

나노물질의 의학분야 활용 및 전망

부산대학교 나노과학기술대학 나노메디컬공학과,¹ 부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실²
이재욱¹ · 이일우² · 이재범¹

Medical Application of Nanomaterials and Prospect

Jae Wook Lee¹, Il-Woo Lee, MD² and Jaebeom Lee¹

¹Department of Nanomedical Engineering, Pusan National University, Miryang; and

²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan Nation University, Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

—ABSTRACT—

Primary, nanotechnology clarified the academic curiosity which is the magnitude of science. But recently, as research developed, it is based on the industry and led the various change of application of medical/medical engineering and life science. So, without any discernment about the nanoscientific study, it is difficult to understand the fusion/hybrid science and technology. In this article, especially, we will overview the physiochemical and optical point of nanomaterials that are used in biomedical fields. (J Clinical Otolaryngol 2009;20:119-126)

KEY WORDS : Nanomedicine · Nanomaterial · Drug delivery system · Cancer diagnosis · Targeting agent.

서 론

나노테크놀로지(NanoTechnology, 나노기술)는 나노미터 수준의 크기를 가진 기계나 물질을 다루는 것을 말하며, 나노미터는 센티미터처럼 길이를 나타내는 단위로, 10억분의 1미터를 말한다. 쉽게 말해 나노기술이란 전자 현미경으로나 간신히 볼 수 있는 분자나 원자 수준의 물질을 다루는 기술이다.

이러한 나노기술을 이용한 분야 중 나노의학(Nano-Medicine)은 나노기술을 이용하여 인류의 건강과 복지 시스템을 혁신적으로 개선하고자 하는 새로운 학문 및 기술 분야라고 할 수 있다. 나노의학은 기존의 의학, 생물학적인 지식뿐만 아니라 나노미터 수준의 크기를 가

교신저자 : 이재범, 609-735 경남 밀양시 삼량진읍 청학리 50번지
부산대학교 나노과학기술대학 나노메디컬공학과
전화 : (055) 350-5595 · 전송 : (055) 350-5653
E-mail : jaebeom@pusan.ac.kr

진 물질 또는 분자의 다양한 물리적 화학적 성질에 대한 심도 있는 이해와 조작기술이 필요하다. Fig. 1¹⁾과 같이 이러한 나노기술의 성공적인 활용은 보다 향상된 성능의 조기진단법, 효율적인 질병치료법, 그리고 질병의 사후관리 방법 등을 제공하는데도 크게 기여할 것으로 생각되며, 평균수명의 연장 등 곧 다가올 고령화 사회에서 예상되는 다양한 의학적 수요를 감당할 수 있는 유일한 대안으로 여겨진다.

나노입자가 가지는 독특한 광학적, 화학적, 물리적 특성을 이용하여 바이오 관련 분야에서 많은 연구가 진행되고 있다. 이 경우 나노입자를 의학에 실제 적용하기 위해서 중요하게 고려되어야 할 부분은 균일한 크기를 갖는 나노입자들이 고르게 분포해야(monodisperse) 하고, 또한 나노입자끼리 서로 응집이 없어야(non-aggregation) 한다.

따라서, 본 리뷰는 나노의학과 관련하여 현재 보편적으로 연구 되는 나노물질들에 대한 최근 연구들을 물리화학적, 광학적 관점에서 생물/의학분야에 종사하는 연구

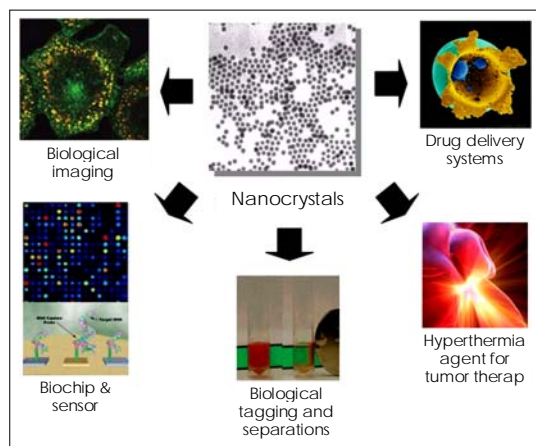


Fig. 1. Biomedical application of nanocrystals.

자의 이해를 돕기 위한 것이다. 아무쪼록 이를 통해 나노와 생물/의학간, 특히 이비인후과의 약물전달, 센싱 및 이미징 분야의 학문적 이해 및 교류가 활발히 이루어졌으면 하는 바이다.

본 론

의학분야에 적용 가능한 나노소재

나노의학에 활용되는 소재로는 양자점(Quantum Dot ; QD),²⁾ 금속 나노입자(Metallic Nanoparticle),³⁾ 자성 나노입자(Magnetic Nanoparticle ; MNP),⁴⁾ 탄소 나노튜브(Carbon Nanotube ; CNT)⁵⁾ 등과 같은 10~200 nm의 크기를 갖는 화합물들이 있다(Fig. 2). 이 화합물들이 재료로서 특별한 이유는 나노크기가 되었을 때 이 전과는 전혀 다른 물성을 갖게 되기 때문이다. 색, 투명도, 경도, 자기적 혹은 전기적 전도성과 같은 물리적 성질이 완전히 바뀌며, 독성 역시 바뀔 수 있다. 나노입자가 되면 표면적이 증가하기 때문에 표면에너지가 변함에 따라 용융점, 비등점이 바뀌고, 화학적 반응성, 촉매 반응성 등이 좋아짐으로써 새로운 화학 공정이 가능하다. 또한 표면의 물성을 의도적으로 바꾸어 나노입자에 적절한 기능을 부여할 수 있다.

양자점은 반도체 나노입자(Semiconductor Nanoparticle)로서 종류로는 CdE(E=S, Se, Te)와 ZnE(E=O, S, Se) 등이 있다. 이 나노입자는 형광 특성을 가지고 있으며, 크기에 따라 방출하는 빛의 파장이 다르게 나타

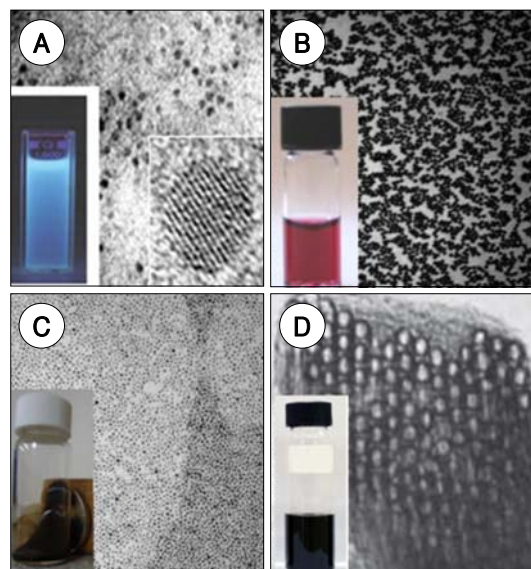


Fig. 2. Applicalbe nanomaterials to biomedical. A : Quantum dot. B : Metal nanoparticles. C : Magentic nanoparticles. D : Carbon nanotube.

난다. 또한 금속 나노입자의 경우 보통 귀금속인 금과 은을 사용하는데, 금 나노입자와 은 나노입자는 특정 파장의 빛을 흡수하는 광학적 특성이 있다. 따라서 양자점과 금속 나노입자의 경우 입자 표면을 특정 단백질 등으로 처리한 후 나노입자 고유의 광학적 특성을 통해 질병 진단에 이용할 수 있다. 그리고 금 나노입자의 경우 온열치료법(hyperthermia)에 이용할 수 있다.

자성 나노입자의 종류로는 코발트, 산화철 등이 있지만 나노의학 부분에서는 산화철 나노입자를 주로 이용한다. 특히 Fe₃O₄ 나노입자의 경우 미국 FDA(Food and drug administration) 승인을 받았기 때문에 많은 연구가 이루어지고 있다. Fe₃O₄ 나노입자의 자성을 이용하여 MRI(Magnetic Resonance Image) 조영제와 진동운동에 의한 열을 이용한 온열치료 등에 활용할 수 있다.

탄소 나노튜브는 튜브 안에 약물을 로딩하고 나노튜브 표면에 항원항체 반응을 할 수 있는 단백질 등을 결합시킴으로써 약물전달체 시스템(drug delivery system)으로 이용할 수 있다. 또한 QD와 플라즈마 고분자를 결합시킨 탄소 나노튜브는 영상진단시약으로 가능하다. 일반적인 암세포의 경우 모세혈관이 보통의 정상세포에 비해 큰 80~200 nm 크기를 갖는 것으로 알려져 있으

며 나노입자의 경우 Enhanced Permeation and Retention(EPR) 효과⁶⁾에 의해 암세포에 선택적으로 전달되는 특성을 나타내기도 한다. 따라서 이러한 면에서 나노입자의 의학적인 활용은 매우 효과적이라고 할 수 있다.

나노소재의 광학적/물리적 특성

양자점 반도체 나노입자의 가장 큰 특성은 형광 성질을 갖는 것이다. 양자점의 형광은 전도대(conduction band)에서 가전자대(valence band)로 들뜬 상태의 전자가 내려오면서 발생하는 빛이다. 양자점은 같은 물질로 이루어져 있더라도 그 크기에 따라 형광 성질을 다르게 나타낸다(Fig. 3).⁷⁾ 크기가 커질수록 형광 파장의 크기는 길어지기 때문에 나노입자의 크기를 조절하여 원하는 파장의 가시광선 영역에 대한 형광을 나타낼 수 있다. 양자점은 일반적인 유기형광 화합물과 달리, 발광파장(excitation wavelength)을 임의로 선택해도 형광을 얻을 수 있으므로, 여러 가지 양자점이 공존할 때 하나의 파장으로 발광시킬 경우 여러 가지 색의 형광을 한꺼번에 확인할 수 있다. 또한 일반적 염료에 비해 흡광계수(extinction coefficient)가 100~1,000배 크고 양자효율(quantum yield)도 높으므로 매우 센 형광을 발생한다. 그리고 전도대의 바닥진동상태(ground vibration state)에서 가전자대의 바닥진동상태로의 전이만을 관찰하므로 형광파장이 거의 단색광이다. 일반적인 염료가 들뜬 상태에서 광화학반응에 의해 분해되어 광탈색(photobleaching)이 일어나는 반면에, 양자점은 매우 안정하다.

금속 나노입자의 특성 중 중요한 성질은 표면 플라즈몬 공명(Surface Plasmon Resonance)을 들 수 있다(Fig. 4).⁸⁻¹⁰⁾ 표면 플라즈몬은 외부 자극에 의해 입자 표면에서 일어나는 전자들의 집단적인 진동운동에 의해 발생한다. 이러한 성질에 의해 빛이 금속표면에 갇힌 것을 표면 플라즈몬 공명이라 하고 이것의 결과로 표면에서의 전자기장의 세기가 증폭하게 된다. 표면 플라즈몬 공명이 생기는 금속 나노입자 주변에 분자가 놓이게 되면, 금속 자체의 표면 플라즈몬 공명 특성과 주변 분자, 모두 상호 영향을 주게 된다. 분자의 입장에서 보면, 이는 금속 표면에서 발생된 강한 전자기장에 노출된 것과 같으며, 반대로 표면 플라즈몬 공명의 측면에서는 표면에 존재하는 분자로 인해 유도된 나노입자 주변의 유전함수(dielectric function)의 변화로 공명특성이 미세하게 바뀌게 된다.

산화철 자성 나노입자는 초상자성 특성을 보인다. Fe₃O₄ 나노입자의 경우 Fe의 산화상태는 Fe(II)와 Fe(III)를

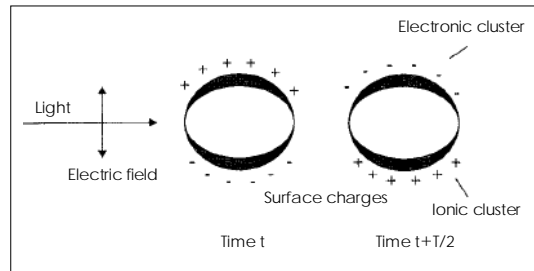


Fig. 4. Surface plasma resonance of metal nanoparticle.

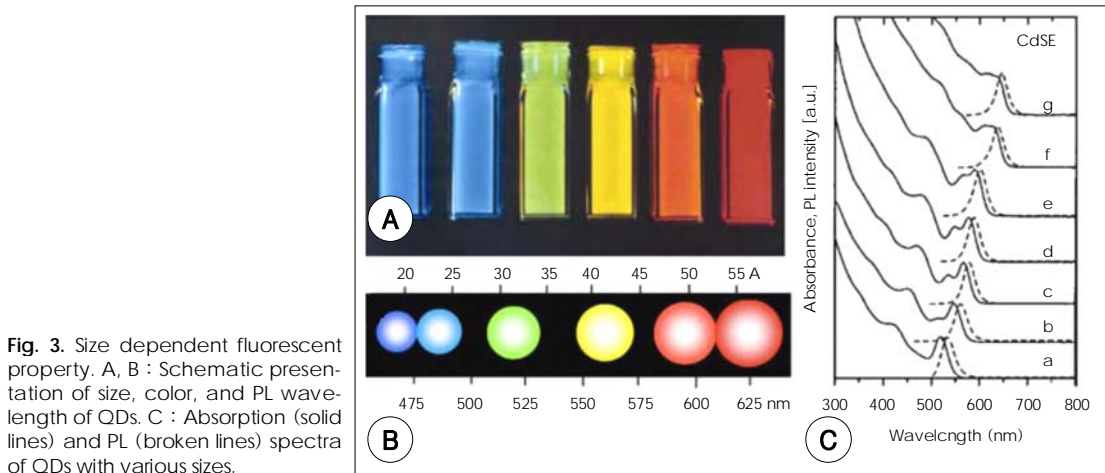


Fig. 3. Size dependent fluorescent property. A, B : Schematic presentation of size, color, and PL wavelength of QDs. C : Absorption (solid lines) and PL (broken lines) spectra of QDs with various sizes.

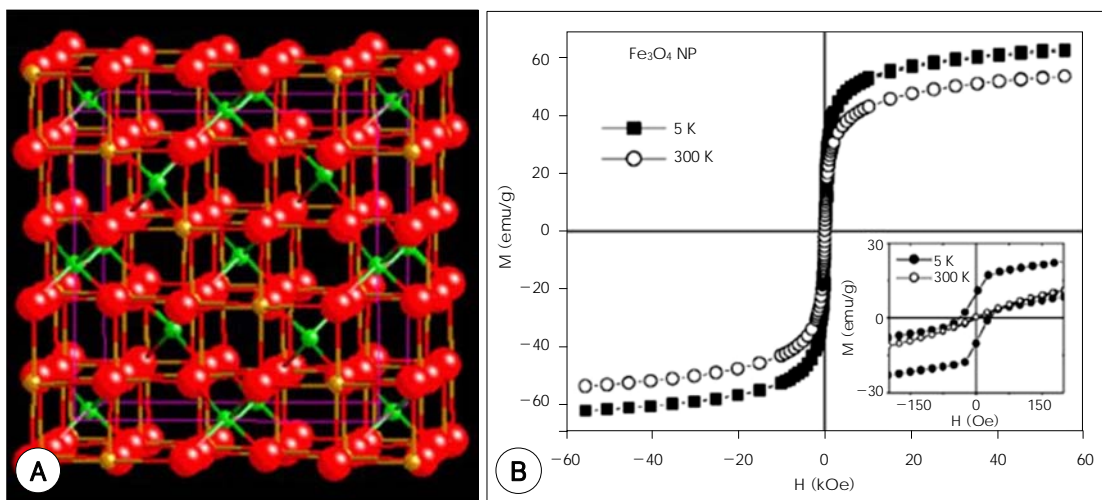


Fig. 5. A : Inverse spinel structure. B : Temperature dependent magnetization curve.

모두 가지고 있으며, 나노입자의 구조는 역 스피넬 구조(Inverse spinel structure, Fig. 5A)로써 Fe^{3+} ($Fe^{2+}Fe^{3+}$) O_4 를 만족하게 된다. 이 때 Fe^{3+} 에 의한 자성 모멘트는 서로 상쇄되어 0이 되고, 상쇄되지 못한 Fe^{2+} 에 의한 자성 모멘트에 의해서 Fe_3O_4 나노입자가 자성을 띠게 된다.¹¹⁾

이 나노입자의 자성은 온도에 따라 다르게 나타나는데(Fig. 5B¹²⁾, 상온과 초 저온에서 다르게 나타난다. 5K 인 경우 강자성 성질을 보이지만 300K 일 경우에는 초상자성 성질을 갖는다. 이는 외부자기장으로 인한 자기 에너지에 비해 입자의 열 에너지가 더 커서 열적 평형에 도달했기 때문이다.

탄소 나노튜브는 길이와 직경, chirality에 따라 다양한 물성을 지닌다. 우선 전기적 성질을 들면 단일벽 탄소나노튜브와 다중벽 탄소나노튜브 모두 좋은 전도성을 갖는다고 알려져 있다. 또한 온도와 포논(phonon)에 의해 좋은 열전도도를 갖는다. 탄소 나노튜브는 좋은 탄성이 있다. 전반적으로 강철보다 10~100배 견고하고 물리적 충격에 강하다.¹³⁾

위에서 말한 여러 나노소재는 모두 다양한 기능을 갖는 화합물을 이용하여 표면 처리가 가능하다. 물론 표면 처리된 나노입자 역시 위에서 언급한 광학적/물리적 성질이 유지되기 때문에 보다 다양한 분야에 응용될 수 있다.

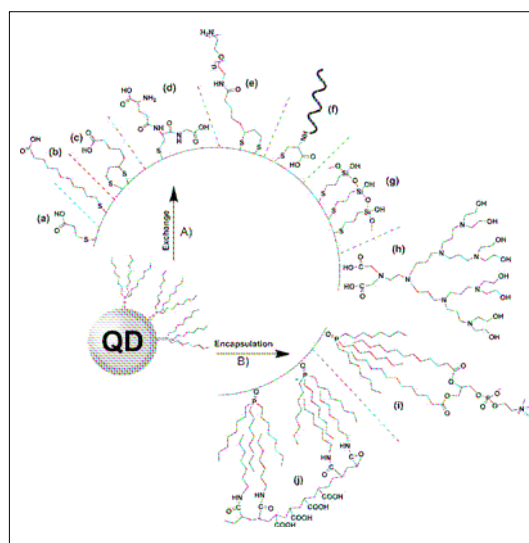


Fig. 6. Surface modified QD using various compounds.

생체적합성 및 안정성

양자점은 아연(Zn)과 중금속의 일종인 카드뮴(Cd) 등 독성이 있는 금속을 이용하기 때문에 의학적인 적용에 있어서 독성에 대한 우려가 많이 있다. 하지만 양자점을 기능화 시키기 위해 표면에 결합시키는 기능성 화합물에 의해 카드뮴 원소가 밖으로 방출되기 어렵다. 또한 요즘 독성에 대한 우려에 의해 SiO_2 나 여러 생체 적합성 고분자를 이용하여 캡슐화(Fig. 6)¹⁴⁾ 하여 중금속의 방

출을 막고 의학적인 적용을 하려는 양자점에 대한 연구가 많이 진행되고 있기 때문에 양자점의 안정성이 점점 증가될 것으로 기대하고 있다.

금속 나노입자의 경우 은 나노입자는 현재 항균 물질로 많이 사용되고 있고, 금 나노입자 역시 온열치료와 진단 시약으로 이용할 수 있도록 계획하고 있는 단계이다.¹⁵⁾ 산화철 자성 나노입자의 경우 생체 적합성 및 안정성을 확인하여 미국 FDA의 승인을 받았기 때문에 생체적합성 및 안정성에 대한 문제가 크게 부각되지 않는다.

탄소 나노튜브의 경우 양자점과 같이 현재 다양한 생체적합성 및 안정성 연구가 진행되고 있다. 단일벽과 다중벽의 차이에 대한 독성 연구와 탄소 나노튜브에 결합되어 있는 기능성 화합물에 따른 독성 연구 등이 이루어지고 있다.¹⁶⁾

응용분야

앞에서 말한 바와 같이 나노소재는 다양한 기능성 화합물을 이용하여 표면처리를 할 수 있기 때문에 나노입자 표면에 항체, 단백질, 약물이나 억제제 등이 입혀진 기능화 된 나노소재를 이용하여 나노의약품으로 응용될 수 있다.

산화철 자성 나노입자는 자기공명영상(MRI) 조영제 및 약물 전달물질(Drug Delivery System, DDS)로 이용하거나, 온열치료법으로 사용되고 있고, 연구 되고 있다. Fe₃O₄ 나노 입자가 자성을 띠며 자성의 변화에 따라 다양한 색상을 갖기에 MRI 조영제로 사용할 수 있는데, 이 반응 역시 항원항체 반응과 유사하게 나노입자에 암세포와 반응할 수 있는 기능성 화합물을 결합시켜 암세포가 있는지 진단 할 수 있게 된다.

현재 상자성 조영제(Gd, Fe, Mn 등)를 이용하여 청신경초종(vestibular schwannoma) 환자의 자기공명 영상(Fig. 7)을 얻어 진단하는 임상연구가 진행되고 있다.¹⁷⁾

하지만 상자성 조영제에 비하여, 초 상자성 조영제인 산화철 자성 나노입자는 민감도가 더 좋으면서, 독성이 없기 때문에 효과적으로 응용할 수 있다. 산화철 나노입자를 이용한 *In vivo* 연구는 많이 진행된 상태이다. 암이 발현된 쥐에 항체로 표면처리 된 산화철 나노입자를 정맥주사로 투여한 후 MR영상을 비교하였을 경우(Fig. 8), 항체가 없는 경우 (A)는 암 주변에서 색 변화를 관



Fig. 7. MR imaging of vestibular schwannoma using Gd contrast.

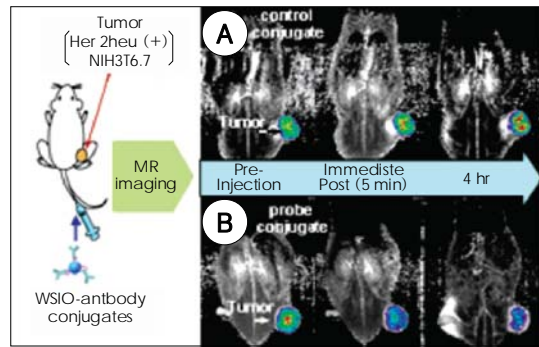


Fig. 8. A : MR images of iron oxide nanoparticles without antibody. B : MR images of iron oxide-antibody probe conjugates.

찰할 수 없지만 나노입자 표면에 항체로 결합시킨 후 투여하였을 경우 시간이 지날수록 암 주변에서 뚜렷한 변화를 관찰할 수 있다.¹⁸⁾

따라서 산화철 자성 나노입자 역시 자기공명영상 조영제로 응용될 수 있다.

또한 약물 전달물질로 응용 가능하다. 산화철 나노입자를 속이 빈 약물전달체로 만들어 그 내부에 약물을 주입¹⁹⁾하여 외부 자장을 이용해 원하는 부위로 약물을 전달하는 방법이나 생분해가 가능한 고분자 내부에 약물과 산화철 자성 나노입자를 주입하고 고분자 표면에 표적지향성 화합물을 결합시킴으로써 직접 원하는 장기로 약물을 전달하는 방법²⁰⁾을 통하여 활용할 수 있다. 이 경우 자성 나노입자로는 진단을 하면서 약물로는 치료를 동시에 진행할 수 있는 나노 의약품으로 응용할 수 있다. 그리고 산화철 나노입자는 외부 자장에 의해 진동운동

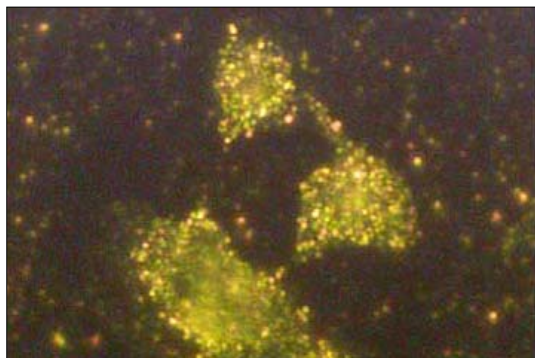


Fig. 9. Antigen-antibody reaction between gold nanoparticle and cancer cell.

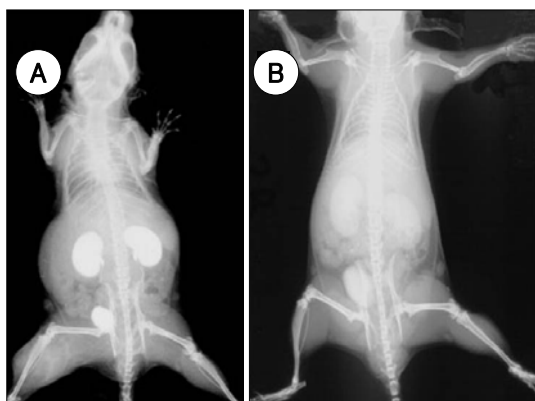


Fig. 10. 10 min after injection, X-ray images of (A) gold nanoparticle contrast, (B) iodine contrast.

을 할 수 있다. 이 진동운동에 따른 열에너지를 이용하여 암세포를 죽이는 온열치료법에도 응용이 가능하다.²¹⁾

한편 금 나노입자 역시 암세포를 영상화하는 진단시약으로 응용할 수 있다. 또한 온열치료법으로도 사용할 수 있다. 그리고 X-ray 조영제로 활용이 가능하다.

Anti-epithelial growth factor receptor(anti-EGFR) 항체를 표면에 입힌 금 나노입자는 식도암(squamous cell carcinoma)과 같은 암세포와 항원 항체 반응을 일으켜 영상화(Fig. 9)가 가능하다.²²⁾

금 나노입자는 흡수와 산란이 가시광선 영역과 근적외선 영역에서 일어날 수 있기 때문에 영상진단시약으로 응용이 가능하다. 또한 위의 영역에서 금 나노입자는 진동운동을 하기 때문에 진동에 의한 열을 이용하여 암세포를 죽이는데 활용이 가능하다. 따라서 금 나노입자 역시 진단과 치료가 동시에 가능한 나노의약품으로 응용

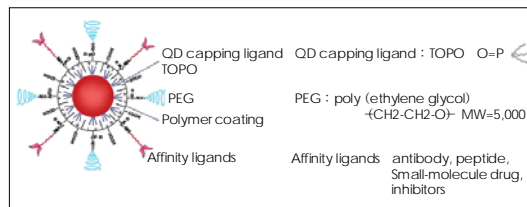


Fig. 11. Functionalization of QD.

할 수 있다.

최근에 금 나노입자를 X-ray computed tomography (X-ray CT) 조영제로 활용하려는 연구가 진행 중이다.²³⁾ 기존의 요오드 화합물의 조영체에 비해 독성도 덜할 뿐만 아니라 *In vivo* 연구를 통해서 보다 선명한 영상(Fig. 10)을 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있다. 금 나노입자의 경우 다른 나노입자와 마찬가지로 EPR 효과에 따라 암세포에 선택적으로 들어가기 때문에 보다 선명한 영상을 얻을 수 있다. 또한 PEG(poly ethylene glycol)로 표면처리를 한 금 나노입자의 경우 5배 이상 해상도가 증가되었으며 6시간 까지 체내에 머물 수 있다고 알려져 있다.²⁴⁾

다음으로 양자점의 나노의학적 응용은 Xiaohu Gao²⁵⁾ 등의 연구를 통하여 그것의 형광을 이용해 영상진단시약으로 응용될 수 있다. 암에 선택적으로 작용하는 항체가 표면처리 된 양자점(Fig. 11)은 표적작용을 하여 동물의 암세포 부위에서 형광을 나타내는 것으로 진단시약에 응용이 가능하다.

전립선 암세포의 혈관확장을 위해 발견되는 전립선 특이 세포막 항원(prostate specific membrane antigen, PSMA)에 선택적으로 결합할 수 있는 단일클론(monoclonal) 항체를 양자점 표면에 입히고 투여한 결과 Fig. 12와 같이 암세포 주변에 형광 영상을 얻을 수 있었다.²⁵⁾ 이와 같은 *In vivo* 실험 결과를 통하여 양자점 나노입자의 형광 특성을 이용하여 나노의약품으로 응용이 가능할 것으로 기대된다.

또한 약물이 동시에 캡슐화 된 양자점은 진단과 치료를 동시에 진행할 수 있다. 약물의 진행방향이 암세포의 소멸 등이 양자점에 의해서 광학 영상화 될 수 있기 때문이다. 캡슐화 된 양자점은 중금속 방출도 막을 수 있기 때문에 보다 효과적인 나노 의약품으로 활용될 수 있다.

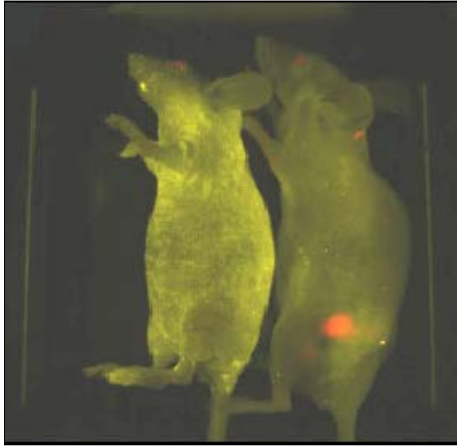


Fig. 12. Cancer image through the QD.

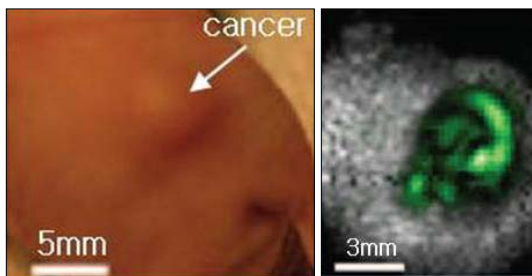


Fig. 13. Cancer images using CNT and dye complex.

탄소 나노튜브는 단독으로 나노의학적 응용이 이루어지는 것보다 다른 물질과 함께 이루어진다. 특히 최근에 표적지향성 화합물이 결합되어 있는 형광 물질을 입혀서 영상을 얻는 *in vivo* 연구가 진행되고 있다.

Zerda 등²⁶⁾의 연구에서 탄소 나노튜브에 형광을 내는 염료를 결합시켜 살아있는 쥐의 암세포 영상(Fig. 13)을 얻는데 성공하였다.

또한 탄소 나노튜브를 약물전달물질로 응용이 가능한데, 마치 “나노바늘” 처럼 작용하여 수동 확산(passive diffusion)을 통해서 지질 이중층을 통과하여 세포 내로 들어 갈 수 있기 때문이다.²⁷⁾

한편 나노입자는 단일 종류로 응용할 수 있지만 다른 나노입자와 동시에 이용함으로써 그 응용 범위를 넓힐 수가 있다. 자성 나노입자와 양자점을 결합시켜 동시에 이용함으로써 자기공명영상과 광학 영상을 동시에 얻을 수가 있고,²⁸⁾ 금 나노입자와 양자점을 붙여서 온열치료와 형광 영상을 통해 진단과 치료에 동시에 응용할 수

있다.²⁹⁾ 또는 약물이 주입된 탄소 나노튜브와 양자점을 동시에 사용함으로써 약물치료와 형광 영상에 의해서 마찬가지로 응용할 수 있다.³⁰⁾

결론

나노기술의 핵심기반에 되는 나노물질에 대한 전반적인 광학적, 물리적, 화학적 특성에 대해 고찰해 보았다. 나노물질은 조영제, 약물전달 및 암추적 치료제로써 의학 생물분야에 다양하게 응용이 되고 있다. 또한 최근에는 다양한 나노물질을 복합적으로 설계한 나노복합물질에 대한 연구가 활발하다. 이 나노물질에 대한 포괄적 및 전문적 이해는 학문의 다양성 및 통합성을 유도하고 의료기술의 혁신적 진보를 이끌 것이라 기대한다. 또한, 이를 통해 나노와 생물/의학간 학문적 이해 및 다양한 교류가 활발히 이루어졌으면 하는 바이다.

중심 단어 : 나노의학 · 나노물질 · 약물전달시스템 · 암진단 · 표적물질.

REFERENCES

- 1) Jun YW, Jang JT, Cheon J. *Nanocrystals and their biomedical applications. Bulletin of the Korean Chemical Society* 2006;27 (7):961-71.
- 2) Jun YW, Choi JS, Cheon J. *Shape control of semiconductor and metal oxide nanocrystals through nonhydrolytic colloidal routes. Angewandte Chemie-International Edition* 2006;45 (21):3414-39.
- 3) Jana NR, Gearheart L, Murphy CJ. *Seeding growth for size control of 5-40 nm diameter gold nanoparticles. Langmuir* 2001;17 (22):6782-6.
- 4) Park J, Lee E, Hwang NM, Kang MS, Kim SC, Hwang Y, et al. *Onenometer-scale size-controlled synthesis of monodisperse magnetic iron oxide nanoparticles. Angewandte ChemieInternational Edition* 2005;44 (19):2872-7.
- 5) Baughman RH, Zakhidov AA, de Heer WA. *Carbon nanotubes - the route toward applications. Science* 2002;297 (5582):787-92.
- 6) Greish K. *Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: A royal gate for targeted anticancer nanomedicines. Journal of Drug Targeting* 2007; 15 (7-8):457-64.
- 7) Biju, V, Itoh, T, Anas, A, Sujith, A, Ishikawa, M. *Semiconductor quantum dots and metal nanoparticles: syntheses, optical properties, and biological applications. Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2008;391 (7):2469-95.
- 8) Cao GZ. *Nanostructures and Nanomaterials, Synthesis, Properties and Applications: Imperial College Press: London:*

- 2004.
- 9) Sinani VA, Podsiadlo P, Lee J, Kotov NA. *Gold nanoparticles with stable yellow-green luminescence. International Journal of Nanotechnology* 2007;4 (3):239-51.
 - 10) Chen H, Cheng H, Lee J, Kim J, H Hyun MH, Koh K. *Surface plasmon resonance spectroscopic chiral discrimination using self-assembled leucine derivative monolayer. Talanta* 2008;76 (1):49-53.
 - 11) Ding Y, Haskel D, Ovchinnikov SG, Tseng YC, Orlov YS, Lang JC, et al. *Novel pressure-induced magnetic transition in magnetite (Fe₃O₄). Physical Review Letters* 2008; 100 (4):045508 (1)-045508 (4).
 - 12) Pal S, Dutta P, Shah N, Huffman GP, Seehra MS. *Surface spin disorder in Fe₃O₄ nanoparticles probed by electron magnetic resonance spectroscopy and magnetometry. IEEE Transactions on Magnetics* 2007;43 (6):3091-3.
 - 13) Niyogi S, Hamon MA, Hu H, Zhao B, Bhowmik P, Sen R, et al. *Chemistry of single-walled carbon nanotubes. Accounts of Chemical Research* 2002;35 (12): 1105-13.
 - 14) Gill R, Zayats M, Willner I. *Semiconductor quantum dots for bioanalysis. Angewandte Chemie-International Edition* 2008;47 (40):7602-25.
 - 15) von Maltzahn G, Park JH, Agrawal A, Bandaru NK, Das SK, Sailor MJ, et al. *Computationally Guided Photothermal Tumor Therapy Using Long-Circulating Gold Nanorod Antennas. Cancer Research* 2009;69 (9):3892-900
 - 16) Lewinski N, Colvin V, Drezek R. *Cytotoxicity of nanoparticles. Small* 2008;4 (1):26-49.
 - 17) Brors D, Schafers M, Bodmer D, Draf W, Kahle G, Schick B. *Postoperative magnetic resonance imaging findings after transtemporal and translabyrinthine vestibular schwannoma resection. Laryngoscope* 2003;113 (3):420-6.
 - 18) Huh YM, Jun YW, Song HT, Kim S, Choi JS, Lee JH, et al. *In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals. Journal of the American Chemical Society* 2005;127 (35):12387-91.
 - 19) Piao Y, Kim J, BN H, Kim D, Baek JS, Ko MK, et al. *Wrap-bake-peel process for nanostructural transformation from beta-FeOOH nanorods to biocompatible iron oxide nanocapsules. Nature Materials* 2008;7 (3):242-7.
 - 20) Kan XW, Geng ZR, Zhao Y, Wang ZL, Zhu JJ. *Magnetic molecularly imprinted polymer for aspirin recognition and controlled release. Nanotechnology* 2009;20 (16):165601 (1)-165601 (7).
 - 21) Hayashi K, Moriya M, Sakamoto W, Yogo T. *Chemoselective Synthesis of Folic Acid-Functionalized Magnetite Nanoparticles via Click Chemistry for Magnetic Hyperthermia. Chemistry of Materials* 2009;21 (7):1318-25.
 - 22) El-Sayed IH, Huang XH, El-Sayed MA. *Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. Cancer Letters* 2006;239 (1):129-35.
 - 23) Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, Smilowitz HM. *Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent - Reply. British Journal of Radiology* 2007;80 (949):65.
 - 24) Kim D, Park S, Lee JH, Jeong YY, Jon S. *Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo x-ray computed tomography imaging. Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine* 2007;3 (4): 352.
 - 25) Gao XH, Cui YY, Levenson RM, Chung LWK, Nie SM. *In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. Nature Biotechnology* 2004;22 (8):969-76.
 - 26) De La Zerda A, Zavaleta C, Keren S, Vaithilingam S, Boda-pati S, Liu Z, et al. *Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agents in living mice. Nature Nanotechnology* 2008;3 (9):557-62.
 - 27) Klumpp C, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. *Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes* 2006;1758 (3):404-12.
 - 28) Li LL, Chen D, Zhang YQ, Deng ZT, Ren XL, Meng XW, et al. *Magnetic and fluorescent multifunctional chitosan nanoparticles as a smart drug delivery system. Nanotechnology* 2007;18 (40):405102 (1)-405102 (6).
 - 29) Lee J, Hernandez P, Lee J, Govorov AO, Kotov NA. *Exciton-plasmon interactions in molecular spring assemblies of nanowires and wavelength-based protein detection. Nature Materials* 2007;6 (4):291-95.
 - 30) Jia NQ, Lian Q, Shen HB, Wang C, Li XY, Yang ZN. *Intracellular delivery of quantum dots tagged antisense oligodeoxynucleotides by functionalized multiwalled carbon nanotubes. Nano Letters* 2007;7 (10):2976-80.