

유비쿼터스 건강관리를 위한 바이오센서 기술 동향

Recent Technology Trend of the Biosensors for the Ubiquitous Health-Care

IT 융합기술 동향 및 전망 특집

성건용 (G.Y. Sung)	바이오센서연구팀 팀장
박찬우 (C.W. Park)	바이오센서연구팀 선임연구원
김경현 (K.H. Kim)	바이오센서연구팀 선임연구원
양종현 (J.H. Yang)	바이오센서연구팀 선임연구원

목 차

-
- I. 서론
 - II. 국내외 기술개발 동향
 - III. 국내외 특허 동향
 - IV. 시장 전망
 - V. 결론

정보통신망을 이용하여 언제 어디서나 모든 사람이 의료서비스를 제공받을 수 있고, 나아가서는 생활관리서비스를 제공하는 유비쿼터스 건강관리 사회를 구현하기 위하여 생체정보 센서, 생체정보 모니터링, 데이터 분석, 피드백 등의 4가지 핵심기술에 대한 개발이 진행되고 있다. 본 고에서는 현장진단이 가능한 바이오센서 기술에 대한 개요와 국내외 기술개발 동향 및 특허 동향을 분석하고 향후 현장진단용 바이오센서 시장에 대하여 전망하고자 한다.

I. 서론

현재 정보통신기술(IT)의 추세는 유무선 통합, 통신방송융합 등의 정보통신 고도화를 위한 디지털 융합기술이 전개되고 있다. 미래에는 이렇게 고도화한 디지털 융합기술을 바탕으로 인간의 삶의 질 향상이나 인간의 능력의 극대화를 위하여 생명공학기술(BT), 나노기술(NT) 등 첨단기술이 접목이 될 것으로 예상되고 있다. 삶의 질 향상에 대한 욕구와 고령화 사회로의 진입은 의료서비스 패러다임을 질병의 진단과 치료에서 예방과 관리로 자연스럽게 변화시키고 있으며, 언제 어디서나 누구든지 의료서비스를 원하는 곳에서 제공받는 유비쿼터스 헬스케어에 대한 요구를 증가시키고 있다. 또한 질병의 예방, 진단, 치료 등 의료행위와 깊은 관련이 있는 식습관, 운동습관 등의 일상생활 습관을 관리하는 전반적인 라이프케어 기술을 도입함으로써 더욱 효율적인 건강관리 서비스가 가능해진다.

유비쿼터스는 생체정보 센서, 생체정보 모니터링, 데이터 분석, 피드백 등의 4가지 기본개념으로 구성되어 있다. 극미량의 혈액성분을 감지하는 센서부터 심장 등 인체의 기관으로부터 발생하는 각종 신호를 빠르고 정확하고 쉽게 감지하기 위하여 다양한 센서 개발이 이루어지고 있다. 감지된 생체신호를 유무선 통신 수단을 이용하여 컴퓨터, PDA, 핸드폰 등 헬스스테이션에 디스플레이하거나 간단한 신호처리를 통하여 그 결과를 알려주는 단계가 생체정보 모니터링이다. 헬스스테이션의 데이터들은 DB 서버 등의 데이터 집적소에 전송되게 되는데 전송된 데이터를 관리하고 마이닝하여 알고 싶은 정보로 가공해주는 각종 분석 기술이 필요하게 된다. 분석된 데이터는 의료인에게 전달되어 건강에 관한 조언이나 개선사항, 긴급통보, 운동, 음악 등 처방을 사용자나 보호자에게 피드백하게 된다. 앞서 언급된 4단계 중 생체정보 감지나 모니터링에서는 의료인들의 참여가 불필요하지만 생체정보 분석 및 피드백에서는 의료행위에 대한 권한을 갖는 의사 등의 참여가 필수적이라고 하겠다.

병원에서 사용하고 있는 혈액 분석기의 도움을 받지 않고 실시간으로 소량의 생체성분을 감지할 수 있는 진단키트는 주로 항체와의 특이적 결합을 이용하는 면역 크로마토그래피의 방법으로 현재 국내외에서 상용화되어 있다. 몇 가지의 암 마커 검출, 심근경색 마커, 조류독감 바이러스 등 다양한 콘텐츠를 대상으로 주로 정성적인 분석을 하며 콘텐츠의 종류에 따라 혈액이나 체액 속에 수 pg/ml의 극미량부터 $\mu\text{g/ml}$ 까지 감지하는 제품도 존재하고 있다. 향후에는 정성적인 정보에 정량적인 정보, 극미량 검출 등 고감도 센서가 요구되어지고 있다.

이러한 요구사항을 만족시키기 위하여 일반적으로 전혈(혹은 소변, 타액)과 같은 소량의 생체시료를 샘플링하고 이로부터 혈장 혹은 세포를 분리하여 정제하는 분리필터 기술, 미세유체제어 등의 전처리 기술과 형광, 화학발광, 색변화 등의 감지 기술이 필요하다. 또 반응을 일으킨 시료 성분을 정확하게 감지하기 위하여 고감도의 신호 전환 기술이 필요하게 되는데 실리콘 반도체 기술, 광학 기술 등 다양한 IT 기술이 접목되어 성분을 감지하게 된다.

본 논문에서는 극미량의 생체성분을 정확하고 빠르게 감지할 수 있는 현장진단용 포터블 바이오센서 기술의 국내외 기술개발 동향, 특히 동향 등을 분석하고, 향후 시장 전망에 대하여 기술하고자 한다.

II. 국내의 기술개발 동향

1. 광학적 감지 기술

광학적인 측정방법을 이용하여 다양한 생화학물질들의 상호 반응을 검출하는 방법은 생화학 실험실에서 현재 널리 이용되고 있다. 일반적으로 형광물질, 인광물질, 발색물질, 방사선물질 등의 발광물질을 인식물질에 표지하여 인식물질과 분석물질과의 반응 유무를 표지된 발광물질의 광신호를 감지하여 검출해내는 기술을 표지식 바이오 포토닉 센서 기술이라고 한다. 현재 이를 상용화하여 대부분의 생명 과학 연구와 제약의 선별이나 검사에 형광이나

발색이 가능한 화학적 표지자를 공통적으로 부착하여 사용하고 있다[1].

가장 대표적인 예로 형광물질을 이용하는 DNA 칩을 들 수가 있다. 형광물질을 이용하는 DNA 칩 시스템은 immunochip을 제작하는 단계에 와있다. 또한 Hyseq사, Incyte사, Protogen사 등에서 개발하는 DNA 어레이칩은 미리 합성된 DNA를 pin spotting이나 inkjet dropping 방법으로 기판의 원하는 위치에 배열시키는 기술을 사용하고 있다. 장점은 공정이 간단하고 단가가 낮은 것이고 단점은 고밀도 어레이 형성이 어렵고 spotting 양의 미세제어가 힘들거나(pin spotting 방식) cartridge 내의 유전물질 교환이 까다롭다는(inkjet 방식) 것이다.

Affymetrix사에서는 포토리소그래피 공정과 화학적인 방법을 결합하여 고체기질 위에서 DNA를 하나씩 합성해 가면서 DNA 합성과 고정화를 동시에 수행하는 방식을 사용하고 있는데, 고밀도의 어레이 형성이 가능한 반면에 공정이 복잡하여 비용이 높고 수율이 낮다는 단점이 있다.

그리고, 질병진단용 바이오 어레이칩 기술은 타겟(target) 생체물질에 별도의 형광 표지자(label)를 부착시킨 뒤 광학 스캐너를 이용하여 생체물질을 검출하는 방식을 채택하고 있어, 신호 검출을 위해 고가의 광학계를 갖춘 대형 분석기기가 필요하고 다양한 타겟물질들을 형광물질로 균일하게 표지해야 하는 문제점이 남아 있다.

〈표 1〉 광학적 바이오센서 기술 비교 I

대표이사	대표도	어레이 형성방식	고정물질	검출방식	특징
Incyte		Pin을 이용한 micro spotting	cDNA, oligonucleotide	형광	<ul style="list-style-type: none"> - Contact 방식, 작동 간편 - Spotting 양의 미세제어 힘들 - 0.5~0.1nl(지름 100~200mm) - 10,000 probes/cm² - 공정 간단, 단가 낮음, 수율 높음
Hyseq/ Incyte		Inkjet을 이용한 micro dropping	cDNA, oligonucleotide	형광	<ul style="list-style-type: none"> - Non-contact 방식 - Dropping 양의 정량제어(수 pl) 가능 - Cartridge의 물질교환 문제 - 공정 간단, 단가 낮음, 수율 높음
Affymetrix		Photolithography를 이용한 직접 합성	Oligonucleotide (in situ 합성)	형광	<ul style="list-style-type: none"> - DNA 합성과 고정화 동시 수행 - 고집적(1cm²당 수십만 개) 가능 - 다수의 마스크 사용 - 공정 복잡, 단가 높음, 수율 낮음
Nanogen		Electronic addressing	Oligonucleotide	형광	<ul style="list-style-type: none"> - (+) 전극으로 DNA를 끌어들이어 특정 위치에 고정시킴 - Hybridization 시 농축효과 - 낮은 농도로 검사 가능
Infineon		Micro spotting	Oligonucleotide	전기화학	<ul style="list-style-type: none"> - CMOS 제어회로 일체화 칩을 이용한 전기화학적 신호 감지 및 처리 - 다수 센서에서 동시 데이터 샘플링 가능 - 효소 label 필요, array 집적도 낮음
Osmetech		Electronic addressing or spotting	Oligonucleotide	전기화학	<ul style="list-style-type: none"> - 리터기 제어회로를 이용하여 전기화학적 신호 감지 및 처리 - 데이터 샘플링 속도 빠름 - Signal probe(label) 필요 - 저가, 휴대형 측정장치 상용화
Combimatrix		CMOS 기반의 addressable microelectodes를 이용한 직접 합성	Oligonucleotide (in situ 합성)	형광 또는 전기화학	<ul style="list-style-type: none"> - Biocompatible porous layer가 코팅된 CMOS 칩의 전극 어레이 표면에 전기적 addressing을 통한 in situ DNA 합성 - 전기화학적 방법으로 전극 근처에만 합성에 필요한 acid를 형성 - Photolithography 공정 없이 병렬적인 어레이 형성이 가능

〈표 2〉 광학적 바이오센서 기술 비교 II

대표회사	대표도	어레이 형성방식	고정물질	검출방식	특징
Biacore (스웨덴)/ GE Healthcare		Spotting	Carboxymethyl-Dextran, Streptavidin etc. on gold	SPR	- 1980년대 말 단백질칩 최초 개발 - 초기 시장 80% 차지 - 고속처리에는 부적합 - 비표지식 - ~400 spot
Ciphergen		Spotting	-	SELDI-TOF (질량분석)	- 단백질 분석용 - 분석시간 짧고, 고행상도, 간단 - 단단히 고정된 경우 분석불가 - 단백질 회수 불가 - 1pg/ml 검출
BD Bioscience/ Clontech		Spotting	Antibody	형광 scanner	- 500개 monoclonal Ab 고정 - 2개 샘플 상대비교분석 1일 소요
Zyomix		Spotting	-	형광분석	- 3D pillar type(Si-MEMS 이용) - Non-specific binding 최소화 - Nanoliquid 핸들링 필요 없음 - 6개 채널 30가지 단백질 동시분석 - 1200개까지 분석가능(Min. 40µl) - 다양한 바이오 샘플 분석가능
Biosite/ Inverness		Spotting	Antibody	형광분석	- 전혈 사용, 모세관 플루이드스 - 급성심근경색, 울혈성심부전 - Potable 리더기(~15분) - 1pg-5ng/ml(BNP)
LG 생명과학		Spotting	-	형광 anti-IgE/B/SA/AP	- 어드밴슈어 알로스캔 - 150분 60가지 알레르기 진단 - 0.1ml 혈액채취(어린이 적합) - 현재 국내 150억 원 시장
KRIBB/ 케이맥쥬		Spotting	-	SPR	- 성공적 기술이전 - 최근에 회전거울 이용 소형화
PerkinElmer		Spotting (piezoelectric tip)	-	형광 scanner	- Porus HydroGel-coated slide - 단백질 고유구조 유지 - 낮은 노이즈, non-specific binding - 긴 wash 시간필요 - 75µl
Gyro		Lab-on-a-CD	Streptavidin-coated bead	Laser-induced fluorescence/ MALDI mass spectro	- 1CD(~100 arrays), 1 hour - 560 data points in < 5 hours (five CDs in batch run) - Nanoliter vol., Highthroughput - Sandwich labeling
Zeptosens		Spotting	Antibody	형광 CCD	- Planar wave guide(diffraction grating) - 일반 형광분석법보다 50배 민감 - Min. 12µl - 30min for 36 arrays - 6 separate arrays per slide

DNA 칩 기술과 함께 많이 연구되고 있는 단백질 어레이칩 기술은 DNA 칩과는 달리 대부분 spotting 방법을 이용한 어레이 형성 방식을 채택하고 있어, 상대적으로 어레이 밀도가 낮다. Biacore사는

1980년대 말 SPR 방식을 이용한 비표지식 단백질 칩을 최초로 개발하여 초기 시장의 80%를 차지하였고, 현재도 세계 시장을 주도하고 있으나 고속처리에는 부적합한 방식이다.

또한 CIPHERGEN사는 질량분석(SELDI-TOF)법을 이용한 제품을 생산하여 Biacore사와 함께 시장을 양분하고 있다. 분석시간이 짧고 고해상도 분석이 가능하나 단단히 고정된 경우 분석이 불가능하고 단백질 회수가 불가능하다는 단점이 있다.

BD Bioscience사는 형광 스캐너를 이용한 제품을 개발, 생산하고 있는데 이 기술에서는 약 500개의 monoclonal 항체 고정 가능하고 2개 샘플 상대비교 분석에 약 1일이 소요된다.

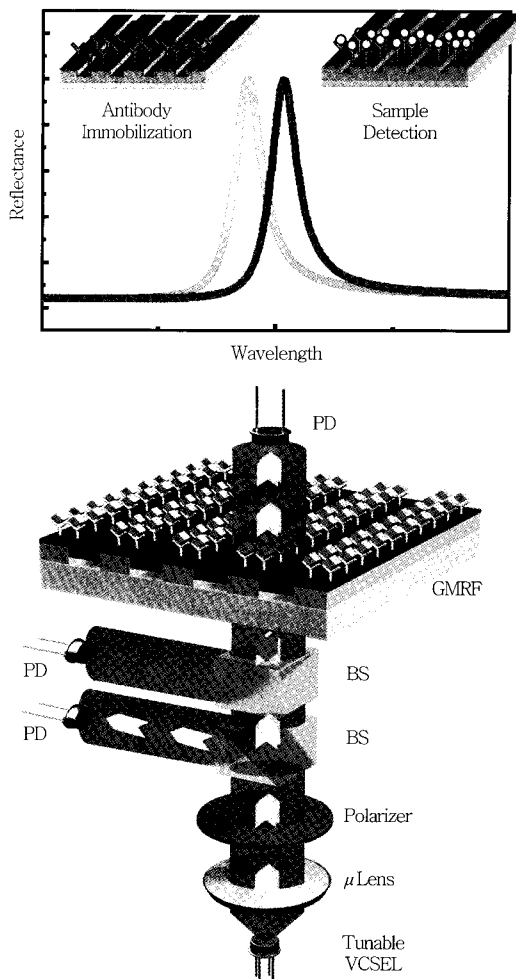
이 밖에도 Zymix, Biosite, PerkinElmer, Gyro, Zeptosens사 등에서 형광, SPR, MALDI mass spectroscopy 등을 이용한 고유 기술을 개발하고 있으며, 국내의 경우는 강원대, 한국생명공학연구원, 한국전자통신연구원 등에서는 SPR 기술을 이용한 단백질칩 개발을 진행하고 있으며, 특히 한국생명공학연구원에서는 생체분자 결합의 마이크로어레이 분석이 가능한 SPR 이미지 시스템을 개발하여 현재 시제품을 생산하고 있다. <표 1>과 <표 2>에 최근까지 개발된 국내외 광학적 바이오센서를 정리하였다.

그러나 이러한 분석 방법은 상당히 민감하지만 매우 느리고, 고가의 분석 장비가 있어야 한다는 단점들을 가지고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 생화학 반응 유무를 표지물질 없이 비표지 측정 기술 개발이 최근의 면역센서 분석시스템 개발이 활발하게 이루어지고 있는데, 대표적인 기술로서 표면 플라즈몬 공명 현상을 이용하는 방법(SPR), 캔틸레버의 변위를 측정하는 방법(cantilever), 수정 크리스탈의 공명주파수 변화를 측정하는 방법(QCM), 전계효과를 측정하는 방법(FET) 등이 있고, 광학적 방식으로 직접 측정해내는 비표지식 바이오 포토닉 센서 기술이 최근 들어 많이 연구되고 있다.

광학적 방식의 비표지식 바이오 포토닉 센서 기술로는 금속박막 표면상의 생화학 반응 유무에 따른 공명각의 변화를 측정하여 분석물질을 검출해 내는 SPR[2] 기술이 개발되어 있으나 아직 소형화하기에는 어렵다는 단점이 있다. 비표지식 바이오 포토닉 센서 기술에는 SPR 기술 이외에도 전반사 타원편광 분석기(total internal reflection ellipsometry)[3]

나 reflectometric interference spectroscopy[4] 등을 이용한 비표지식 바이오 포토닉 센서들이 보고되고 있으며 높은 신호대잡음비와 실시간 감지가 가능하고 반응이 일어나는 표면 변화에 대한 높은 민감성 등의 장점을 가지지만, 고가의 광분석 장비인 분광기가 필요하다는 단점이 있다.

비표지식이면서 분광기 없이 분석 가능한 예로서 공진 반사광 바이오센서 기술이 있는데, 이는 광파장 이하의 주기를 가진 주기적 표면 격자구조에서 나타나는 예리한 공진 반사를 이용하여 표면에서 일어나는 인식물질과 분석물질간의 결합에 의한 굴절률이나 두께의 변화를 고감도로 측정할 수 있다[5]. (그림 1)에 보인 예와 같이 상단 왼쪽 그림과 같이 공진

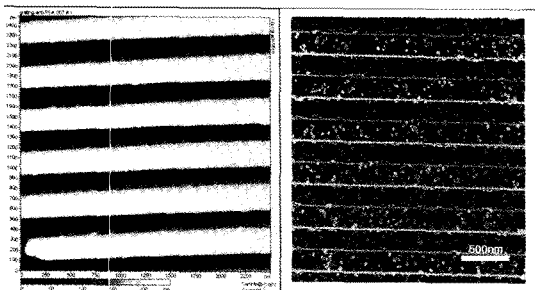


(그림 1) 공진반사광 바이오센서의 구조 및 측정원리

격자 표면에 항체를 고정화한 후 아래 그림의 구조와 같은 광학계를 이용하여 수직 입사광의 공진 반사 파장을 먼저 측정하고, 상단 오른쪽 그림과 같이 항원-항체 반응을 일으킨 후 다시 공진 반사 파장을 측정하여 이 측정치의 차이로부터 표면상의 광학적 두께 변화를 검출하는데, 이론적으로 계산한 결과 1nm 이상의 두께 변화를 감지할 수 있다[6].

공진 반사광 바이오센서의 핵심 요소기술은 공진 반사를 일으키는 나노급 격자 구조체인 공진 반사 필터의 제작, 구조체 표면의 바이오물질 고정화, 파장가변형 광원 및 고감도 수광소자 제작, 다중화 집적 시스템 기술로 나눌 수 있다. 센서의 감도를 높이기 위해서는 공진 반사 필터의 조절 가능한 파라미터에 따른 필터의 공진 반사 파장의 변화를 확인할 필요가 있다. 공진반사 필터는 유리나 플라스틱 기판 위에 나노임프린트 방법으로 제작할 수도 있다. 그리고 저가의 일회용 진단칩에 사용하기 위해서 금속 금형을 제작하여 사출 방법을 이용하여 나노패턴을 플라스틱 사출칩에 전사하는 방법에 대한 연구도 진행되고 있고, 예비 시험 결과 충분히 가능성이 있는 것으로 확인되었다. 따라서 저가이면서 일회용이고 환경 친화적인 바이오센서의 구현이 가능하다.

(그림 2)의 왼쪽 이미지는 고정화된 PSA 항체에 항원을 결합시킨 후 AFM으로 관찰한 필터 표면(항원-항체 반응 지점이 밝게 보임)이고, 오른쪽 이미지는 항원-항체 반응을 SEM으로 확인하기 위하여 항체에 결합된 항원에 다시 30nm Au 나노입자를 붙인 2차 항체를 결합시킨 후 관찰한 표면 사진이다. 기준 파장을 선정하기 위하여 PBS 용액을 투여한 후 측정된 공진반사광의 투과 스펙트럼을 먼저



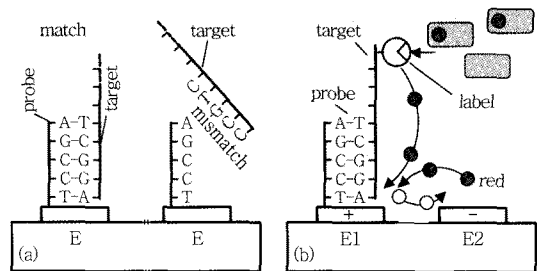
(그림 2) 공진반사광 필터의 AFM과 SEM 이미지

측정하고, PSA를 농도별로 투여하여 공진반사 파장을 측정한다. 반응 속도 차이에 의해서 시간에 따라 특정 파장의 위치가 지속적으로 변화하며, 고정화된 항체와 주입된 항원이 모두 반응하게 되면 더 이상 시간이 경과해도 peak의 위치가 변화되지 않는 saturation 영역에 도달하게 된다. 이러한 방법으로 1ng/ml의 PSA를 측정할 수 있었다.

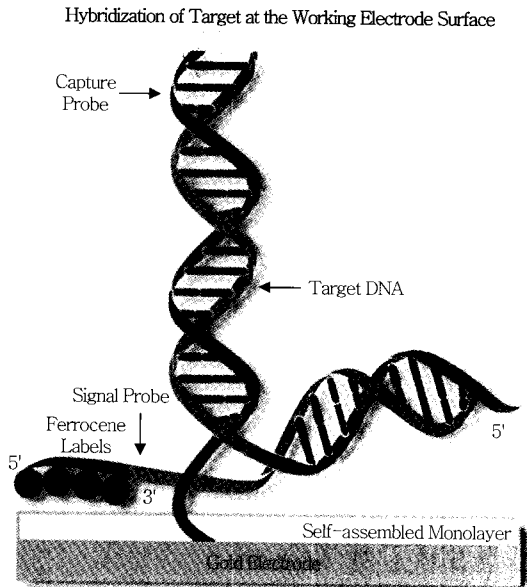
후대 가능하고 저가의 공진 반사광 바이오센서를 구현하기 위해서는 분광기를 대체할 수 있는 파장가변 광원 소자와 고감도 수광소자 그리고 다중화 센싱을 위한 신호처리 기술과 집적 시스템 기술도 함께 개발되어야 할 것이다.

2. 전기적 감지 기술

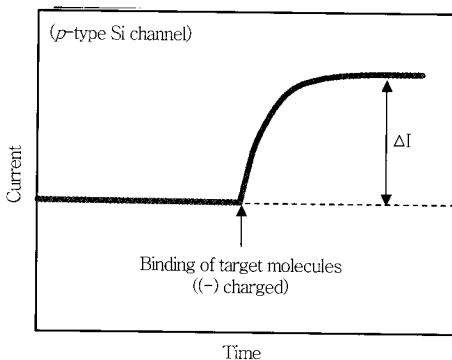
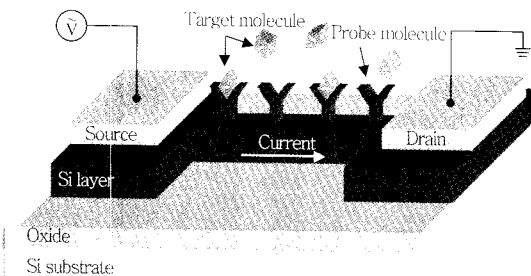
전기적 감지 방식에 의한 바이오센서는 검출하고자 하는 타깃 바이오 물질(DNA, 단백질 등)이 센서 감지부의 프로브(probe) 물질과 특이적으로 결합할 때 유도되는 센서의 전기적 특성 변화를 검출한다. 전기적 감지 방식은 크게 전기화학적 방식과 나노선 채널을 이용한 FET 방식으로 나눌 수 있는데, 전기화학적 방식은 타깃 물질과 프로브 물질 간의 결합 시 발생하는 산화/환원 반응에 의해 유도되는 전류 변화를 센서 전극을 이용하여 측정하는 것이다. 이러한 방식은 독일의 Infineon사(그림 3) 참조[7]와 미국의 Osmetech(Clinical Microsensors)사(그림 4) 참조[8]에서 개발한 DNA 센서 등에 채택되고 있는데, 전기적 제어회로를 이용하여 전기화학적 신호를 감지, 처리하기 때문에 다수의 센서에서 동시에 고속의 데이터 샘플링 및 처리가 가능하며 저



(그림 3) 전기화학적 방식을 이용한 Infineon사의 DNA 센서칩 기술 개요도



(그림 4) 전기화학적 방식을 이용한 Osmetech사의 DNA 센서칩 기술 개요도



(그림 5) 실리콘 나노선 채널을 이용한 FET 바이오센서의 구조 및 원리

가 휴대형 측정장치의 상용화가 가능하다는 장점을 가지고 있다.

하지만 전기화학적 반응을 유도하기 위해서는 타


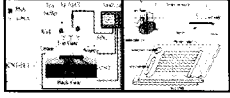

깃 분자와 프로브 분자 이외에 제 3의 표지물질이 필요하므로 시료의 처리 과정이 복잡하고, 특히 단백질의 경우, 표지물질로 인해 활성이 저해를 받을 수 있을 뿐 아니라 균일한 표지가 이루어지지 않을 수 있기 때문에 측정의 정확도가 떨어질 수 있다는 단점을 가진다. 또한 전기화학적 신호가 발생할 수 있는 특정한 반응환경을 요구하므로 DNA, 단백질 등 다양한 형태의 생체물질을 동시에 검출하기 어렵다.

반면 나노선 채널을 이용한 FET 방식의 바이오센서는 나노선 표면에 결합하는 바이오 물질의 자체 전하에 의해 유발되는 나노선 내부의 전기 전도도 변화를 검출하는 원리를 이용한 비표지 방식이다 (그림 5) 참조). 특히, 수십 나노미터 정도의 선폼를 가지는 나노선의 경우 표면적 대 부피의 비율이 매우 크기 때문에 저분자 또는 소량의 바이오 물질이 표면에 결합하더라도 나노선 채널 전체의 전도도가 크게 변한다. 따라서, ISFET과 같은 종래의 FET 방식 바이오센서에 비해 고감도의 신호 변환이 가능하고, 신호처리 회로를 함께 집적시킨 스마트 센서 제조에 매우 유리하여 최근 이를 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

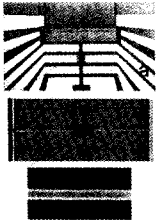



<표 3>에 정리된 바와 같이, 나노선 FET 구조의 센서 기술은 Harvard 대학의 Lieber 교수 연구팀이 최초로 구현하였는데[9], CVD법을 이용한 보텀업(bottom-up) 방식으로 성장시킨 실리콘 나노선을 기판 위에 배열시킨 뒤, 그 양단에 전극을 형성하는 방식으로 나노 실리콘 FET 센서를 제작하여 0.9pg/ml의 암마커 단백질(PSA, CEA, Mucin)을 검출하였다. 이 밖에도 일본 Osaka 대학에서는 보텀업 방식을 이용한 카본나노튜브(CNT) FET 센서를 이용하여 6.8 fM의 DNA를 검출하였고[10], 한국화학연구원에서도 이와 유사한 CNT FET 소자로 250 pM의 IgE 단백질과 10nm의 thrombin을 검출하여 암 진단 및 단백질 검출과 유해가스 검출을 위한 고감도 센서의 가능성을 제시하였다[11].

나노선 FET 바이오센서의 핵심요소 기술은 나노선 구조체의 제작, 구조체 표면의 바이오 활성화 및 다중화 집적 시스템 기술로 나눌 수 있는데, 앞에서

〈표 3〉 보텀업 제조 방식을 이용한 FET 바이오센서 동향

대표기관	대표도	코팅막 소재/바이오리셉터	특징
Harvard Univ.		단분자/DNA, 항체	- Bottom-up Si FET 소자 - 1nm 이하 코팅막, 저분자 검출 - 0.9pg/ml의 암마커 인자 검출 - 상용화 진행중
Osaka Univ.		SiNx/항체	- Bottom-up CNT-FET 소자 - 전위차 측정법 - 6.8 fM DNA 검출 - 상용화 진행중
KRICT (한국화학연구원)		CDI-Tween20/ 항체, aptamer	- Bottom-up CNT-FET 소자 - 250 pM IgE, 10nm thrombin - 암 진단 및 단분자 검출과 유해 가스 검출 소자

〈표 4〉 톱다운 제조 방식을 이용한 FET 바이오센서 동향

연구그룹	대표도	감지물질	특징
Hewlett Packard사		DNA/ 단백질	- 비표지식, 실시간 검출 - 전자빔리소그래피와 건식식각 공정을 이용한 나노채널 형성 - Silicon-on-Insulator(SOI) 기판 이용
Caltech		DNA/ 단백질	- Nanowire pattern transfer - Low-power, flexible Si FET - 수 ppb의 유독 화학물 검출 - 22 fM DNA 검출
Mark A. Reed 그룹 (Yale Univ.)		단백질	- 비표지식, 실시간 검출 - 포토리소그래피와 건식, 습식 혼합공정을 이용한 나노 채널 형성 - Silicon-on-Insulator(SOI) 기판 사용
IME(싱가폴)		DNA	- 비표지식, 실시간 검출 - Deep UV 리소그래피와 산화공정을 이용한 실리콘 나노채널 형성 - SOI 기판 사용

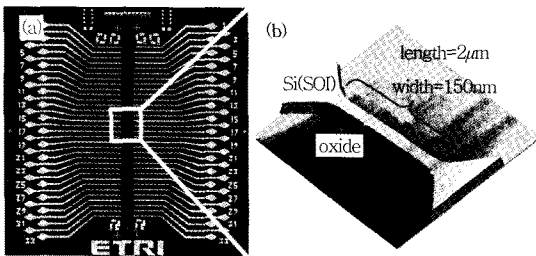
언급한 보텀업 방식에서는 나노선 위치제어가 어려워 대량 생산이나 센서의 집적화에는 많은 한계가 예상된다. 이를 타개할 수 있는 방법은 리소그래피와 식각 기술을 이용한 톱다운(top-down) 방식의 실리콘 반도체 제작 공정을 사용하는 것이며 이는 기존의 CMOS 공정을 그대로 활용할 수 있어 대량 생산을 통한 실용화에 매우 유리하다(〈표 4〉 참조).

톱다운 방식을 이용한 나노선 FET 바이오센서는 Hewlett-Packard의 Williams 연구팀에서 초기 연구가 이루어졌는데[12], 전자빔 리소그래피를 이용

하여 나노미터 스케일의 선포를 가지는 채널을 구성하여 pM 수준의 DNA, 단백질 등의 검출을 수행하였다. 한편, Caltech에서는 나노선 패턴전이 방법을 이용하여 수많은 가닥으로 이루어진 실리콘 나노선을 플라스틱 기판 위에 형성하여 바이오센서를 제작하였으며, 수 ppb 감도의 유독 화학물 검출과 수 pg의 DNA 분석이 가능함을 보였다[13]. 또한, Yale 대학의 Reed 교수 연구팀에서는 기존의 건식식각 공정에 의한 채널 특성 저하를 방지하기 위하여 포토리소그래피와 비등방성 습식 식각법이 결합된 방

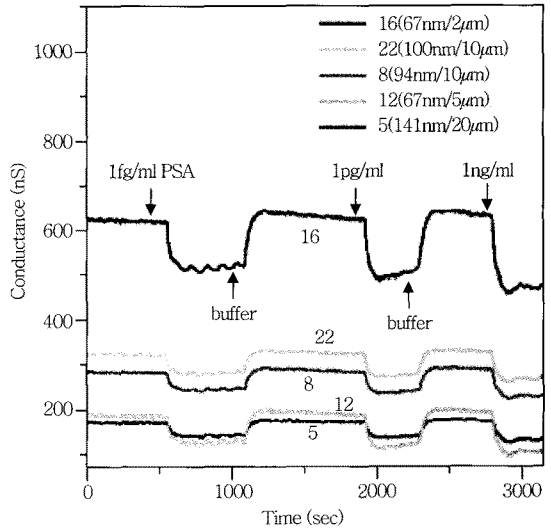
식으로 SOI 기판 상에 수십 나노미터 선포의 나노채널을 가지는 FET 센서를 구현하였는데, 이를 이용하여 100 fM 수준의 IgA 및 IgG 단백질을 검출하였다[14]. 이 밖에도 싱가포르 IME에서는 Deep UV 리소그래피와 건식식각법을 이용하여 50~100nm 선포의 실리콘 나노선을 1차로 패터닝한 뒤 추가적인 산화 공정을 통해 수 나노미터 두께의 선포를 구현하여 10 fM의 DNA를 검출하는 나노선 FET 센서를 제작하는 데 성공하였다[15].

현재 ETRI에서도 기존의 톱다운 방식의 CMOS 공정을 그대로 활용하는 방식을 사용하여 나노선 FET 바이오센서 연구를 수행중에 있으며, 전립선암의 표지자로서 알려져 있는 PSA를 대상으로 항원-항체 반응을 이용한 센서를 제작한 바 있다[16]. (그림 6)은 나노종합팹센터의 8인치 CMOS 제작 공정을 통해 제작된 나노선 FET 바이오센서칩의 형상으로, 한 개의 칩에 다양한 선포를 가지는 33개의 채널이 형성되어 있다.



(그림 6) ETRI에서 제작한 CMOS 공정 기반의 (a) 나노선 FET 바이오센서 소자칩(2cm×2cm) 및 (b) 나노선 채널 형상

또한, (그림 7)은 제작된 나노 채널 표면에 anti-PSA를 고정화시켜 센서를 제작하고, 여기에 1µM phosphate 버퍼용액과 1fg/ml, 1pg/ml, 1ng/ml 농도의 PSA가 함유된 용액을 각각 번갈아가며 센서에 노출시켰을 때 측정되는 나노채널의 전기 전도도 변화를 보여준다. 여기서 알 수 있듯이 CMOS 기술 기반의 나노 FET 바이오센서는 비표지, 실시간으로 고감도의 검출이 가능한 기술로서 높은 재현성으로 대량 생산이 가능하여 상품화에 유리한 이점을 지니고 있다.



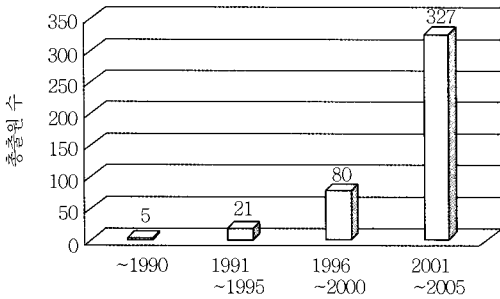
(그림 7) ETRI에서 제작한 나노선 FET 바이오센서를 이용한 PSA의 실시간 검출 특성(n-type 실리콘 채널)[16]

한편 나노선 표면의 바이오 활성화 분야에 있어서도 일부 소수의 바이오 콘텐츠에 대한 관련 기술을 개발중이지만 아직 체계적이고 센서의 다중화에 요구되는 선택적 반응을 위한 기술 확보는 초보적인 수준이다. 또한, 다중 센서 어레이의 집적기술이나 검출 신호의 처리 기술 등의 시스템 기술 역시 실용화에 시급히 요구되는 기술이다.

III. 국내의 특허 동향

1. 국내 특허 현황

국내에서는 1999년까지는 바이오칩/바이오센서 관련 특허출원이 적었으나, 2000년 이후 바이오칩 제조방법에 대한 출원을 중심으로 증가하고 있다. 2004년 특허청의 특허동향기술조사 보고서에 따르면 한국의 바이오칩 관련 특허출원은 1999년 이전 세계 특허출원의 2%에서, 1999년 이후로는 18%까지 증가하여 양적으로 많은 성장을 이룬 것으로 나타났다. (그림 8)의 특허청 보도자료에 따르면, 바이오센서에 관한 특허 출원도 2006년 10월 현재까지 327건이 출원되는 등 급속한 증가세를 나타내고



<자료>: 2006년 10월 특허청 보도자료[18]

(그림 8) 바이오센서 연도별 출원 동향

있다[17],[18].

바이오칩 관련 국내 업체들은 원천기술을 보유하지 못해 향후 시장 확대에 따른 특허 분쟁 등의 우려가 있어, 자체 기술개발을 통하여 조기에 원천 기술 특허를 확보하는 노력이 필요한 실정이다. 최근 국내 기업들도 Affymetrix의 DNA 칩 관련 원천특허를 회피하기 위하여 단백질칩이나 랩온어칩 기술을 개발중에 있다(<표 5> 참조).

<표 5> 국내 핵심 특허

출원인	기술 특징
삼성전자	회전하는 프리즘디스크와 마이크로 스캐닝미러를 채용한 바이오칩 스캐너
LG생명과학	고분자젤을 이용한 바이오칩 제작
바이오메드랩/마이진	HPV(사람유두종바이러스) 검출용 마이크로 어레이 DNA 칩
프로테오젠/한국기술산업	신약 스크리닝을 위한 단백질칩 기술 및 펩타이드 항암물질
디지털바이오 테크놀로지	형광검출법을 이용한 심혈관 진단 마커 진단 키트
마크로젠	염색체 이상 검정방법 및 마이크로어레이 칩
한국전자통신연구원	프로그래머블 마스크 및 이를 이용한 생체분자 어레이 형성 방법

국내에서는 삼성전자와 LG전자를 비롯하여 생명공학연구원, 한국전자통신연구원, 한국과학기술연구원 등의 정부출연기관에 이어 바이오니어, 지노믹트리, 디지털바이오테크놀로지, 마크로젠, 다이아칩, 바이오메드랩 등의 벤처기업들의 특허출원이 증가하고 있다.

국내에서는 LG전자가 초창기 바이오칩 관련 특허 출원에 앞장서 왔으며, DNA 칩에 의하여 DNA

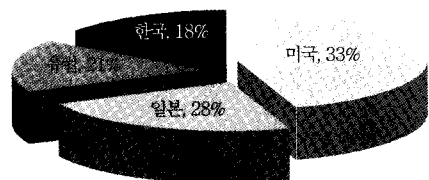
검출 기술, 마이크로어레이 제작 기술, 생체물질 패턴 형성장치 등 다양한 특허를 출원하였다. 최근에는 LG생명과학에서도 생체분자 고정용 고분자젤이나 비드를 이용한 바이오칩 제조방법에 대한 특허를 출원하고 있다. 삼성전자의 경우 칩재료와 LoC 그리고 응용기술 분야 등 다양한 연구개발을 하고 있으며, 회전하는 프리즘디스크와 마이크로 스캐닝미러를 채용한 휴대용 바이오칩 스캐너 등을 개발하였다.

국내 벤처업체인 나노엔텍은 자회사 디지털바이오테크놀로지를 통해 심혈관 진단의료기기 프렌드 진단키트를 특허 등록하였고, DNA 칩 제작업체인 마크로젠은 최근 염색체 이상 증후군 진단용 어레이 칩 특허를 다수 등록하였다.

한국전자통신연구원에서는 액정디스플레이를 활용한 프로그래머블 마스크를 이용하여 생체분자 어레이를 형성하는 방법에 대한 특허를 출원하여 적은 제작비용으로 바이오칩 제작이 가능한 기술을 확보하였다.

2. 국외 지식재산권 현황

2004년 특허청 특허기술동향조사 보고서에 따르면, 1999년 이전 바이오칩 관련 특허출원은 미국이 74%로 압도적인 숫자를 차지하고 있으나, 1999년 이후 2003년까지 특허출원은 미국 33%, 일본 28%, 유럽 21%, 한국 18%를 차지하고 있다(그림 9) 참조). 이 중 바이오칩 제작기술 분야는 전체 바이오칩 분야 특허출원의 43%로 최근 연구개발이 활발히 진행되고 있으며, 국가별로는 미국과 일본이 앞서가고 있으며, 유럽에 이어 한국의 특허 비율도 13%를 차지하고 있다.



<자료>: 2004년도 특허청 특허동향조사 보고서[18]

(그림 9) 바이오칩 전체 출원에 대한 국가별 출원 현황 비교

<표 6> 검출기술에 따른 바이오칩 특허검색 결과

검출기술	소분류	특허출원
형광	Fluorescence	371
	Scattering	151
	Polarization	7
전기화학	Electro-chemical	33
자성	Magnetic detection	97
	Surface plasmon resonance	114
비표지	Waveguide	31
	Mass change	29
	Scanning probe	91

<자료>: 2004년 한국생명공학연구원 바이오나노연구센터 특허맵 보고서[19]

<표 7> 국외 핵심 특허

출원인	기술 특징
Affymetrix	유리기판 위에 Photolithography 방법으로 올리고뉴클레오티드를 배열
Affymetrix	Spatially-addressable immobilization of anti-ligands on surfaces
Amersham International	기체의 흐름을 조절하여 방울을 분사시키는 inkjet printing을 이용한 어레이
Zyomix	실리콘필러 구조 기판을 이용한 비특이적 반응의 최소화
Incyte Pharmaceuticals	펄스 젯팅 장치를 이용하여 고상 phosphoramidite 방법으로 올리고핵산을 합성하는 기술
Nanogen	격자형 active programmable matrix devices 시스템 제작을 위하여 금을 사용한 특허
Fuji Photo Film	유기물질에 의하여 형성된 요철을 갖는 고체 상태의 담체에 관한 특허
Motorola	전극에 펄스식 산 프로브를 붙이고 산화 환원 전기화학적 검출
Infineon	전기적 검출이 가능한 어레이구조의 바이오칩

<표 6>[19]과 <표 7>에 나타나 있듯이, 기술적으로 분류하였을 때, 기판 및 고정화 기술 분야에서는 유리 기판이 바이오칩의 기판 재료로 가장 많이 사용되었으며, Affymetrix사가 주도하고 있는데, 유리기판 위에 올리고뉴클레오티드를 광학리소그래피 방법으로 배열하는 특허를 가지고 있으며, 빛에 의해 제거되는 보호기를 갖는 리간드를 도입한 특허도 출원하였다. 그 밖에 금박막(Nanogen사)이나 실리콘 재료(Zyomix사)를 사용한 특허도 출원되었으며, 제조단가가 낮은 특수 기판이나 표면적이 높은 다공

성 구조 재료들도 많은 특허가 나오고 있는데, Fuji Photo Film에서는 유기물질 요철을 이용한 특허를 출원하였다.

마이크로어레이 제조방법 분야에서는 Affymetrix사가 포토리소그래피 방법을 이용한 폴리펩타이드 어레이 합성 기술을 출원하였고, Amersham International사와 Incyte Pharmaceuticals사에서는 잉크젯 프린팅 관련 특허를 출원하였으며, HP사 등 기타 업체에서는 마이크로피펫을 이용하여 스포팅하는 특허를 출원하였다. Nanogen사는 self-addressable, self-assembling이 가능하도록 전기적으로 활성화하는 방법을 이용한 바이오칩을 개발하여 특허를 출원하였다.

표지식 형광 검출기술 분야에서는 Affymetrix사와 Nanogen사의 특허가 많은 원천기술 관련 특허를 보유하고 있고, 전기화학적 검출기술 분야에서는 Motorola사에서 PNA를 전극에 공유결합시키고 산화 환원을 이용하여 분자를 검출하는 특허를 보유하고 있다.

비표지식 검출기술 관련 특허로는 금속 박막에서의 SPR 현상을 이용한 분자 흡착 센서기술이 대표적이다. SPR 센서의 경우 동시에 다수의 시료 및 콘텐츠에 대한 분석이 가능한 어레이 및 이미징 방식을 기반으로 하는 센서 기술 특허가 최근 주종을 이루고 있으며, 최근에는 프리즘 대신 회절격자(grating)를 이용한 센서, SPR 센서를 2차원으로 확장하여 어레이 분석을 가능하게 하는 특허가 출원되었다. 그 밖에 비표지식 검출기술로는 나노 크기 차원의 단분자 분석을 위한 AFM이나 scanning probe 방식의 분석기술 출원이 있고, 마이크로캐널 레버를 이용한 질량 분석기술을 응용한 센서 특허 등이 있다.

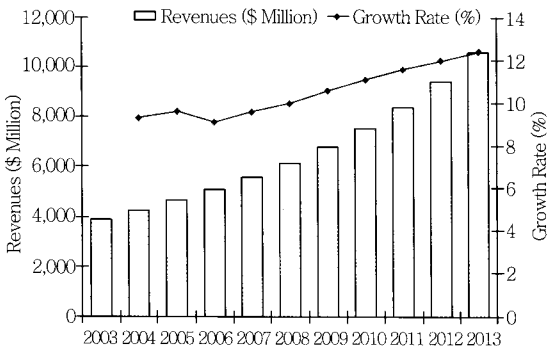
랩온어칩(Lab-on-a-chip) 기술은 Affymetrix사와 같은 강력한 원천특허가 아직 없다는 점과 바이오칩 산업이 핵심 특허의 영향을 많이 받는다는 점을 고려할 때, 바이오칩 개발에서 후발주자인 한국이 선택과 집중을 해야 할 분야로 관심을 기울일 필요가 있다.

IV. 시장 전망

바이오센서의 개발의 동력원이 되면서 연구의 필요성을 확인할 수 있는 세계시장 규모와 시장 전망을 여러 문헌을 통해서 조사한 결과, 2006년 바이오센서 세계시장 규모는 50억 달러였으며, 2013년에는 연평균 성장률이 12.5%로 세계시장 규모는 105억 달러에 이를 것으로 추정되었다(그림 10) 참조).

그리고, 이중 만성질환 등의 특정 질병을 진단하기 위한 바이오센서인 POC 바이오센서는 전체 바이오센서 시장의 47%를 점유하고 있다. 이러한 POC 바이오센서는 2013년 연평균 성장률 11%로 세계시장규모는 50억 달러에 이를 것으로 추정된다

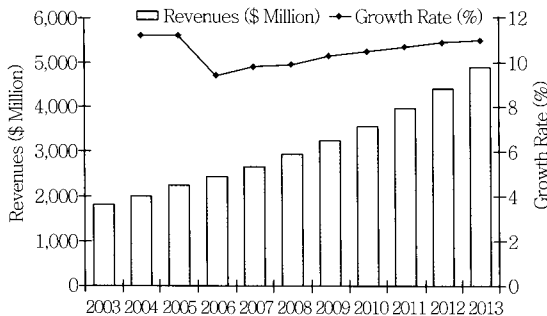
Total Biosensors Market: Revenue Forecasts(World), 2003~2013



주) All figures are rounded: the base year is 2006.
 <자료>: Frost & Sullivan, 2006.

(그림10) 전세계 바이오센서 시장 규모 전망

Point-of-Care Biosensors Market: Revenue Forecasts(World), 2003~2013



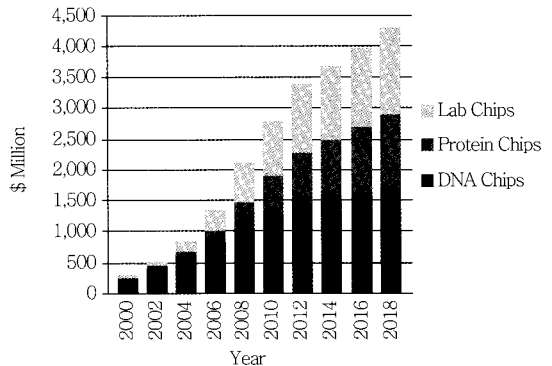
주) All figures are rounded: the base year is 2006.
 <자료>: Frost & Sullivan, 2006.

(그림11) 전세계 POC 바이오센서 시장 규모 전망

(그림 11) 참조). 아울러, 국내 진단기 시장규모는 2008년에 약 600억 원이며, 2010년에는 1,000억 원에 이를 것으로 추산되며, 혈당기의 경우 OEM 방식으로 수출이 이루어지고 있다.

바이오센서 시장은 매년 개발되는 새로운 기술개발로 인해 지속적인 성장을 거듭하고 있으며 기술적으로 그리고 경제적인 기반을 가질 것으로 예측된다.

이와 더불어 바이오센서에 적용이 가능한 바이오칩의 세계시장 규모는 2008년 대략 2,094million 달러 규모이며, 누적 연평균 성장률은 25.5%라고 Global Industry Analysis Inc.가 평가하고 있고, 시장 규모로 볼 때 단백질칩이 바이오칩 시장에서 차지하는 비중은 그다지 높지 않은 것이 사실이나 58%의 높은 성장률을 보이고 있다. 세계시장조사전문기관인 Global Industry Analysis Inc.는 2008년 보고서 “Biochips”에서 세계의 단백질칩 시장이 2006년 169.5million 달러에서 2010년 619.8million 달러 규모로 급격히 성장할 것으로 내다보았으며, 특히 2015년에는 1171.5million 달러 규모의 큰 성장을 예측했다(그림 12) 참조).



<자료>: Global Industry Analysts Inc., “Biochips,” 2008.

(그림 12) 바이오칩 시장현황 및 전망

V. 결론

우리 생활에 편리함과 즐거움을 주는 IT가 이제는 우리의 삶의 질 향상에 기여하고 있고 또한 의료 서비스의 패러다임 자체를 바꾸고 있다. 수요자 중심의 의료에서 사용자 중심으로, 치료의학에서 예방

의학으로, 질병중심에서 웰빙중심으로 건강관리의 패러다임이 바뀌고 있고 그 근간에는 인터넷, 모바일, 유비쿼터스와 같은 IT가 이러한 변화의 중심에 있다고 하겠다.

유비쿼터스 건강관리를 위한 현장진단용 바이오센서 기술은 정확하고 재연성있는 생체정보를 획득함에 있어서 사용자의 불편함을 최소화시키고 비용의 경제성도 고려하는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 또한 획득된 정보가 프라이버시가 침해되지 않는 범위 내에서 언제 어디서나 공유되어 건강이나 생활 관리에 적절하게 피드백 되어야 하는 원칙도 지켜져야만 한다. 그리고 무엇보다도 우선적으로 병원의 전자기록 시스템(electric medical record)이 도입되어 유비쿼터스의 더욱 효율적인 활용이 이루어져야 할 것이다.

우리나라의 강한 IT를 바탕으로 하는 유비쿼터스 건강관리 시장을 활성화하기 위해서는 무엇보다도 의료서비스에 관련된 법, 제도의 개선이 필요하다. 미국의 오바마 정부는 의료비 절감을 위하여 유비쿼터스 건강관리 서비스를 장려하고 있는 상황이다. 우리나라에서도 의료취약지역 거주자와 만성질환자 등 450만 명을 대상으로 원격진료 유비쿼터스 헬스케어 서비스를 허용하는 방안이 보건복지부에서 추진중에 있다.

마지막으로 유비쿼터스 건강관리는 생명의 문제를 다루고 있는 분야인 만큼 기술적인 발전과 더불어 시민단체, 종교단체 등과의 긴밀한 협의를 통해 융합에 따른 종교적, 도덕적, 윤리적 문제에 대한 대응도 필요하다고 하겠다.

● 용어해설 ●

비표지 방식(label-free method): 일반적으로 분석물질의 유무를 판별하기 위해서는 분석물질과 강하게 결합하는 인식물질에 흡광, 형광, 인광, 발색, 방사선 물질 등의 표지자를 결합시킨 표지물질을 사용하게 되는데, 비표지 방식은 이러한 표지물질 없이 측정할 수 있는 방식을 말한다.

Point-of-Care 바이오센서: 환자가 처치(care) 받는 위치와 근접한 곳에서 원심분리 등 검체의 전처리 없이 신속하게 검사를 시행하여 진단 및 치료에 이용할 수 있는 바이오센서를 의미한다.

약어 정리

AFM	Atomic Force Microscopy
CAMUS	Context-Aware Middleware for URC Systems
CEA	Cacinoembryonic Antigen
CNT	Carbon Nanotube
CMOS	Complementary Metal-Oxide Semiconductor
CVD	Chemical Vapor Deposition
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ECA	Event Condition-Action
FET	Field Effect Transistor
GIS	Geographical Information System
GMRF	Guided Mode Resonance Filter
GPS	Global Positioning System
ISFET	Ion-Selective Field Effect Transistor
ORRB	Optical Resonance Reflection Biosensor
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PNA	Peptide Nucleic Acid
POC	Point-of-Care
PSA	Prostate Specific Antigen
QCM	Quartz Crystal Microbalance
SEM	Scanning Electron Microscopy
SOI	Silicon-On-Insulator
SPR	Surface Plasmon Resonance

참고 문헌

- [1] M.A. Cooper, "Optical Biosensors in Drug Discovery," *Nature Reviews-drug Discovery*, Vol.1, 2002, pp.515-528.
- [2] J. Homla, S.S. Yee, and G. Gauglitz, "Surface Plasmon Resonance Sensors: Review," *Sensors and Actuators B*, Vol.54, 1999, pp.3-15.
- [3] A.V. Nabok, A. Tsargorodskaya, A. Hollo-way, N.F. Starodub, A. Demchenko, and O. Gojster, "Registration of Low Molecular Weight Environmental Toxins with Total Internal Reflection Ellipsometry," *Sensors, Proc. of IEEE*, Vol.3, 2004, pp.1195-1198.
- [4] C. Hanel and G. Gauglitz, "Comparison of Reflectometric Interference Spectroscopy with

- Other Instruments for Label-free Optical Detection," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Vol.372, 2002, pp.91-100.
- [5] B. Lin, J. Qiu, J. Gerstenmeier, P. Li, H. Pien, J. Pepper, and B. Cunningham, "A Label-Free Optical Technique for Detecting Small Molecule Interactions," *Biosensors and Bioelectronics*, Vol.17, 2002, pp.827-834.
- [6] Jongcheol Hong, Kyung-Hyun Kim, Jae-Heon Shin, Chul Huh, and Gun Yong Sung, "Prediction of the Limit of Detection of an Optical Resonant Reflection Biosensor," *Optics Express*, Vol.15, No.14, 9 July 2007, pp.8972-8978.
- [7] Franz Hofmann, Alexander Frey, Birgit Holzapf, Meinrad Schienle, Christian Paulus, Petra Schindler-Bauer, Reiner Hintsche, Eric Nebling, Joerg Albers, Walter Gumbrecht, and Roland Thewes, "Passive DNA Sensor with Gold Electrodes Fabricated in a CMOS Backend Process," *In Proc. of the 32nd European Solid-State Device Research Conf.*, Firenze, Italy, Sep. 2002, pp.487-490.
- [8] <http://www.osmetech.com>
- [9] Gengfeng Zheng, Fernando Patolsky, Yi Cui, Wayne U. Wang, and Charles M. Lieber, "Multiplexed Electrical Detection of Cancer Markers with Nanowire Sensor Arrays," *Nature Biotech.*, Vol.23, 2005, pp.1294-1301.
- [10] Kenzo Maehashi, Kazuhiko Matsumoto, Kagan Kerman, Yuzuru Takamura, and Eiichi Tamiya, "Ultrasensitive Detection of DNA Hybridization Using Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *J. Appl. Phys.*, Vol.43, Jan. 2004, pp.L1558-L1560.
- [11] Jeong-O Lee, Hye-Mi So, Eun-Kyoung Jeon, Hyunju Chang, Keehoon Won, and Young Hwan Kim, "Aptamers as Molecular Recognition Elements for Electrical Nanobiosensors," *Anal. Bioanal. Chem.*, Vol.390, 2008, pp.1023-1032.
- [12] Z. Li, Y. Chen, X. Li, T.I. Kamins, K. Nauka, and R.S. Williams, "Sequence-Specific Label-Free DNA Sensors Based on Silicon Nanowires," *Nano. Lett.*, Vol.4, 2004, pp.245-247.
- [13] Yuri L. Bunimovich, Young Shik Shin, Woon-Seok Yeo, Michael Amori, Gabriel Kwong, and James R. Heath, "Quantitative Real-Time Measurements of DNA Hybridization with Alkylated Nonoxidized Silicon Nanowires in Electrolyte Solution," *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.128, 2006, pp.16323-331.
- [14] Eric Stern, James F. Klemic, David A. Routenberg, Pauline N. Wyrembak, Daniel B. Turner-Evans, Andrew D. Hamilton, David A. LaVan, Tarek M. Fahmy, and Mark A. Reed, "Label-free Immunodetection with CMOS-compatible Semiconducting Nanowires," *Nature*, Vol.445, 2007, pp.519-522.
- [15] Zhilqiang Gao, Ajay Agarwal, Alastair D. Trigg, Navab Singh, Cheng Fang, Chih-Hang Tung, Yi Fan, Kavitha D. Buddharaju, and Jinming Kong, "Silicon Nanowire Arrays for Label-Free Detection of DNA," *Anal. Chem.*, Vol.79, 2007, pp.3291-3297.
- [16] Ansoon Kim, Chil Seong Ah, Han Young Yu, Jong-Heon Yang, In-Bok Baek, Chang-Guen Ahn, Chan Woo Park, Myung Sim Jun, and Sungjae Lee, "Ultra-sensitive, Label-free, and Real-time Immunodetection Using Silicon Field-effect Transistors," *Appl. Phys. Lett.*, Vol.91, 2007, p.103901.
- [17] 특허청, PM 보고서 "바이오칩 기술 및 응용 기술," 2004.
- [18] 특허청 보도자료, "BT-IT-NT를 하나로! 물질분석 바이오센서 특허 출원 급증," 2006. 10. 24.
- [19] 한국생명공학연구원, "바이오나노연구센터 특허 맵 보고서," 2004. 12. 9.