의 바이오 센서의 시장동향 및 전망

이번 절에서는 바이오센서와 관련하여 글로벌 체외진단 시장과 기술 동향을 소개하고자 한다. 체외진단(in vitro diagnostic, IVD)은 조직, 혈액, 침, 소변, 세포세척액 등 인체에서 얻은 물질을 사용하여 질병을 신속하게 진단, 예측, 모니터링하는 기술이다. 최근 개인 맞춤형 의료의 필요성으로 인해 체외진단 산업 수요가 증가하고 조기진단을 통한 예방의학과 암 생존율 향상을 위한 정확하고 빠르 진단기술의 개발이 요구되고 있다. 차세대 sequencing, 소프트웨어 알고리즘, 다중오믹스 기술의 적용으로 자동화된 테스트 환경이 제공되며, 이를 통해 진단 프로세스의 단순화와 패러다임 전환이 가능해진다. 체외진단 시장은 2026년 6.9%의 연평균 성장을 지속적으로 기록할 것으로 전망하고 있는데 [13] 최근 소량의 혈액으로 암 조기진단 기술인 혈액 기반 진단 기술이 시장 성장에 기여할 것으로 예측하고 있다. 체외 진단은 작업 흐름에 따라 중앙집중식 테스트, 주변기기 테스트, 분산 테스트로 분류한다. 그림 5는 글로벌 체외진단 시장 규모를 나타낸 것으로 임상화학 및 면역진단, 분자진단과 현장진단은 향후 시장 성장에 강조되는 분야라는 것을 알 수 있다 [14]. 전체 매출은 26년 1,383억 달러 규모로 북미, 유럽 순으로 성장할 것으로 예측된다. 아시아 태평양 지역은 중국과 일본이 자국의 제조업체를 기반으로 하여 성장하고 있다 [13].

국내 체외진단 주요 기업은 SD 바이오센서, 씨젠, 바이오니아, 수젠텍, 랩지노믹스, 젠큐릭스, 보디테크, 젠매트릭스, 코젠바이오텍 등이 있으며 이들 기업이 시장에 차지하는 비중은 약 52%로 시장의 절반을 차지하고 있다. 유전자 진단 분야는 나노 기술의 활용을 통해 정확도를 높였으며 향상된 유전자 증폭기술이나 차세대 염기서열분석을 통해 신종감염병 및 암 진단의 정확도가 향상되었다. 면역진

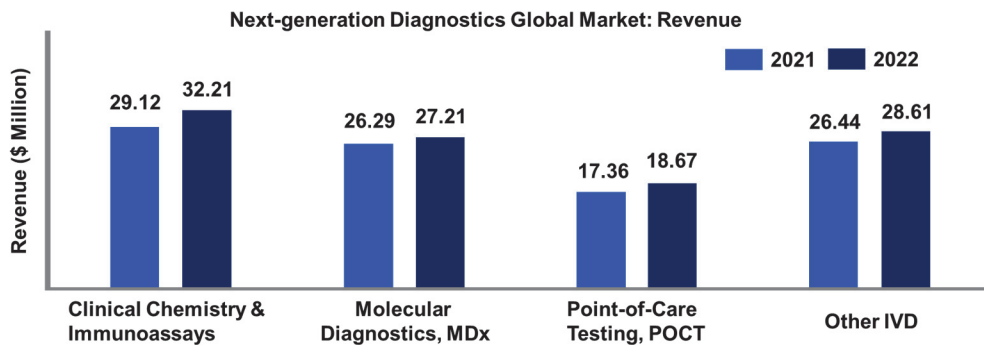


Fig. 5. Global market share for next generation diagnostics area (2021~2022) [14].

단 분야도 반도체 및 나노 기술의 융합을 통해 제품 개발이 확대되고 있다. 코로나 시기를 기점으로 폭발적인 성장할 수 있었던 요인은 질병에 대한 신속적이고 효율적 대응 때문인 것으로 보이며, 앞으로 이와 같은 불확실한 질병에 대처하는 체외진단 기술에 대한 국내외 수요가 활발히 늘어날 것으로 전망한다. 국외의 경우에는 SIEMENS, Abbott, Thermo Fisher Scientific, Roche 등의 이른바 top-tier 기업들이 체외진단 기업을 인수하여 체외진단기기 부문으로 시장 진출을 하고 있는 실정인데 인수합병 기업으로 Bayer HealthCare, DADE BEHRING, Alere, Phadia, BRAHMS, VENTANA 등이 있으며 이 외에도 구글은 2019년 세노시스 헬스를 인수하였고, 아마존은 2018년 필팩의 인수를 통해 제약, 의료 분야에 첫 진출하였으며, '헬스 이니셔티브'를 위해 버크셔 해서웨이와 J. P. 모건과 협력하고 있는데 이는 글로벌 top-tier 업체가 주도하는 실정 속에 국내기업들 간의 경쟁이 높아질 것으로 예상된다 [15].

4. 결론

우리가 처한 환경이 불확실한 상태에 놓여 있고 이에 따라 우리는 알 수 없는 질병에 노출되기 쉬우므로 이를 대처하는 진단 기술의 필요성이 나날이 증가하고 있다. 이러한 진단 기술의 한가운데에 반도체 기술과 나노 임자기술이 포함된 초소형 고감도 바이오 센서 개발을 통해 극복해야 한다. 초소형 고감도 나노 바이오 센서는 코로나 바이러스와 같은 호흡기 질환자의 감염 여부뿐만 아니라 유방암 조기 진단, 염색체 이상 유무에 따른 질병 예측을 위한 예방 및 방법론 제시, 방광암 진단 및 수술 예후에 따른 재발 여부의 확인에 이르기까지 환자 친화적으로 변모해 갈 것이며 이는 환자 입장에서 경제적이며 효과적인 치료를 함으로써 의료 산업의 다양화와 함께 개인 맞춤형 의료까지 확대될 것으로 기대된다. 마지막으로 글로벌 체외진단 기술의 시장 규모가 점차 증가하는 추세인데 이는 코로나 시국이 수요를 증가시킨 계기가 되었으며 앞으로도 수요는 더욱 증가할 것으로 예측된다. 바이오 센서의 기술 진화는 의료 영역 내에 반도체 기술과 인공지능이 연결된 초융합이라는 새로운 패러다임으로 시시각각 달라지는 감염병을 조기에 진단하고 예측하여 많은 이들에게 최적의 의료 서비스와 맞춤 치료, 선제적 대응을 제공하는 형태로 변화할 것으로 본다.

ORCID

Hyeong Gi Park
Jun-Won Kuk
Jae-Hyun Lee

<https://orcid.org/0000-0002-9590-1623>
<https://orcid.org/0000-0002-4415-3514>
<https://orcid.org/0000-0001-5117-8923>

감사의 글

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 혁신성장 선도 고급연구인재 육성사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2021M3H1A104892211).

REFERENCES

- [1] H. S. Jung and Y. J. Lee, *Senior Citizens in the Metropolitan Area by 2022 Statistics*, Gyeongin Regional Statistics Office, https://kostat.go.kr/board.es?mid=a30301010500&bid=5110&act=view&list_no=420972&tag=&nPage=1&ref_bid= (2022).
- [2] G. Seo, G. Lee, M. J. Kim, S. H. Baek, M. Choi, K. B. Ku, C. S. Lee, S. Jun, D. Park, H. G. Kim, S. J. Kim, J. O. Lee, B. T. Kim, E. C. Park, and S. I. Kim, *ACS Nano*, **14**, 5135 (2020). doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>
- [3] C. J. Choe, *Ceramist*, **14**, 44 (2011). <https://www.riss.kr/link?id=A107299491>
- [4] Y. H. Yun, S. Hur, and S. C. Lee, *J. Korean Soc. Precis. Eng.*, **25**, 7 (2008). <https://www.riss.kr/link?id=A76344499>
- [5] O. S. Kwon, *Photopolym. Sci. Technol.*, **26**, 323 (2015).
- [6] S. Wang, M. Z. Hossain, K. Shinozuka, N. Shimizu, S. Kitada, T. Suzuki, R. Ichige, A. Kuwana, and H. Kobayashi, *Biosens. Bioelectron.*, **165**, 112363 (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112363>
- [7] J. Liu, X. Chen, Q. Wang, M. Xiao, D. Zhong, W. Sun, G. Zhang, and Z. Zhang, *Nano. Lett.*, **19**, 1437 (2019). doi: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b03818>
- [8] S. Sanjay, M. Hossain, A. Rao, and N. Bhat, *npj 2D Mater. Appl.*, **5**, 93 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/s41699-021-00273-6>
- [9] Y. Yang, J. Wang, W. Huang, G. Wan, M. Xia, D. Chen, Y. Zhang, Y. Wang, F. Guo, J. Tan, H. Liang, B. Du, L. Yu, W. Tan, X. Duan, and Q. Yuan, *Adv. Mater.*, **34**, 2203224 (2022). doi: <https://doi.org/10.1002/adma.202203224>
- [10] Y. Liang, M. Xiao, D. Wu, Y. Lin, L. Liu, J. He, G. Zhang, L. M. Peng, and Z. Zhang, *ACS Nano*, **14**, 8866 (2020). doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03523>
- [11] S. J. Park and T. J. Ha, *Appl. Surf. Sci.*, **622**, 156959 (2023). doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.156959>
- [12] Rajesh, Z. Gao, R. Vishnubhotla, P. Ducos, M. D. Serrano, J. Ping, M. K. Robinson, and A.T.C. Johnson, *Adv. Mater.*

- Interfaces*, **3**, 1600124 (2016).
doi: <https://doi.org/10.1002/admi.201600124>
- [13] Frost and Sullivan, Next-Generation Diagnostics Outlook (2022).
- [14] J. W. Kim, Global In-Vitro Diagnostic (IVD) Trends, Korea Bio-Economy Research Center, **157**, (2022) 1-8.
- [15] In-Vitro Diagnostic Industry Trends and Market Prospects, TIPA Issue Report **1** (2020) 1-44.