

유비쿼터스 라이프케어 원천 요소기술 개발

Basic research for the ubiquitous lifecare module development

인 사 말 씀

미래 정보통신 기술은 단순히 생활의 편리성과 효율성을 추구하는 기능을 초월하여 개인의 생체 정보나 환경 정보가 피드백됨으로써 건강을 포함한 전체적인 생활 지원 서비스가 가능한 방향으로 발전되고 있습니다. 특히, 자신에게 특화된 건강 관리, 진단 및 치료 등 맞춤형 라이프케어 서비스를 비롯하여 사회적으로는 독거노인, 실버케어 등이 가능한 재택의료, 원격진료 등이 활성화되어 급속한 고령화와 그 환경 등의 사회 문제를 해결할 수 있는 핵심 기술로 유비쿼터스 라이프 케어 기술이 요구되고 있습니다.

본 보고서는 유비쿼터스 라이프케어 서비스에 필요한 원천 요소 기술 및 모듈 기술인 간이 예진용 바이오 센서 칩 요소 기술과 생체 신호나 행위 등에서 생체 정보를 획득하는 영상분석 원천 알고리즘 기술 연구/개발에 관한 것입니다. 본 연구를 통하여 유비쿼터스 라이프 케어 요소 기술에 대한 원천기술 확보 및 자체 개발 능력의 향상과 더불어 관련 시장의 국제적 경쟁력 향상에 기여하기를 희망합니다. 본 연구가 효율적으로 수행되도록 지원을 아끼지 않으신 관계자 여러분과 과제 수행에 참여한 여러 연구원들의 노고에 치하를 드립니다.

2008년 12월 31일

한국전자통신연구원 원장 최 문 기

제 출 문

본 연구보고서를 Top Brand 사업인 “유비쿼터스 라이프케어 원천 요소기술 개발”의 결과로서, 본 과제에 참여한 아래의 연구팀이 작성한 것입니다.

2008년 12월 31일

연구 책임자: 책임연구원 박선희(융합기술연구부문)
참여 연구원: 책임연구원 성건용(융합기술연구부문)
책임연구원 정문연(융합기술연구부문)
책임연구원 김승환(융합기술연구부문)
선임연구원 박수준(융합기술연구부문)
선임연구원 김봉규(융합기술연구부문)
선임연구원 김완중(융합기술연구부문)
선임연구원 고현성(융합기술연구부문)
선임연구원 김경현(융합기술연구부문)
선임연구원 김태엽(융합기술연구부문)
선임연구원 박찬우(융합기술연구부문)
선임연구원 아철성(융합기술연구부문)
선임연구원 안창근(융합기술연구부문)

연구원 양종현(융합기술연구부문)
선임연구원 허철(융합기술연구부문)
선임연구원 홍종철(융합기술연구부문)
책임연구원 김용준(융합기술연구부문)
선임연구원 신동호(융합기술연구부문)
선임연구원 정광호(융합기술연구부문)
선임연구원 정민숙(융합기술연구부문)
책임연구원 표현봉(융합기술연구부문)
선임연구원 송윤선(융합기술연구부문)
선임연구원 신승철(융합기술연구부문)
선임연구원 유돈식(융합기술연구부문)
선임연구원 이수열(융합기술연구부문)
연구원 이정원(융합기술연구부문)
선임연구원 정지욱(융합기술연구부문)
선임연구원 김대희(융합기술연구부문)
선임연구원 김민호(융합기술연구부문)
연구원 송사광(융합기술연구부문)
선임연구원 임명은(융합기술연구부문)
연구원 임준호(융합기술연구부문)
선임연구원 정호열(융합기술연구부문)
선임연구원 최재훈(융합기술연구부문)
연구원 장재원(융합기술연구부문)
선임연구원 송현우(융합기술연구부문)

요 약 문

I. 제 목

유비쿼터스 라이프케어 원천 요소기술 개발

II. 연구개발의 목적 및 중요성

- 유비쿼터스 라이프케어서비스에 필요한 원천 요소 기술 및 모듈 기술 확보.
- 미래에는 일상생활 전반의 라이프케어 서비스의 요구가 확산.
- 고령화의 진전, 환경문제, 삶의 질 향상 요구에 대비한 기술 확보가 필요.
- 정보통신기술의 킬러 애플리케이션 분야로서 라이프케어 관련 신규시장이 크게 확대.

III. 연구개발의 내용 및 범위

유비쿼터스 라이프케어 서비스에 필요한 원천요소 기술 및 모듈 기술 확보를 목표로 다음과 같은 부문별 연구내용 및 범위를 가지고 있다.

- Bulk Si 기판을 기반으로 한 바이오센서 구조체 기술
 - Bulk 실리콘을 이용한 바이오센서용 기판 구조 개발
 - 실리콘 에피 채널층의 패터닝, 식각, 금속증착 및 오믹공정 개발
 - 실리콘 에피 채널층 바이오표면처리 기술 개발
- 바이오 센서용 파장가변형 실리콘 광원 소자
 - 전산모사를 통하여 실리콘 광결정, 원반 공진기 (disk-resonator), 슬롯

미세 원반 공진기 (slot-microdisk) 등의 고밀도 광모드 미세 공진기를 설계 및 제작

- 고밀도 광모드 미세공진기 광센서에 사용될 수 있는 자체발광 소재 개발
- 미세 원반 공진기 표면 바이오 항체 고정화 기술 개발

○ Tunable microfluidics 바이오칩 개발

- 혈장분리 및 형광감지 일체형 마이크로플루이딕스 칩
- 혈장분리시간 < 90sec.
- 양방향 유체이송 가능
- 유체 정지 기능
- 유체 이송속도 조절 가능

○ 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발

- 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발
- 질병 스크리닝 관련 폐결절 분석 알고리즘, 골성장 예측 알고리즘, 신경질환 진단 지표 분석 알고리즘 개발
- 지표 추출 정확도 80% 이상

○ 센서 기반 행위 분류 기술

- 휴대가능한 삼축 가속도 센서 기반 센서 데이터 수집 모듈 및 수신 모듈 개발
- 무선 RF 통신을 통한 데이터 수집 모듈과 수신 모듈간의 데이터 전달
- 실시간 상세 행위 분류 알고리즘 개발

IV. 연구개발결과

본 연구의 주요 결과 및 세부적인 연구결과에 대한 요약은 다음과 같다.

- Bulk Si 기판을 기반으로 한 바이오센서 구조체 기술
 - 낮은 누설전류를 가지는 실리콘 에피층 나노채널 형성기술 개발(채널전류:누설전류 > 300:1)
 - 오믹특성을 가지는 금속전극 형성기술 개발
 - 실리콘 에피 채널층 표면에 anti-PSA 고정화 기술 개발
 - Bulk 실리콘 센서를 이용한 PSA 검출(100ng/mL, 10ng/mL)
- 바이오 센서용 파장가변형 실리콘 광원 소자
 - 유한요소 시간 영역 방법을 이용한 전산모사를 통해 실리콘 나이트라이드 박막을 기반으로 한 미세 원반 공진기의 구조적인 조건과 공진 조건 계산
 - 공진모드와 품위값(Q factor)을 구하여 미세 원반 공진기의 민감도(sensitivity)를 계산하여 실제 미세 공진기의 실현 가능성을 예측
 - 자체발광 실리콘 나이트라이드 박막을 이용하여 미세 원반 공진기를 제작하였고, 실리콘 미세 공진기의 발광모드를 이용한 바이오 센싱의 가능성 확인
 - 바이오마커 감지 민감도 개선을 위해 슬롯 미세원반 공진기 (slot-microdisk)를 제작
- Tunable microfluidics 바이오칩 개발
 - 혈액 전처리, 항원-항체 반응 및 형광감지를 순차적으로 수행할 수 있는 일체형 마이크로플루이드스 바이오칩 설계 및 제작
 - 혈장분리시간: 90 ~ 100sec.
 - 분리효율(전혈대비 혈장양): 30~40%

- 혈구제거율: 99% 이상
 - 원하는 위치에서 유체 정지, 전/후방 이송 구현
 - 항원-항체 반응시간 조절 구현
- 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발
- 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발
- 폐종양 스크리닝을 위한 간유리음영 자동 검출 모듈 제작
 - 성장판 분리 알고리즘 제작
 - 뇌신경 경로의 방향별 고유치를 정량화하여 영상화하는 고유치 정량화 분석 기법 확보
- 센서 기반 행위 분류 기술
- 삼축 가속도 센서 기반 센서 데이터 수집 모듈 및 수신 모듈 개발
 - 사이즈: 70mm x 30mm x 20mm
 - 무선 RF 통신을 통한 데이터 수집 모듈과 수신 모듈간의 데이터 전달
 - 12 가지 상세 행위 분류
 - 센서 기반 행위 분류 평균 정확도 96.1%

V. 기대성과 및 건의

- 휴대형 질병 간이 예진용 바이오센서 제작에 필요한 원천 요소기술 제공.
- 헬스/리빙케어 서비스에 필요한 원천 알고리즘 제공.

SUMMARY

I. Subject

Basic research for the ubiquitous lifecare module development

II. Objective and Significance of Research

- The research is aimed to develop basic technology and module technology for the ubiquitous lifecare service.
- In the future, it is expected that demand for daily lifecare service will increase rapidly.
- It is needed to develop technologies related to population aging, environmental problem, and life quality enhancement.
- Lifecare services as killer applications of IT technology field are forming an emerging market increasingly.

III. Contents and Scope of Research

To develop basic technologies and modules for ubiquitous lifecare service, research contents and scope of each item are as follows:

- Bulk Si Substrate-based Biosensor Platform Technology
 - Development of new structured bulk Si-based substrate for biosensor platform
 - Development of the patterning and ohmic contact process for Si epi-channel layer
 - Development of the biofunctionalization process for Si epi-channel layer
- Development of silicon based optical device for realization of silicon optical biosensor

- Design and predict the properties of microresonators such as photonic crystals, disk resonators, and slot-microdisk resonators that can provide a very high degree of photon confinement using numerical simulations.
- Fabrication of microresonators and measurement of their properties
- Development of the materials on which these microresonators can be based
- Development of tunable microfluidics bio-chip
 - Plasma separation and fluorescence detection integrated bio-chip
 - Elapsed time for plasma separation < 90sec.
 - Bidirectional fluid delivery available
 - Implement the fluid stop function
 - Implement the fluid delivery speed regulation function
- Development of disease screening parameters using biomedical images
 - Development of disease screening parameters using biomedical images
 - Pulmonary nodule analysis method, bone age estimation method, neurological disease analysis method
 - Screening accuracy $\geq 80\%$
- Activity detection based on tri-acceleration sensor
 - Development of a portable sensor data acquisition module using tri-acceleration sensor and a receiving module
 - Wireless RF communication between the sensor data acquisition module and the receiving module
 - Algorithm development for detailed activity classification in realtime

IV. Results

Main results of this research are summarized as follows:

- Bulk Si Substrate-based Biosensor Platform Technology
 - Formation of Si epi-channel layer with low leakage current (channel current:leakage current>300:1)
 - Formation of metal electrodes with ohmic contact properties
 - Immobilization of anti-PSA on Si epi-channel layer
 - Detection of PSA using the bulk Si FET biosensors (100ng/mL, 10ng/mL)
- Development of silicon based optical device for realization of silicon optical biosensor
 - Establishment of the necessary structural conditions for high-Q silicon nitride micro-disk resonators that are necessary for biosensor applications using finite-difference time-domain methods
 - Fabrication of microdisks using Tb-doped SiON, and investigation of their whispering gallery modes using a newly established side-PL setup
 - Demonstration of the biosensing capability of these microdisks using biotin-avidin complexes.
 - Design and fabrication of slot-microdisk structures
- Development of Tunable microfluidics bio-chip
 - Integrated microfluidic bio-chip design and fabrication successively carrying out the blood preprocessing, antigen-antibody reaction and optical sensing.
 - Elapsed time for plasma separation: 90~100sec.
 - Separation efficiency (% separated plasma : whold blood): 30~40%
 - Ratio for blood cells removal: > 99%

- Implementation of fluid stop and forward/backward delivery in the desired location
- Antigen-antibody reaction timing control implementation
- Development of disease screening parameters using biomedical images
 - Automatic ground-glass opacity detection module for pulmonary nodule screening
 - Growth plate segmentation algorithm
 - Quantitative analysis method of MR diffusion tensor images
- Activity detection based on tri-acceleration sensor
 - Portable sized (70mm x 30mm x 20mm) sensor module and receiving module
 - Wireless RF communication between the sensor module and the receiving module
 - 12 detailed activities classification
 - Average precision of detailed activity classification: 96.1 %

V. Expected Result & Proposition

- Essential technologies for portable biosensors and their fabrications as a point-of-care technology could be provided.
- Basic algorithm for health- and living-care service could be provided.

CONTENTS

Chapter 1. Preface	21
Chapter 2. The main body	25
Section 1. Materials and device development for biosensor with high sensitivity ---	27
1. Bulk Si substrate-based biosensor platform technology	27
2. Development of silicon based optical device for realization of silicon optical bio-sensor	33
3. Development of tunable microfluidic bio-chip	37
Section 2. Basic technology development for biomedical image analysis	37
1. Development of disease screening parameters using biomedical images	42
2. Activity detection based on Tri-acceleration sensor	50
Chapter 3. Conclusions	59

TABLE LIST

[Table 2-1-1] Basic specifications of tunable microfluidics bio-chip -----	39
[Table 2-2-1] Nodule detection performance of computer aided detection system -----	43
[Table 2-2-2] Target activities and activity validation method -----	53

FIGURE LIST

(Figure 2-1-1) Basic concept of bulk Si FET biosensor -----	27
(Figure 2-1-2) Images of a bulk Si FET biosensor chip and a Si nanochannel -----	28
(Figure 2-1-3) Voltage-current relationship of Si nanochannels -----	29
(Figure 2-1-4) (a)Schematics of anti-PSA immobilization and (b) AFM images of Si channel surfaces before and after the immobilization -----	30
(Figure 2-1-5) Modulation of Si channel current by (a) 100ng/mL and (b) 10ng/mL PSA -	31
(Figure 2-1-6) Mode overlap, Q-factor, sensitivity, and detection limit of microdisk resonator with a diameter of 10 um as a function of microdisk thickness -----	33
(Figure 2-1-7) Tb-doped SiON Microdisk resonator with a diameter of 10 um fabricated by using beam lithography -----	34
(Figure 2-1-8) PL spectra for calculating the Q-factor of Microdisk resonator and results of Lorentzian fitting -----	34
(Figure 2-1-9) Calculated result of peak shift with m=77 WG mode taken from the analyte -----	35
(Figure 2-1-10) Bio-functionalization process -----	36
(Figure 2-1-11) Change in Microdisk resonator WGM peak position as a result of bio- functionalization process -----	36
(Figure 2-1-12) Basic concept of tunable microfluidics bio-chip -----	38
(Figure 2-1-13) Photographic images of tunable microfluidics bio-chip -----	39
(Figure 2-1-14) Photographs which shows several steps for flow control on chip -----	40
(Figure 2-1-15) Result of immunoassay on chip -----	41
(Figure 2-2-1) Computer aided detection system for lung nodule analysis -----	43
(Figure 2-2-2) Analysis of lung nodule contour -----	44

(Figure 2-2-3) Positions for TW3 skeletal maturity estimation -----	45
(Figure 2-2-4) Algorithms for automatic positioning/segmentation of growth plate -----	45
(Figure 2-2-5) MRI and DTI images for patients with neurological diseases -----	48
(Figure 2-2-6) 3D images for patients with neurological diseases -----	49
(Figure 2-2-7) Brain and white matter volumes for patients with neurological diseases ----	49
(Figure 2-2-8) The range of gravity acceleration value g in various environments -----	50
(Figure 2-2-9) Conceptual diagram of sensor data acquisition module and sensor data receiving module -----	52
(Figure 2-2-10) Activity sensing module -----	53
(Figure 2-2-11) Low pass filtering of tri-axial accelerometers -----	54
(Figure 2-2-12) Sensor data and <i>SMA/SVM</i> values in case of fall-down -----	55
(Figure 2-2-13) Pose detection based on tilt angle -----	56

목 차

제 1 장 서론	21
제 2 장 본론	25
제 1 절 고감도 바이오센서용 소자/소재 개발	27
1. Bulk Si 기판을 기반으로 한 바이오 센서 구조체 기술	27
2. 바이오 센서용 파장가변형 실리콘 광원 소자	33
3. Tunable microfluidics 바이오칩 개발	37
제 2 절 생체영상분석 알고리즘 원천기술 개발	42
1. 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발	42
2. 센서기반행위분석 기술 개발	50
제 3 장 결론	59

표 목차

[표 2-1-1] Tunable microfluidics 바이오칩 기본사양 -----	39
[표 2-2-1] 폐결절 분석 컴퓨터도움진단 시스템의 폐결절 검출 성능 -----	43
[표 2-2-2] 대상 행위 및 행위 검증 실험 방법 -----	53

그림 목차

(그림 2-1-1) Bulk 실리콘 FET 바이오센서의 개념도	27
(그림 2-1-2) 제작된 바이오센서칩과 나노채널의 형상	28
(그림 2-1-3) 실리콘 나노채널의 전압-전류 특성	29
(그림 2-1-4) 실리콘 채널 표면의 (a) anti-PSA 고정화 과정 및 (b) 고정화 전 후의 AFM 분석 이미지	30
(그림 2-1-5) (a) 100ng/mL 및 (b) 10ng/mL PSA에 의한 채널전류 변화	31
(그림 2-1-6) 10 um 직경 미세 공진기의 두께에 따른 mode overlap, Q-factor, 그리고 이에 따른 sensitivity와 detection limit의 계산 결과	33
(그림 2-1-7) 전자빔 리소그래피 방법을 이용하여 제작한 직경 10 um의 터블을 도핑한 실리콘 옥시나이트라이드 미세 원반 공진기	34
(그림 2-1-8) 품위값 계산을 위해 미세 원반 공진기의 PL에서 터블 PL을 제한 후의 스펙트럼 및 Lorentzian fitting한 결과	34
(그림 2-1-9) m=77 WG mode의 analyte에 의한 peak shift 계산결과	35
(그림 2-1-10) Bio-functionalization 프로세스	36
(그림 2-1-11) Microdisk resonator WGM peak 위치의 bio-functionalization에 따른 변화	36
(그림 2-1-12) Tunable microfluidics 바이오칩의 개념도	38
(그림 2-1-13) Tunable microfluidics 바이오칩	39
(그림 2-1-14) Tunable microfluidics 동영상 편집사진	40
(그림 2-1-15) 칩 상에서 수행한 면역반응 실험 결과	41
(그림 2-2-1) 폐결절 분석 컴퓨터도움진단 시스템	43
(그림 2-2-2) 폐결절 경계 분석 화면	44
(그림 2-2-3) TW3 골성속도 측정 부위	45

(그림 2-2-4) 성장판 위치 자동 인식 및 성장판 분리 알고리즘 -----	46
(그림 2-2-5) 신경계 질환 환자의 일반 MRI 및 DTI 영상 -----	48
(그림 2-2-6) 신경계 질환 환자의 3차원 영상 -----	49
(그림 2-2-7) 신경계 질환 환자의 뇌 및 뇌백질 부피 -----	49
(그림 2-2-8) 다양한 환경에서 발생하는 중력 가속도 g 의 범위 -----	50
(그림 2-2-9) 센서 데이터 수집 모듈과 데이터 수신부의 구성도 -----	52
(그림 2-2-10) 행위 분류 센서 모듈 -----	53
(그림 2-2-11) 3축 가속도 센서의 저주파 필터링 데이터 -----	54
(그림 2-2-12) 낙상발생시의 센서데이터와 SMA, SVM 값 -----	55
(그림 2-2-13) Tilt angle을 이용한 자세변화의 검출 -----	56

제 1 장 서 론

미래 정보통신 기술은 단순히 생활의 편리성과 효율성을 추구하는 기능을 초월하여 개인의 생체 정보나 환경 정보가 피드백됨으로써 건강을 포함한 전체적인 생활 지원 서비스가 가능한 방향으로 발전되고 있다. 특히 자신에게 특화된 건강 체크, 진단 및 치료 등 맞춤형 라이프케어 서비스를 비롯하여 사회적으로는 독거노인, 실버 케어 등이 가능한 재택의료, 원격진료 등이 활성화되어 급속한 고령화, 환경 등 사회 문제를 해결할 수 있는 핵심 기술로 유비쿼터스 라이프케어 기술이 요구되고 있다.

본 연구의 목표는 유비쿼터스 라이프케어 서비스에 필요한 원천 요소 기술 및 모듈 기술을 확보하는 것이다. 연구의 범위는 쉽고 빠르고 정확하게 체액내 생체정보를 획득할 수 있는 간이예진용 바이오센서칩 요소기술 및 모듈기술을 개발하고 또한 생체신호나 행위 등에서 생체정보를 획득할 수 있는 헬스/리빙케어용 영상분석 원천알고리즘 및 모듈 기술을 개발하는 것이다.

바이오센서칩 관련하여 벌크 실리콘 바이오 센서 플랫폼, 바이오센서용 실리콘 광원 소자 제작 기술 및 멤스가공기술에 의한 튜너블 마이크로플루이딕 바이오칩 원천 요소기술을 연구하였다. Bulk 바이오센서 플랫폼에는 바이오센서용 기관 구조, 실리콘 에피 채널층의 패터닝, 식각, 금속증착 및 오믹공정 및 바이오표면처리 기술이 개발되었다. 바이오센서용 실리콘 광원 소자 제작에는 고농도 투명도핑층 박막 제작 및 고효율 실리콘 광원 소자 제작 관련 원천 기술이 개발되었다. 튜너블 마이크로플루이딕 바이오칩은 1회용 플라스틱 혈장분리 바이오칩으로서 필터와 감지영역이 일체화되었고 특히 유체이송 완전정지, 양방향유체이송, 유체가속 등의 유체조절이 가능한 특성을 지니고 있다.

헬스/리빙케어 영상분석 분야에서는 정확도 80% 이상 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 및 행위분석 원천 요소 알고리즘을 개발하였다. GGO 자동 검출 알고리즘, 골성장 예측을 위한 골단/골간단 분리 알고리즘, 골다공증성 골절균 분류 알고리즘, 행위요소분석을 통하여 6가지 고정행위와 6가지 전환 행위

분류가 가능한 행위분석 원천 알고리즘이 개발되었다.

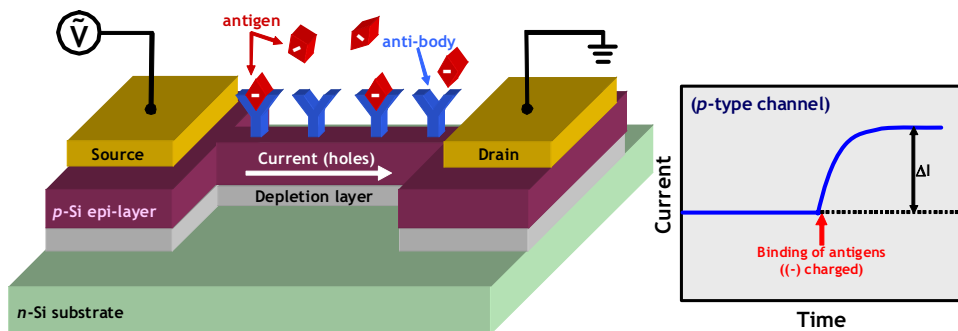
본 보고서 2장에서는 위에 언급된 원천 요소기술에 대한 상세 설명이 언급될 것이고 3장에서는 본 연구결과에 대한 결론이 도출될 것이다.

제 2 장 본 론

제 1 절 고감도 바이오 센서용 소재/소자 개발

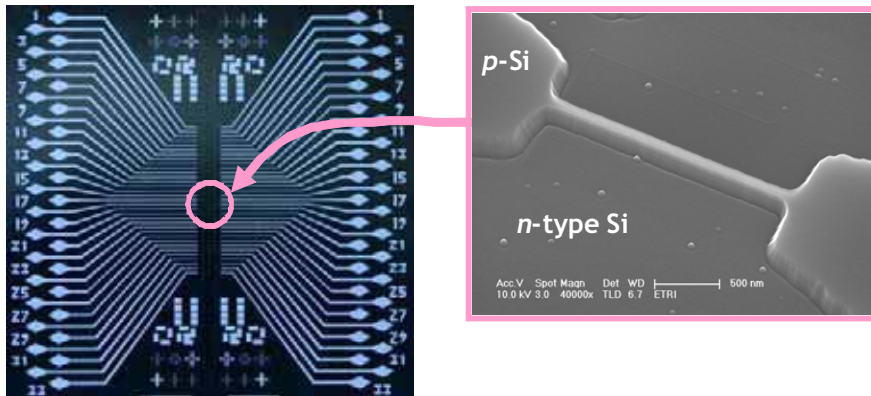
1. Bulk Si 기판을 기반으로 한 바이오 센서 구조체 기술

본 연구에서는 Bulk 실리콘 기판을 기반으로 한 탑다운(top-down) 방식의 나노 FET(Field Effect Transistor) 바이오 센서 구조체 제작 기술을 개발하였다. 현재까지 타 연구그룹들에 의해 보고된 탑다운 방식의 나노 실리콘 FET 바이오 센서 제작 공정에서는 SOI(Silicon-on-insulator) 기판을 사용하는 것이 필수적으로 여겨져 왔는데, 이는 SOI 기판의 매몰 산화막층(BOX: Buried Oxide)을 이용하여 실리콘 나노채널과 기판 간의 전기적 절연 상태를 유지하기 위해서이다. 이처럼 SOI 기판을 기반으로 하는 탑다운 방식의 바이오 센서 제작기술은 바텀업(bottom-up) 방식과는 달리 원하는 위치에 나노채널을 위치시킬 수 있을 뿐 아니라 동일한 크기와 특성을 가지는 나노채널들을 대량으로 생산할 수 있다는 장점을 지니고 있지만 SOI 기판의 높은 단가가 상용화의 가장 큰 걸림돌로 작용하고 있다. 본 연구에서는 이러한 문제점을 극복하기 위하여 센서제작 비용을 획기적으로 낮추고 성능을 향상시킬 수 있는 새로운 기술로서 Bulk 실리콘 기판을 기반으로 한 바이오 센서 구조체 제작 기술을 개발하였다.



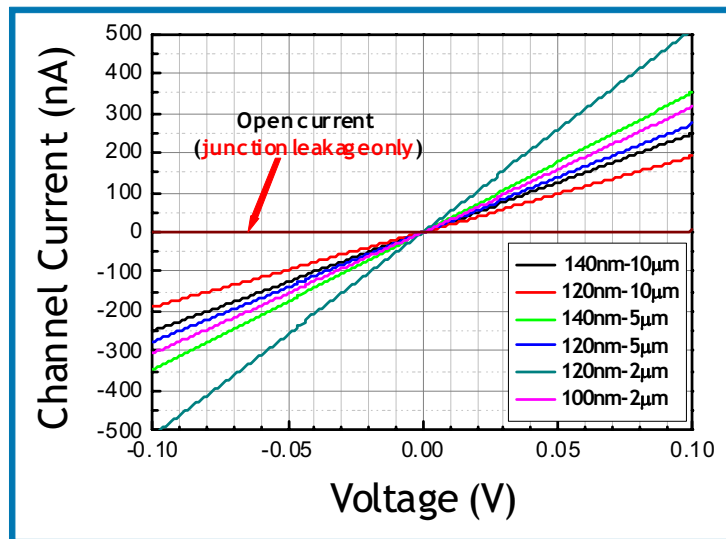
(그림 2-1-1) Bulk 실리콘 FET 바이오센서의 개념도

본 연구에서 개발된 Bulk 실리콘 FET 바이오센서에서는 그림 2-1-1에 나타난 바와 같이 서로 반대 타입으로 도핑된 실리콘 나노채널(p-type)과 Bulk 실리콘 기판(n-type)이 역방향 바이어스가 인가된 p-n 접합에 의해 절연된다. 이때, 채널 표면에는 특정 항원과 특이적으로 결합하는 항체가 고정되어 있으며, 시료 내에 존재하는 특정 항원이 채널 표면의 항체와 결합하면 항원이 지니고 있는 전하에 의해 채널 내부에 전기장이 가해짐으로써 채널의 전기전도도가 변화하게 된다. 예를 들어 p-type 채널의 경우(그림 2-1-1), 채널 표면에 (-) 전하를 띤 항원이 결합하면 채널 내의 정공(hole) 농도가 증가(accumulation)되면서 채널 저항이 감소하여 채널 전류값이 증가하게 되는 것이다. 따라서, 채널 전류값의 변화량으로부터 시료 내의 특정 단백질 존재 유무와 농도를 감지할 수 있다. 이처럼 나노채널과 기판 간의 전기적 절연을 BOX 층 대신 역방향 바이어스가 걸린 p-n 접합을 이용하여 구현하게 되면, SOI 기판에 비해 생산비용을 획기적으로 절감할 수 있을 뿐 아니라, SOI-BOX 층 간 계면에 존재하는 전하 trap 등에 의한 채널의 전기적 특성 저하를 방지할 수 있다. 또한 채널층을 에피성장법(epitaxial growth)을 통해 형성하므로, 채널 내 도핑농도를 고르게 하여 나노채널의 감지 특성을 향상시킬 수 있다.

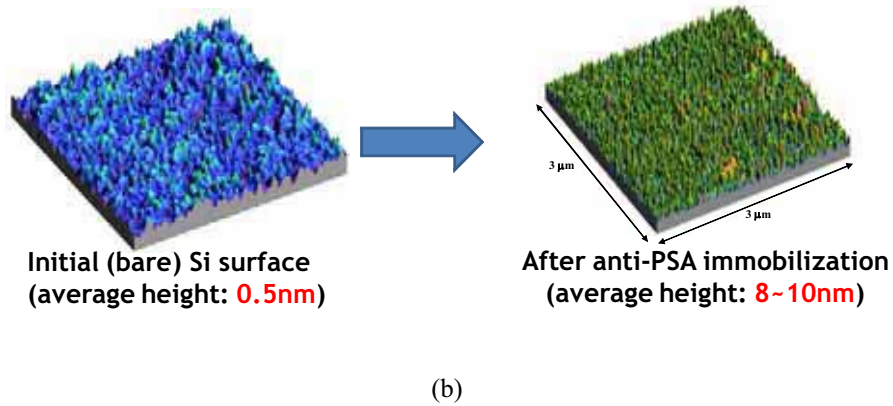
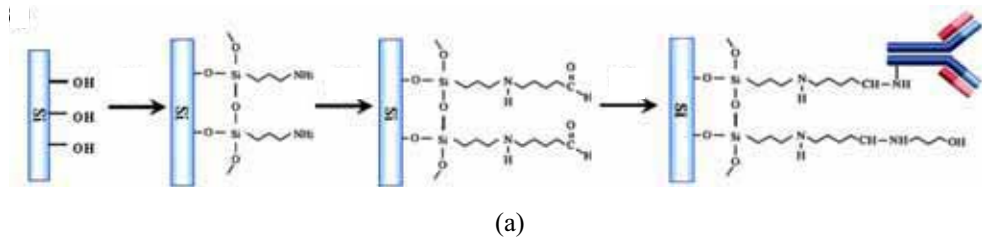


(그림 2-1-2) 제작된 바이오센서칩과 나노채널의 형상

Bulk 실리콘 FET 바이오센서 구조체의 제작공정은 다음과 같다. 먼저, 기상화학증착법(CVD: Chemical Vapor Deposition)으로 n형 bulk 실리콘 기판($\sim 5 \times 10^{15} \text{cm}^{-3}$) 표면에 100nm 두께의 p형 실리콘 에피 채널층($\sim 5 \times 10^{18} \text{cm}^{-3}$)을 성장시킨다. 그 후, 전자빔 리소그래피와 건식각법을 이용하여 50nm~150nm의 선폭과 2 μm ~20 μm 의 길이를 가지는 나노채널을 패터닝한다. 마지막으로 채널의 양단(소오스 및 드레인)에 전압을 인가하기 위한 금속전극으로 Au/Cr/Al(50nm/5nm/50nm) 막을 증착하고 질소 분위기에서 400°C, 30분 간 열처리하여 실리콘과 금속전극 사이에 오믹접촉이 이루어지도록 한다. 그림 2-1-2는 제작된 바이오센서칩과 나노채널의 형상을 보여주고 있는데, 2cm X 2cm 면적을 가지는 한 개의 센서칩 내에는 다양한 크기를 가지는 채널들이 총 33개 형성되어 있다. 이들 채널의 전압-전류 특성을 측정한 결과 전압과 전류가 선형적으로 비례하는 전형적인 오믹접촉 특성을 나타내었으며, 채널전류 대 접합절연층을 통한 누설전류의 비율은 300:1 이상으로 충분히 높았다 (그림 2-1-3).



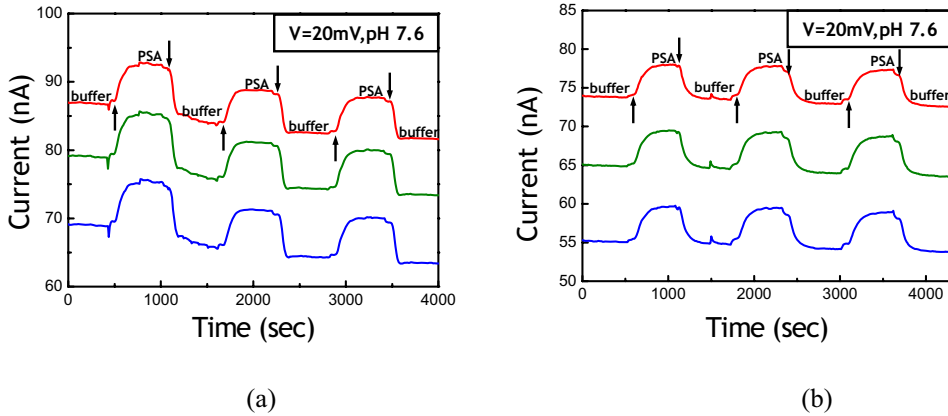
(그림 2-1-3) 실리콘 나노채널의 전압-전류 특성



(그림 2-1-4) 실리콘 채널 표면에서의 (a) anti-PSA 고정화 과정 및 (b) 고정화 전 후의 AFM 분석 이미지

한편, 본 연구에서 센서의 감지 성능을 검증하기 위한 타겟(target) 단백질로는 PSA(prostate specific antigen)이 사용되었다. 시료 내에 존재하는 PSA 단백질을 감지하기 위해서는 실리콘 채널 표면에 anti-PSA 항체가 고정화되어야 하는데, 항체 고정화 과정은 다음과 같다(그림 2-1-4(a)). 먼저 산소 플라즈마 처리(42Pa, 25W, 5min)를 통해 실리콘 채널 표면에 OH 기를 형성한다. 그 후 채널 표면을 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES, Sigma-aldrich)가 함유된 1% 에탄올 용액과 반응시킨 뒤 120°C에서 10분 간 열처리한다. 이어서, 160mM의 NaBH₃CN이 함유된 25 wt.% glutaraldehyde 용액에서 4 시간 동안 반응시킨 뒤, 120μg/ml anti-PSA (clone 6915780, Cortex Biochem)를 함유한 10mM phosphate 버퍼 용액에 12시간 이상 담귀 실리콘 채널 표면에 anti-PSA를 고정화시킨다. 그림 2-1-4(b)는 anti-PSA 고정화

공정 전, 후의 실리콘 채널 표면을 AFM으로 분석한 결과인데, 고정화 공정 후 채널 표면의 평균 단차가 약 8nm로서 anti-PSA가 충분한 밀도로 고정화되었음을 보여준다.



(그림 2-1-5) (a) 100ng/mL 및 (b) 10ng/mL PSA에 의한 채널전류 변화

Bulk 실리콘 FET 바이오센서의 성능 평가는 anti-PSA가 고정화된 채널 표면에 PSA 항원이 포함된 버퍼 용액을 흘리면서 PSA와 anti-PSA의 결합에 따른 채널 전류 변화를 측정함으로써 수행하였다. 이때, PSA 버퍼용액의 salt 농도는 $1\mu\text{M}$ phosphate + $2\mu\text{M}$ KCl이었고, pH는 PSA의 PI(Isoelectric Point=6.9)보다 높은 7.6으로 PSA가 (-) 전하를 띠도록 하였다. PSA 버퍼용액의 공급은 폭 $300\mu\text{m}$, 높이 $200\mu\text{m}$ 의 PDMS 마이크로 유체채널을 통해 이루어졌고, 채널전류는 Lock-in Amplifier를 사용하여 20mV , 31.47Hz 의 AC 전압을 인가하면서 측정하였다.

그림 2-1-5(a), (b)는 각각 100ng/mL , 10ng/mL 의 PSA가 포함된 버퍼용액을 주기적으로 공급하였을 때 나타나는 채널전류의 변화양상을 보여주고 있다. 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 PSA가 공급되는 동안에는 전류값이 일정한 크기 만큼 증가하였는데, 이는 (-) 전하를 띠는 PSA가 채널 표면에 결합하면서 p형

실리콘 채널의 전기전도도를 증가시켰기 때문이다. 한편, PSA가 포함되지 않은 버퍼용액을 공급하면 전류 값이 다시 감소하였는데, 이는 채널 표면에 결합했던 PSA가 다시 떨어지면서 채널 표면의 (-) 전하가 줄어들었기 때문이다.

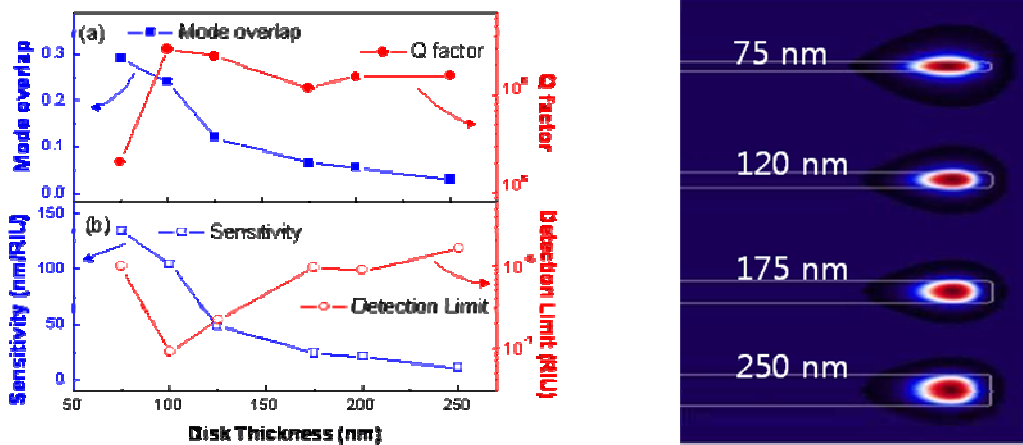
결론적으로, 본 연구에서 제작된 Bulk 실리콘 FET 바이오 센서는 채널과 기판 간의 전기적 절연층으로 산화막 대신 역방향 바이어스가 인가된 p-n 접합을 이용함에도 불구하고 300:1 이상의 우수한 채널전류:누설전류 비를 나타냈으며, 형광 레이블을 사용하지 않고 실시간으로 용액 내 PSA 농도를 10ng/mL 수준까지 검출 가능하였다. 이러한 Bulk 실리콘 기반 FET 바이오센서 기술은 기존 반도체 공정을 이용하므로 집적화된 칩 형태로 대량 생산이 가능할 뿐 아니라, SOI 기판 기술에 비해 월등히 낮은 비용으로 제작이 가능하여 상용화에 유리하다. 또한 채널의 전기적 특성 저하를 유발하는 계면 trap이나 도핑 농도 불균형 등을 방지할 수 있어 보다 높은 감도를 구현할 수 있다.

참고 문헌

- 1) E. Stern, J. F. Klemic, D. A. Routenberg, P. N. Wyrembak, D. B. Turner-Evans, A. D. Hamilton, D. A. LaVan, T. M. Fahmy, and M. A. Reed, *Nature (London)* **445**, 519 (2007)
- 2) A. Kim, C. S. Ah, H. Y. Yu, J. H. Yang, I. B. Baek, C. G. Ahn, C. W. Park, M. S. Jun, and S. Lee, *Appl. Phy. Lett.* **91**, 103901 (2007)
- 3) G. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui, W. Wang, and C. Lieber, *Na. Biotechnol.* **23**, 1294 (2005)
- 4) J. I. Hahm and C. M. Lieber, *Nano Lett.* **4**, 51 (2004)

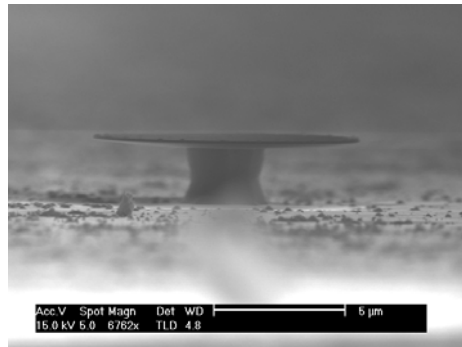
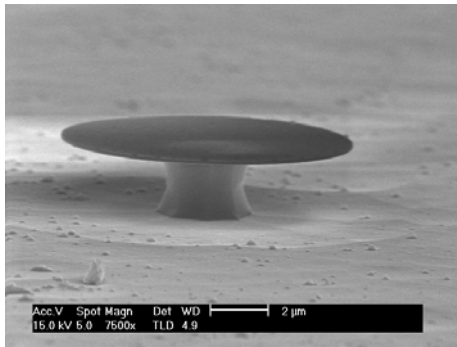
2. 바이오센서용 파장가변형 실리콘 광원 소자

Tb를 도핑한 실리콘 옥시 나이트라이드 박막의 발광영역인 544 nm 근처에서의 공진모드간 간격(FSR)이 5 nm 정도가 되는 값을 가지는 직경이 10 μm 인 미세 원반 공진기에 초점을 맞추어 계산하였다. 높은 sensitivity와 낮은 detection limit을 위해서는 높은 Q-factor와 analyte-mode overlap을 얻는 것이 중요하다. 그림 2-1-6에서 볼 수 있듯이 같은 직경에서 두께가 늘어나면 intrinsic Q-factor는 증가하나, 대신 overlap이 줄어들게 된다. 그러므로 높은 sensitivity와 낮은 detection limit을 얻기 위해서는 공진기 두께가 100 nm 정도가 되어야 함을 알 수 있다.



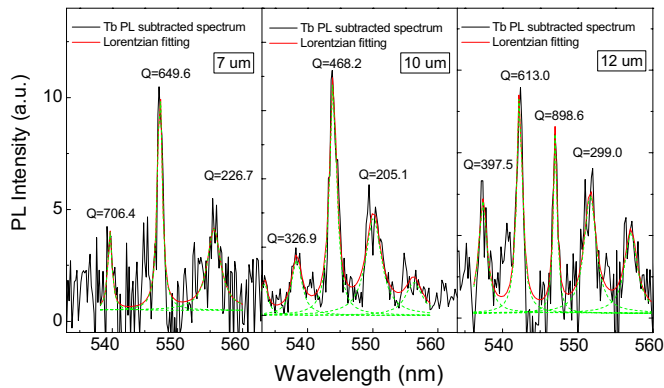
(그림 2-1-6) 10 μm 직경 미세 공진기의 두께에 따른 mode overlap, Q-factor, 그리고 이에 따른 sensitivity와 detection limit의 계산 결과

Tb를 도핑한 실리콘 옥시 나이트라이드 박막을 이용하여 전자빔 리소그래피(E-beam lithography)를 이용하여 미세원반을 제작하였다. 그림 2-1-7은 제작된 미세 원반 공진기를 보여주고 있다. 사이즈가 정확하고, vertical sidewall을 얻을 수 있음을 확인하였다.



(그림 2-1-7) 전자빔 리소그래피 방법을 이용하여 제작한 직경 10 μm 의 터블을 도핑한 실리콘 옥시나이트라이드 미세 원반 공진기

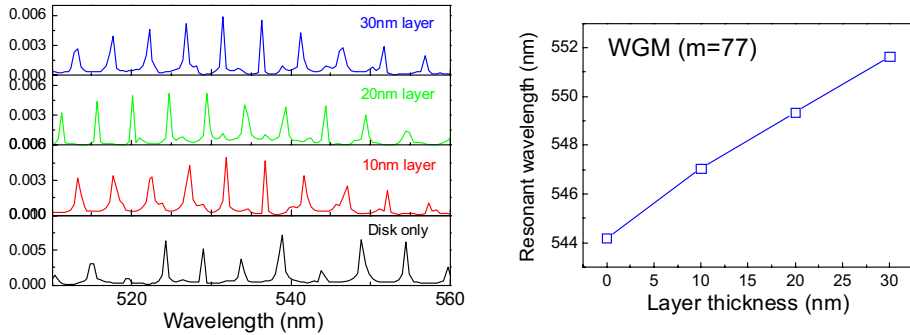
그림 2-1-8은 모드 분석을 위해 미세원반 공진기의 PL에서 터블의 PL을 빼고 난 후 Lorentzian fitting을 통해 품위값을 계산한 결과를 보여준다. 그 결과 400-900정도의 품위값을 가짐을 확인하였다.



(그림 2-1-8) 품위값 계산을 위해 미세 원반 공진기의 PL에서 터블 PL을 제한 후의 스펙트럼 및 Lorentzian fitting한 결과

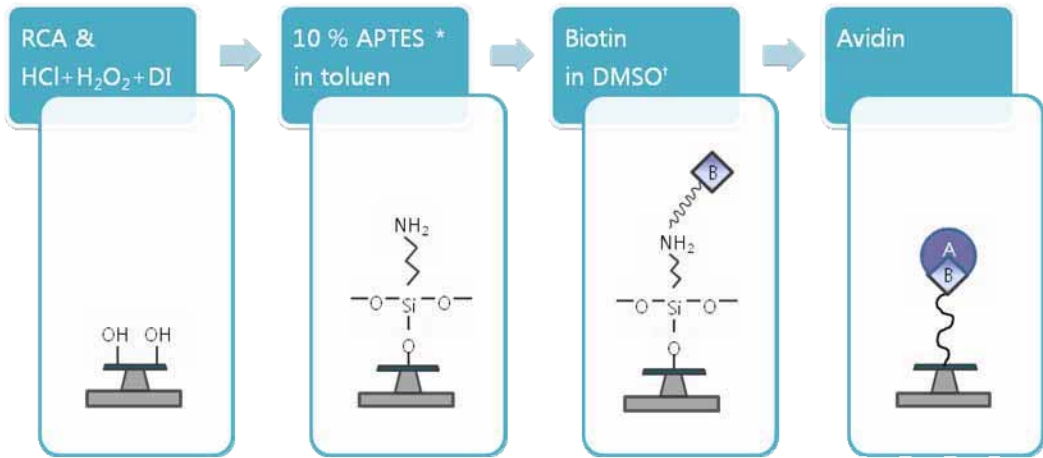
그림 2-1-9은 bio 물질의 typical한 굴절율인 1.36을 바탕으로 disk 위에 analyte가

흡착될 경우 WG peak의 shift를 계산한 결과이다. Analyte film 두께가 20 nm가 될때 까지 peak 위치가 linear하게 shift 함을 볼 수 있으며, 이 때 sensitivity는 0.26 nm/nm 임을 확인하였다. 이 분야의 관행대로 그림 2-1-8에서 얻어진 Q-factor의 1/20을 취할 경우 detection limit은 14 fg 정도가 될것으로 예측할 수 있다.

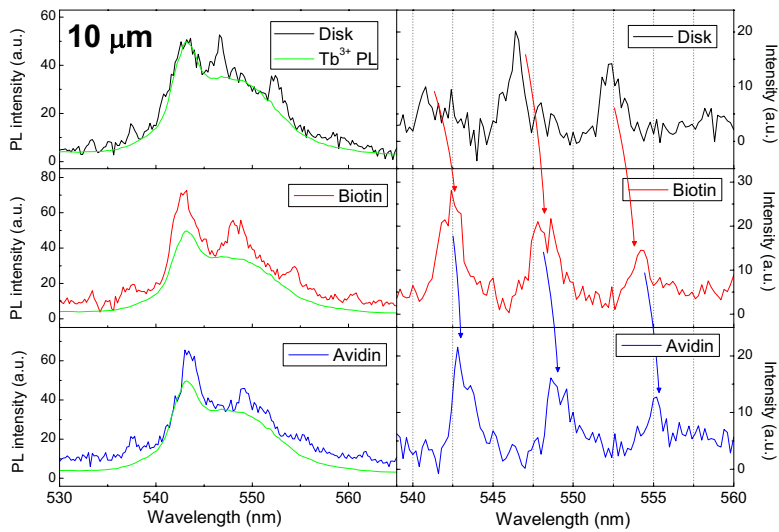


(그림 2-1-9) m=77 WG mode의 analyte에 의한 peak shift 계산결과

설계, 제작된 미세 공진기의 바이오 센서로의 응용을 확인하기 위하여 널리 사용되는 biotin/avidin pair를 사용하여 바이오 센싱 능력을 확인하였다. Microdisk는 그림 2-1-10와 같은 과정으로 bio-functionalization 되었다. Bio functionalization이 성공적으로 되었음은 ellipsometry와 UV fluorescence를 통하여 확인하였다. 그림 2-1-11은 Microdisk resonator WGM peak 위치의 bio-functionalization에 따른 변화를 보여준다. Biotin 층 접착후에는 2 nm가, avidin층 접착 후에는 0.9 nm가 shift 함을 볼 수 있다. 이론적인 계산을 사용하면 약 80 fg 정도의 avidin이 sensing되었음을 알 수 있다. 현재 사용되는 monochromator의 resolution limit을 사용한다면 이에 해당하는 detection limit은 40 fg이고, 관측된 Q-factor의 1/20을 사용한다면 detection limit은 4 fg 이 될 것이라고 예측된다.



(그림 2-1-10) Bio-functionalization 프로세스



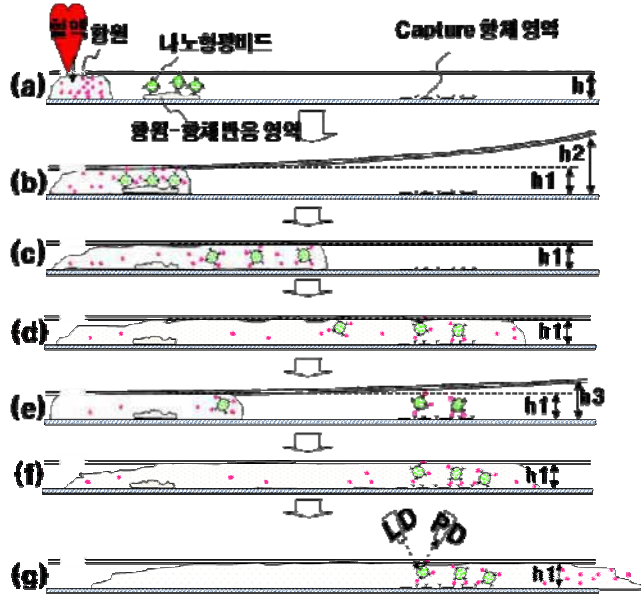
(그림 2-1-11) Microdisk resonator WGM peak 위치의 bio-functionalization에 따른 변화

3. Tunable microfluidics 바이오칩 개발

칩 상에서 면역감지를 완벽하게 수행 위해서는 유체의 정지, 이송이 자유로운 바이오칩이 요구된다. 지금까지 상용화를 목적으로 개발된 바이오칩은 정해진 부위에 필요한 유체 조절 기능을 갖도록하기 위하여 각 부분마다 독특한 형상을 갖도록 하여 유체의 흐름을 제어하는 방식을 사용하고 있다. 이러한 수동형 유체제어는 모세관력 조절을 기초로 한 것으로 유체를 원하는 위치에서 완벽하게 정지시키거나 특정한 부분에서 유체의 속도와 이송방향을 변화시키는 일이 불가능하다. 전기영동과 같은 전기적 자극을 주어 유체의 흐름을 제어하는 방식이 제안되고 있으나 면역감지를 위해서는 해결해야 할 여러가지 기술적 난제들이 많다. 본 연구에서는 정밀하게 유체의 흐름을 제어하여 유체를 정확하게 분석할 수 있는 Tunable microfluidics 바이오칩을 개발하였다. 채널의 높이를 자유롭게 변화시킬 수 있는 구조물을 두어 채널의 높낮이 변화에 따라 유체에 가해지는 모세관력의 세기가 조절되고 이에 따른 유체의 흐름이 원하는 방식과 방향으로 제어할 수 있다는 장점이 있다.

Tunable microfluidics 바이오칩은 그림 2-1-12에 나타낸 바와 같이 상판의 한쪽 부분이 용접되어 있지 않고 자유롭게 상하 운동을 할 수 있도록 설계되어 있다. 상판의 상하운동으로 채널의 깊이가 변하고, 유체에 작용하는 모세관력은 채널 깊이에 따라 조절된다. 그림 2-1-12(b)와 같이 유체를 정지시키고 싶을 때는 채널의 높이를 최대 h_1 로 하여 유체 진행방향으로 작용하는 모세관력이 영이 되도록 한다. 다시 채널의 높이를 h_2 로 하면 멈추었던 유체는 다시 채널을 따라 흘러가며 또다시 특정한 위치에서 채널의 높이를 조절하여 유체의 흐름을 정지시킨다. Tunable microfluidics 바이오칩의 장점은 유체가 채널의 마지막부분까지 도달했다 하더라도 다시 원래의 위치로 되돌아가게 할 수 있다는 것이다. 그림 2-1-12(g) 상황에서 상판을 들어올려 채널의 높이를 최대로 하면 유체는 입구쪽으로 밀려나간다.

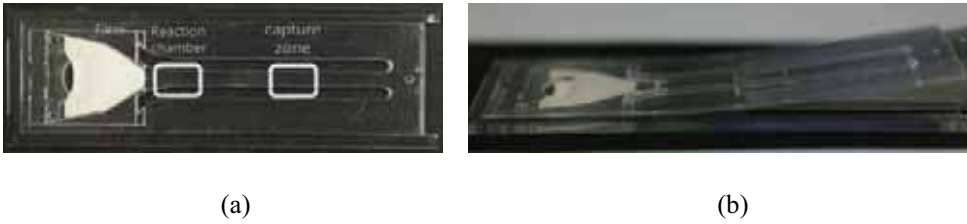
특정한 위치에서 유체를 정지시키고 일정한 간격으로 상판을 주기적으로 상하운동시키면 유체는 전진과 후퇴를 반복한다.



(그림 2-1-12) Tunable microfluidics 바이오칩의 개념도

Tunable microfluidics 바이오칩은 혈장분리와 감지기능이 일체화된 구조를 갖고 있으며 칩의 기본형태와 사양은 그림 2-1-13와 표 2-1-1에 나타난 바와 같다. 정밀사출성형법을 사용하여 대량으로 동일한 사양의 칩을 제조할 수 있는 기술을 확보하여 칩 간의 성능 및 기능상의 변화가 발생하지 않도록 하였다. 바이오칩 내부는 혈구/혈장 분리부터 1차 항원-항체 반응, 2차 항원-항체 반응이 순차적으로 진행되도록 구성하였다. 칩 입구에 100uL의 혈액을 주입하면 칩에 내장된 필터에 의해 혈구와 혈장이 분리된다. 혈구세포는 필터를 통과하지 못하고 혈구와 분리된 혈장은 1차 항원-항체 반응영역으로 주입된다. 혈액주입 후, 혈장이 혈구와 분리되어 필터를 빠져나올때까지 걸리는 시간은 90초 정도가 되며, 분리된

혈장안에 존재하는 혈구의 수는 20~50개/uL 로 정상인 남자의 혈액의 경우 혈구의 수가 5~6백만개/uL임을 감안하면 효율이 매우 높다는 것을 알 수 있다(그림 2-1-14 (a)-(d)).

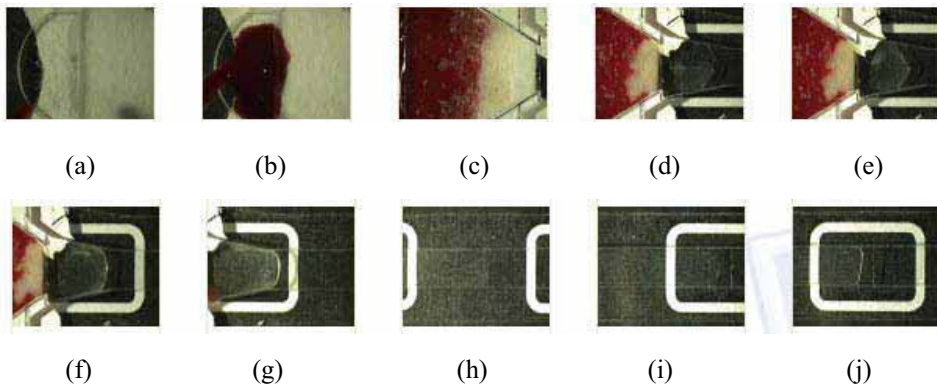


(그림 2-1-13) Tunable microfluidics 바이오칩 (a) 바이오칩 구성요소 (b) 쇄기를 이용한 바이오칩 구동 예

[표 2-1-1] Tunable microfluidics 바이오칩 기본사양

항목	사양
분석대상	모든 생체표지단백질
전처리	칩에 내장된 혈장필터
분석시간	15분 이내
유동제어	모세관력
칩 크기	75 x 25 x 1.5 mm ³
칩 재료	고분자 (COC)
혈액양	100 μ l
혈장추출양	30 μ l 이상
혈구제거율	99% 이상
감지방법	나노입자를 이용한 형광감지
측정방법	LD/PD

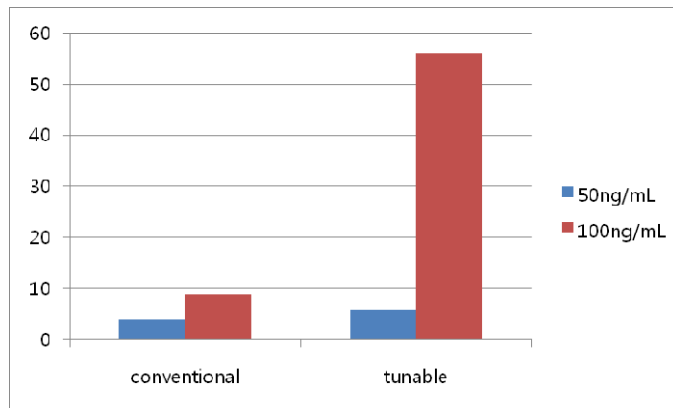
바이오칩의 유체 흐름 제어 특성은 다음과 같다. 그림 2-1-14은 혈구주입 후 칩 내에서 혈장이 이동하는 형상을 동영상으로 편집하여 중요한 부분만 정지화상으로 캡처하여 순차적으로 정리한 것이다. (a)-(d)는 앞서 설명한 바와 같이 혈장분리 과정으로 별도의 유체 흐름 조절은 하지 않는다. (e)-(j)는 채널의 높이를 조절하여 유체의 흐름을 조절한 결과로 원하는 위치에서 유체를 정지시키고 흐름의 속도와 방향을 자유자재로 변화시킬 수 있음을 보여준다.



(그림 2-1-14) Tunable microfluidics 동영상 편집사진 - 혈액투입/ 시간에 따른 혈구, 혈장 분리/유체완전정지/양방향 유체이송 사진들 (a) 혈액투입 전 (b) 혈액투입 (c) 혈장분리중 (d) 혈장 반응챔버로 이동 (e) 1차 항원-항체 반응시작 (f) 1차 항원-항체 반응중 (g) 1차 반응유지(반응촉진) (h) 2차 반응챔버로 이동 (i) 2차 반응중 (j) 양방향 유체이동 반복 중 (비특이적반응제거)

이와 같은 유체 흐름 제어 특성을 갖는 tunable microfluidics 바이오칩과 종래의 방식으로 제조된 바이오칩과 비교하기 위해 심근경색증 생체표지자 중 하나인 Myoglobin에 대해 특이적인 포획항체를 감지영역에 고정하고 Myoglobin과 Myoglobin에 대응하는 탐지항체와 반응한 용액을 칩에 주입하여 Myoglobin 측정 능력을 테스트했다. 그림 2-1-15는 50ng/mL과 100ng/mL의 Myoglobin 에 대해 각

칩에서 면역반응을 수행한 결과를 막대그래프로 나타낸 것이다. 이 그림에서 보는 바와 같이 종래의 방식에 따른 바이오칩은 반응시간 조절이 어려워 신호세기가 크지 않은 반면 tunable microfluidics 바이오칩은 반응에 적절한 시간을 조절함으로써 신호의 세기가 커진 것을 알 수 있다. 100ng/mL의 경우에는 신호세기에 큰 차이를 보이며 그래프 상에 50ng/mL의 경우에는 큰 차이가 없어보이지만 실제 data 값을 보면 1.5배의 신호증폭 효과가 있는 것으로 확인되었다.



(그림 2-1-15) 칩 상에서 수행한 면역반응 실험 결과

제 2 절 생체영상분석 알고리즘 원천기술 개발

생체영상분석 알고리즘 원천기술 개발은 개별 환자에 대한 질병 스크리닝 정확도 향상 및 고령화 사회의 일상적 라이프케어를 위하여 필요하며, 본 절에서는 다양한 형태의 정보 분석 기술을 적용한 의료영상 기반 고신뢰도 질병 스크리닝 알고리즘 개발 결과 및 실시간 카메라 영상 분석 및 착용형 센서 데이터 분석을 통한 대상자의 행위 분석 기술 개발 결과를 제시한다.

1. 생체영상정보 기반 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발

생체영상정보를 이용한 질병 스크리닝 지표 추출 알고리즘 개발과 관련하여, 전산화단층촬영 영상을 이용한 폐결절 분석 알고리즘, 단순 엑스선 영상을 이용한 골성장 예측 알고리즘, 자기공명 확산텐서영상을 이용한 신경계질환 진단 지표 분석 알고리즘 개발을 수행하였다.

가. 폐결절 분석 알고리즘

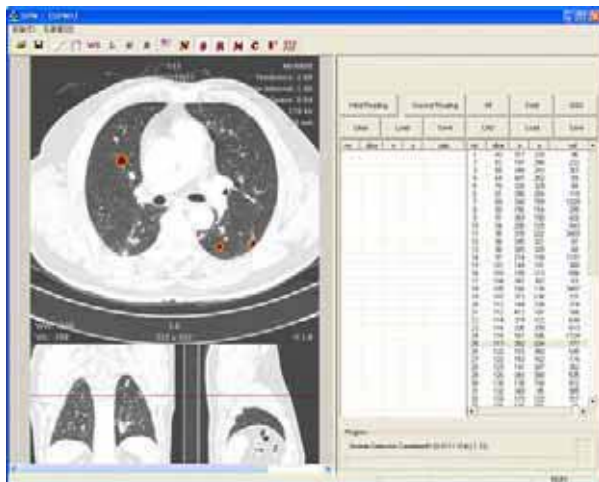
폐결절은 지름 30mm 이내의 폐종양으로서 양성 및 악성 종양을 모두 일컫는다. 영상에서 보이는 소견에 따라 크게 고형 폐결절과 간유리음영 폐결절로 나뉘고, 각각은 양성일수도 악성일수도 있다. 본 연구에서 수행한 폐결절자동검출 및 분석기술은 판독자의 정확도를 높이고 경험에 따른 개인편차를 줄여준다. 본 연구에서는 고형 폐결절의 자동 검출 기술 개발, 간유리음영 폐결절의 자동 검출 기술 개발, 폐결절 경계 분석 소프트웨어를 개발하였다.

연구수행 내용은 크게 세 가지로 구분된다. 고형 폐결절 자동 검출 기술 개발, 간유리음영 폐결절 자동 검출 기술 개발, 폐결절 경계 분석 소프트웨어 개발이다. 고형 폐결절 자동 검출 기술은 DICOM 포맷의 CT 영상을 로딩하여 자동으로 고형

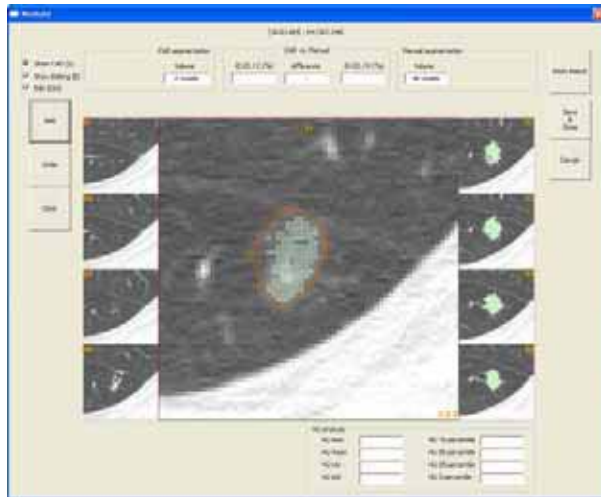
폐결절을 검출하여 폐결절의 위치와 크기 정보를 판독자에게 알려주는 기술이다 (그림 2-2-1 참조). 민감도 89%의 성능을 달성하였고 [표 2-2-1 참조], 이는 세계 최고 수준이며 실제 임상에서도 판독자에게 유의미한 도움을 줄 수 있는 성능이다. 간유리음영 폐결절 자동 검출 기술은 고형 폐결절 자동 검출 기술을 기반으로 하여 간유리음영에 적용할 수 있도록 응용한 기술이다 (그림 2-2-1 참조). 민감도 84%의 성능을 달성하였고, 이는 아직까지 사용화된 사례가 없는 기술이다. 폐결절 경계 분석 소프트웨어는 검출된 결절의 크기와 경계를 자동으로 분석하고, 또 판독자가 경계 분석을 용이하게 하도록 수동 기능을 제공한다 (그림 2-2-2 참조).

[표 2-2-1] 폐결절 분석 컴퓨터도움진단 시스템의 폐결절 검출 성능

민감도	고형 폐결절 (지름 3mm 이상)	89 %
	간유리음영 폐결절 (지름 6mm 이상)	84 %
위양성결과	6 / case	



(그림 2-2-1) 폐결절 분석 컴퓨터도움진단 시스템



(그림 2-2-2) 폐결절 경계 분석 화면

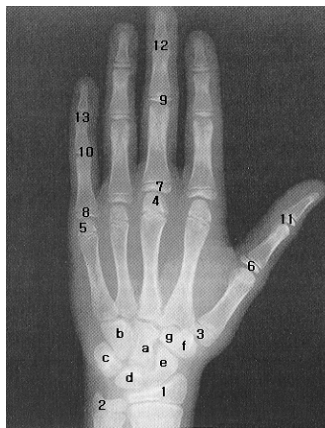
폐결절분석 컴퓨터도움진단 기술은 임상 의사의 폐결절 검출 정확도 향상에 기여할 뿐만 아니라 폐결절의 크기 측정 및 경계 분석에 도움을 준다. 또한 폐결절 분석 기술은 폐암의 조기 발견에 큰 역할을 하여 폐암으로 인한 사망률을 줄일 것으로 기대된다. 본 연구에서 수행한 컴퓨터도움진단은 기술이전을 통해 2008년에 상용화되었고, 이것은 우리나라에서 최초로 상용화에 성공한 폐결절 자동검출 컴퓨터도움진단 기술이며, 세계최고수준의 성능을 갖춰 세계시장에서도 경쟁이 가능한 기술이다.

나. 골성장 예측 알고리즘

생활 수준 및 의료 수준 향상으로 현재 어린이들은 과거와 비교하여 평균 신장이 크게 향상되었다. 평균 신장의 향상은 한편으로 저신장 어린이에 대한 관심을 키우는 작용을 하였다. 따라서 어린이의 성인 신장을 예측할 수 있는 도구 개발과 예측 신장을 토대로 한 성장치료는 이분야의 중요한 관심사이다. 따라서 이 연구에서는 임상적으로 활용하고 있는 TW3 골연령 판정 원리에

입각하여 손 엑스선 영상으로부터 골성장 예측 기술을 개발하기 위하여 필요한 수지골 골단/골간단 분리 알고리즘을 개발하였다.

현재 임상에서 골성장 예측을 위하여 사용하고 있는 대표적 방법은 TW3 기법인데, 이 기법은 (그림 2-2-3)과 같이 1에서 13번 성장판의 성숙단계를 점수화하거나, a에서 g번 성장판의 성숙상태를 점수화하여 현재 골연령 및 잔여성장을 예측한다.

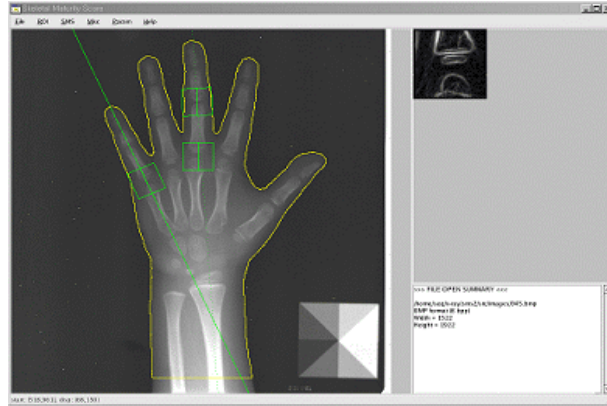


(그림 2-2-3) TW3 골성숙도 측정 부위

본 연구의 최종목표는 각 1에서 13번 성장판의 성숙단계를 컴퓨터 알고리즘으로 결정하는 것인데, 이를 위해 필요한 성장판 위치 자동 인식 알고리즘과 성장판의 골간단-골단을 분리 알고리즘을 우선 개발하였다 (그림 2-2-4 참조).

성장판 위치 자동 인식은 전역 문턱치 설정에 의한 손 외곽선 예비 추출 과정, 지역적 적응 문턱치 설정에 의한 손 외곽선 정밀 추출 과정, 수지골 중앙선에 투영된 해당 손가락의 누적 그레이레벨을 얻는 과정, 누적 그레이레벨 프로파일을 분석하여 수지골 경계(성장판 위치)를 찾는 과정으로 구성된다. 성장판의 골간단-골단 분리 과정은 연부조직 백그라운드 트렌드 제거 과정, 경계검출 필터 적용

골경계 검출 과정, 골간단과 골단 경계 클러스터 분리 과정으로 구성된다.



(그림 2-2-4) 성장판 위치 자동 인식 및 성장판 분리 알고리즘

성장판 위치 자동 인식 알고리즘과 성장판의 골간단-골단을 분리 알고리즘을 확보함으로써 컴퓨터 골성장 예측 소프트웨어 개발의 토대가 마련되었다. 향후 골간단/골단 형태 분석 기술을 추가로 개발하여 컴퓨터 골성장 예측 소프트웨어를 완성하고, 이 소프트웨어를 어린이 성인신장을 예측에 활용하여 저신장 어린이의 성장치료에 도움이 되길 기대한다.

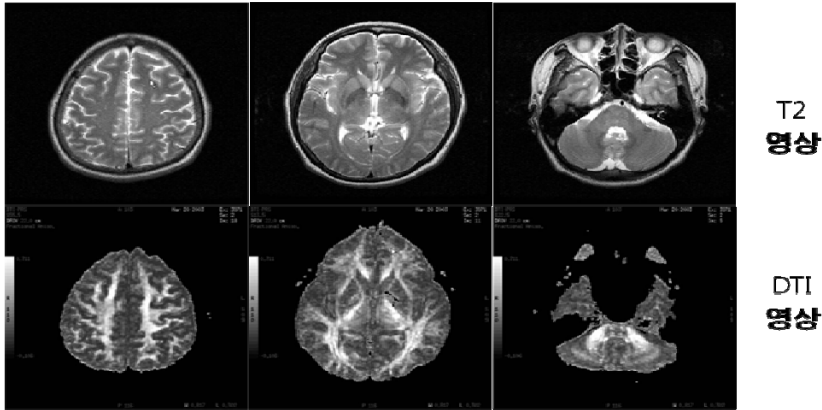
다. 신경질환 진단 지표 분석

최신 의료기술은 현재까지 영상으로 진단이 어려운 기능성 질환에 대한 첨단 의료영상기술 개발에 주력하고 있으며 이러한 노력의 일환으로 질환의 기능에 대한 정보를 제공하는 양전자방출단층촬영(PET)과 기능적 자기공명영상(fMRI) 기술이 각광을 받고 있다. 특히 자기공명영상의 일종인 확산텐서영상(DTI) 자료는 다양한 신경계 질환 분석에 활용 가능하다. 확산텐서영상은 뇌신경경로의 방향별 고유치를 정량화하여 영상화하는 새로운 고유치 정량화 분석으로 뇌신경 경로의 미세 기능 이상까지도 확인이 가능할 것으로 예견된다. 따라서 뇌신경 경로의 방향별

고유치를 정량화하여 영상화하는 새로운 고유치 정량화 분석 기법을 확보함으로써 신경계 질환 환자 영상자료의 활용성을 극대화 하고 또한 향후 융합형 PET-MRI 의료기기 등에 활용 가능한 진단용 신경 질환 진단 지표 분석 기법을 개발하고자 한다.

확산텐서 자기공명영상기법은 생체조직의 구조에 따라 물 분자의 확산 정도가 다르다는 사실을 이용하여 이러한 확산의 비등방성에 의한 생체조직의 미세구조를 규명하는 새로운 영상기법으로 신경과학적인 측면뿐만 아니라 임상적인 측면에서도 매우 중요한데 그 이유는 이러한 뇌백질의 미세구조의 이상은 일반적인 의료영상에서는 규명되지 않는 질환들에 대해서도 매우 높은 특이성을 나타내는 것으로 보고되고 있다.

획득된 확산텐서 데이터를 근간으로 하여 수치적으로 확산 주축을 결정하고 이렇게 결정된 확산주축 세방향의 고유치 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$)를 픽셀단위로 결정한 후 이를 다시 영상화 하였다. 이러한 고유치 영상 구현을 위해 Pseudo-Inverse Matrix 및 SVD방법을 채택하였다. 고유치 정량화 분석 도구는 데이터 입력, 데이터 재배열, 확산텐서 매트릭스 계산, 고유치 영상, 고유치를 이용한 확산비등방성 영상을 포함하였다. 고유치 영상의 해상도는 최소 128 x 128를 유지하였고 절편 두께는 10 mm를 초과하지 않도록 하였다. 일반 MRI 영상과 DTI 영상을 (그림 2-2-5)에 나타내었다.

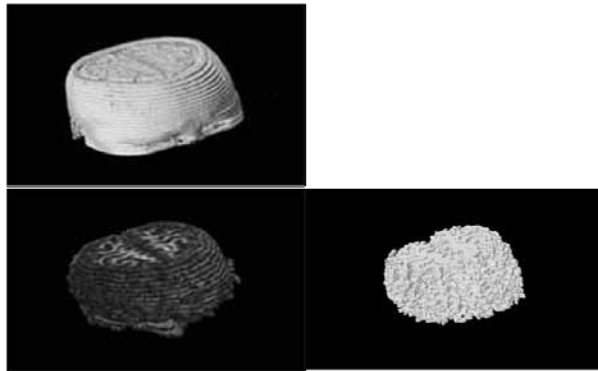


(그림 2-2-5) 신경계 질환 환자의 일반 MRI 및 DTI 영상

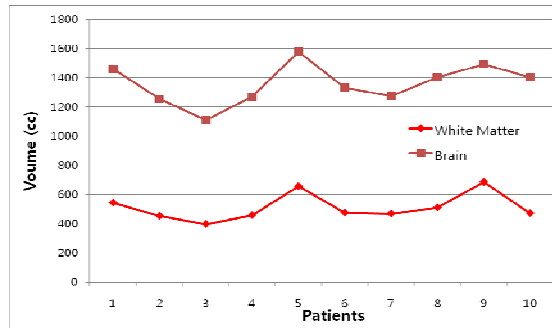
신경계 질환 환자의 뇌백질의 부피를 자체 개발한 반자동 영상처리도구(human analyzer)를 사용하여 측정하였다. 뇌신경질환 환자의 뇌백질을 human analyzer를 이용하여 구역화하고 구역화 된 영역의 화소수를 계산하여 환자의 뇌백질의 부피를 측정 할 수 있었다. 환자의 나이는 27세에서 57세 이다.

신경계 질환 환자의 3차원 영상을 (그림 2-2-6)에 나타내었다. 또한 신경계 질환 환자의 뇌 및 뇌백질 부피를 측정한 결과를 (그림 2-2-7)에 나타내었다. 신경계 질환 환자의 뇌 평균 부피는 1357.5 ± 137.3 cc, 뇌백질 평균 부피는 512.7 ± 92.3 cc로 측정되었다.

확산텐서 자기공명영상기법은 생체조직의 구조에 따라 물 분자의 확산 정도가 다르다는 사실을 이용하여 이러한 확산의 비등방성에 의한 생체조직의 미세구조를 규명하는 새로운 영상기법으로 신경과학적인 측면뿐만 아니라 임상적인 측면에서도 매우 중요한데 그 이유는 이러한 뇌백질의 미세구조의 이상은 일반적인 의료영상에서는 규명되지 않는 질환들에 대해서도 매우 높은 특이성을 나타내는 것으로 보고되고 있기 때문이다.



(그림 2-2-6) 신경계 질환 환자의 3차원 영상(위에서 부터 시계 반대 방향): MRI 영상, DTI 영상, 뇌백질 영상



(그림 2-2-7) 신경계 질환 환자의 뇌 및 뇌백질 부피: 뇌 평균 부피 = 1357.5 ± 137.3 cc, 뇌백질 평균 부피 = 512.7 ± 92.3 cc.

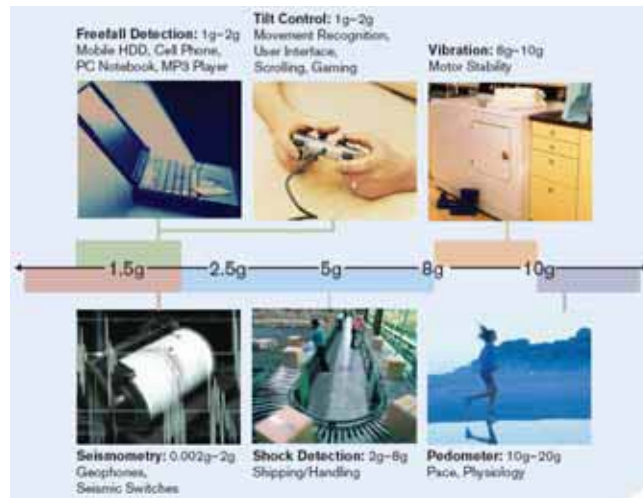
뇌신경 경로의 방향별 고유치를 정량화하여 영상화하는 새로운 고유치 정량화 분석 기법을 확보함으로써 신경계 질환 환자 영상자료의 활용성을 극대화 하고 또한 향후 융합형 PET-MRI 의료기기 등에 활용 가능한 진단용 신경 질환 진단 지표 분석에 활용되어 신경계 환자의 진단과 치료에 도움이 될 수 있기를 기대한다.

2. 센서기반 행위 분류 기술

가. 개요 및 필요성

실시간으로 사용자의 다양한 상황을 인지하고 그 상황에 따라 사용자에게 유용한 도움을 제공하는 필요성은 유비쿼터스 환경에서 매우 중요한 기술 중의 하나이다. 이때, 사용자의 상황은 대부분 사용자의 행위를 모니터링함으로써 파악이 가능한데, 이것은 카메라, RFID, 다양한 센서 등을 활용하여 인지 가능하다. 센서를 활용한 행위 모니터링 방법 중 삼축 가속도 센서를 활용한 사용자의 행위 감지 기법은 간단한 센서와 장비의 설치만으로 사용자의 다양한 행위 분류가 가능하여 매우 편리하고 유용한 기술이다.

삼축 가속도 센서는 움직임에 따른 속도의 변화량을 감지하는 센서이다. (그림 2-2-8)은 다양한 환경에서 발생하는 중력 가속도 g 의 범위를 나타내는데, 이 중 인체의 움직임에 의한 중력 가속도의 범위는 10-20 g 로 알려져 있다. 그러나 인체의 움직임의 계측을 위해서는 보다 높은 sensitivity의 가속도계가 필요하다.



(그림 2-2-8) 다양한 환경에서 발생하는 중력 가속도 g 의 범위

최근에 이와 관련된 연구 문헌에 따르면, 허리 부분에서 인체의 움직임을 모니터링하기 위한 중력가속도의 활동 범위와 주파수 성분은 $\pm 6g$ 와 20Hz 정도면 가능하다.

본 연구는 삼축 가속도 센서를 활용한 장치모듈을 대상자의 몸에 부착하여 대상자의 다양한 행위를 실시간으로 분류하는 장치모듈 및 S/W 알고리즘을 개발하는 것을 목적으로 하고 있다. 이때 분류 대상이 되는 행위는 6가지 고정행위와 6가지 전환 행위이다.

연구의 목적과 내용에 부합하는 가속도 센서로 Freescale사의 MMA7260 3축 가속도 센서를 사용하였고, 행위 분류 장치의 휴대 편의성을 고려하여 Nordic사의 nRF24L01칩을 사용하여 무선으로 데이터를 호스트 PC로 전송하도록 설계하여, (그림 2-2-9)와 같은 장치 모듈로 구성하였다.

나. 연구 범위

본 연구의 범위는 크게 센싱 모듈과 관련된 하드웨어 부분과 센서 데이터를 기반으로 행위를 분류하는 S/W알고리즘으로 나뉜다.

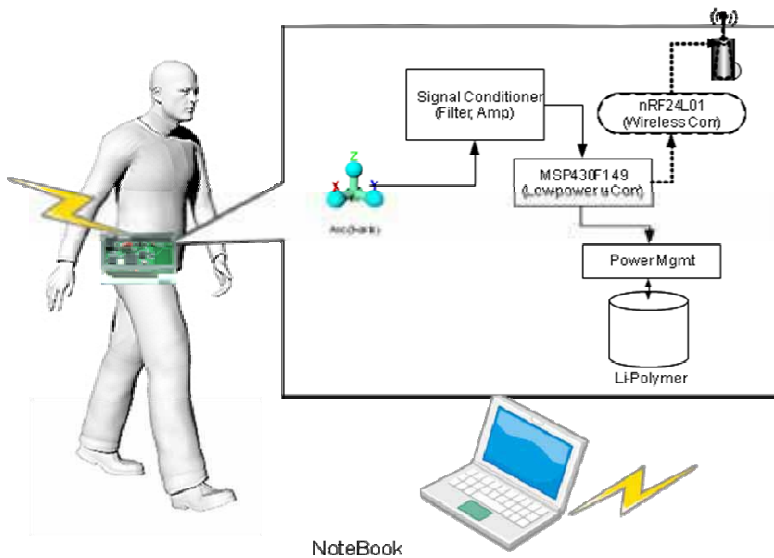
본 연구의 목적을 부합시키기 위해 하드웨어 센싱 모듈의 경우, 측정시스템의 소형화 및 저전력화를 시켜야 하며, 인체에 부착된 형태로 활동을 모니터링 하여야 한다. 이를 위하여 센서보드를 장착하고, 무선으로 측정된 데이터를 전송할 수 있는 모니터링 시스템을 설계하였다. 구체적인 내용은 다음과 같다.

- 주 컨트롤러는 TI사의 저전력 microcontroller 인 MSP430F149 를 사용
- 입력센서로는 FreeScale 사의 $+6/-6g$ 의 센싱 범위를 가지는 3 축 가속도 센서(MMA7260q)를 사용
- 장착되는 송신 단은 무선으로 데이터를 전송하기 위하여 Nordic 사의 nRF24L01 칩을 사용하여 무선으로 데이터를 전송하도록 설계하였으며, 수신 단은 PC 의 USB 포트를 통하여 무선으로 전송되는 데이터를 display 와 저장을 수행하도록

구현

- 무선 전송을 위해서는 안테나의 소형화가 필수적인데, 본 연구에서는 Microstrip Antenna 를 impedance matching 으로 동일한 PCB 위에 설계하여 장착

아래 (그림 2-2-9)는 모듈의 내부 구성도 및 데이터 수집 모듈과 데이터 수신부의 관계를 표현한 구성도이다.

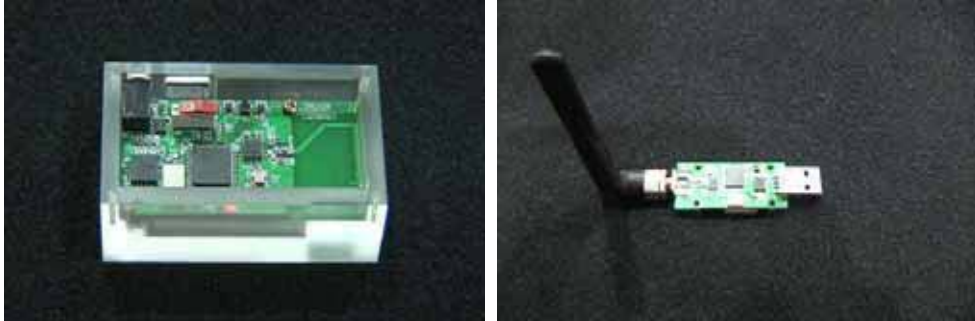


(그림 2-2-9) 센서 데이터 수집 모듈과 데이터 수신부의 구성도

다. 연구 결과

본 연구 결과로 개발한 센서 데이터 수집모듈과 USB 방식의 데이터 수신부는 (그림 2-2-10)과 같다. 센서 데이터 수집 모듈은 행위 대상자의 허리에 착용한 후, 걷기, 뛰기, 눕기, 넘어지기, 앉기 등의 행위를 수행한다. 이때, 이 모듈은 3축 가속도 센서 데이터를 수집/가공하여 이를 호스트 PC에 부착되어 있는 USB방식의 데이터 수신부에 무선으로 전송한다. 데이터 수신부는 수신된 데이터를 행위 분류

S/W에 전달하고 행위 분류 S/W는 실시간으로 행위 대상자의 행위를 판단하고 이를 화면에 표시한다.



(a) 데이터 수집모듈

(b) USB형식의 데이터 수신부

(그림 2-2-10) 행위 분류 센서 모듈

행위 분류 알고리즘은 수신된 센서 데이터에 기반하여 (표 2-2-2)에 명시된 행위 중에 하나를 인식하게 된다.

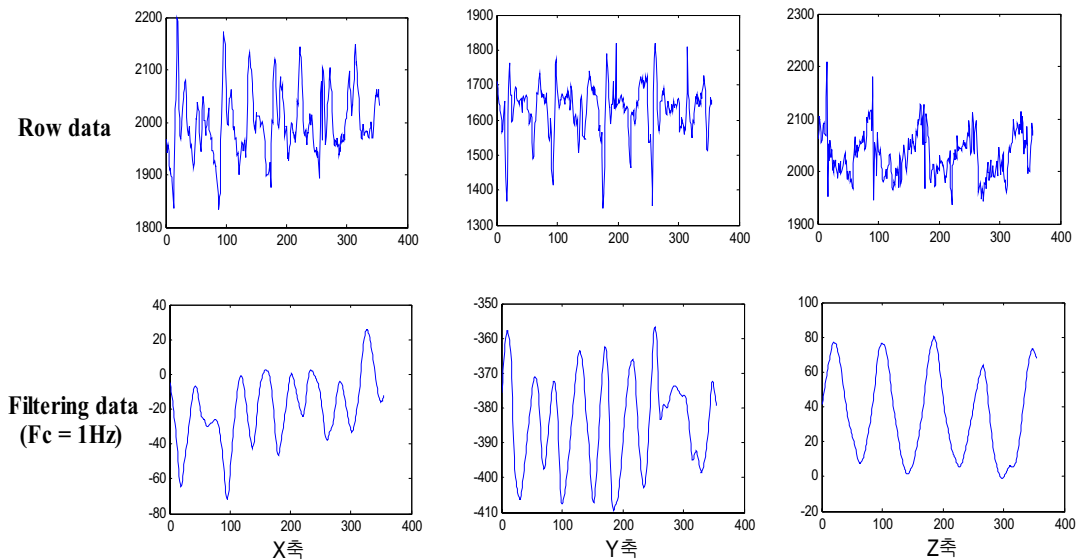
(표 2-2-2) 대상 행위 및 행위 검증 실험 방법

Task	Description	Duration(s)
Fall	각 피험자는 서있는 상태에서 낙상 20회 실시	10
Standing	각 피험자는 서 있는 자세 총 20회 실시	10
Sitting	각 피험자는 앉아 있는 자세 총 20회 실시	10
Lying	각 피험자는 누워 있는 자세 총 20회 실시	10
Walking	트레드밀 위에서 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5km/hr 의 총 5가지 속도 중 하나를 택일하여 실시	100
Running	트레드밀 위에서 6.5, 7.5, 8.5, 9.5, 10.5km/hr의 총 5가지 속도 중 하나를 택일하여 실시	100
Stand to Sit	각 피험자는 서있는 상태에서 의자에 앉는 동작 총 20회 실시	10
Sit to Stand	각 피험자는 의자에 앉아있는 상태에서 서는 동작 총 20회 실시	10

Sit to Lying	각 피험자는 매트 위에 앉아있는 상태에서 눕는 동작 총 20회 실시	10
Lying to Sit	각 피험자는 매트 위에 누워있는 상태에서 앉는 동작 총 20회 실시	10
Stand to Lying	각 피험자는 서있는 상태에서 매트위로 눕는 동작 총 20회 실시	10
Lying to Stand	각 피험자는 매트 위에 누워있는 상태에서 서는 동작 총 20회 실시	10

센서 데이터로부터 행위를 분석하기 위한 방법을 요약하면 다음과 같다.

- 실험 데이터는 가속도 x(전후방향), y(수직방향), z(측면방향)축의 3 개 변수 데이터를 획득
- 가속도 센서 데이터는 (그림 2-2-11)과 같이 1Hz 의 저주파 필터를 거쳐 가속도성분이 어느 정도 제거된 기울기 값을 나타내며 동작분류에 사용되었음



(그림 2-2-11) 3축 가속도 센서의 저주파 필터링 데이터

- 동작 검출 분류를 위한 파라미터로 Karantonis(2006)의 방법을 인용, SMA(Signal Magnitude Area), SVM(Signal Magnitude Vector)과 경사도(Tilt angle)를 이용

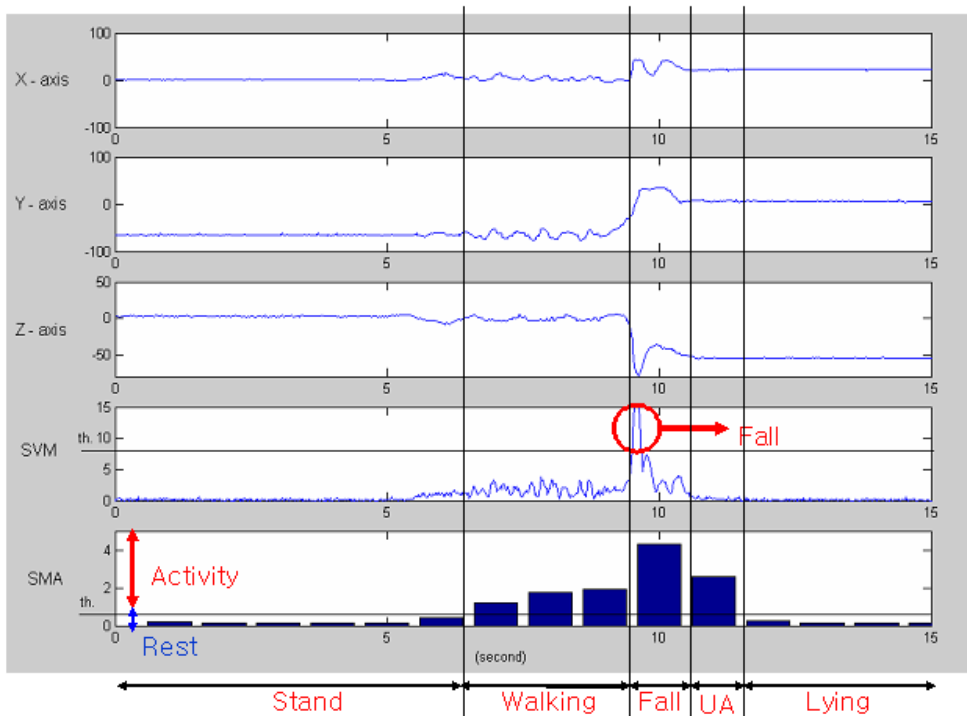
- SMA 는 동작의 정지 상태와 활동을 구분하는 파라미터로써 1 초간의 간격을 두고 x, y, z 축의 적분의 합으로 식(1)로 정의됨

$$SMA = \frac{1}{t} \left(\int_0^t |x(t)|dt + \int_0^t |y(t)|dt + \int_0^t |z(t)|dt \right) \quad (1)$$

- SVM 은 3 축(x, y, z)의 모든 방향에서의 가속도벡터 값의 합으로서, 낙상과 같은 충격에 의한 비정상적인 피크를 검출하기 위한 방법으로 사용되었으며 식(2)로 정의된다.

$$SVM = \sqrt{x_i^2 + y_i^2 + z_i^2} \quad (2)$$

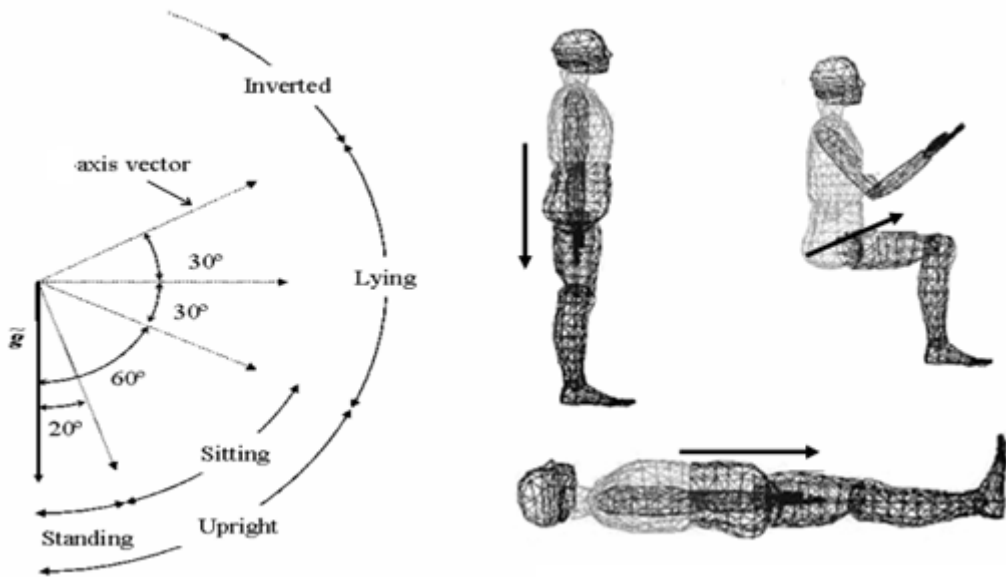
(그림 2-2-12)는 낙상발생시의 센서데이터와 SMA값과 SVM값의 차이를 보여주고 있다.



(그림 2-2-12) 낙상발생시의 센서데이터와 SMA, SVM값

- 경사도(Φ)는 아래 (그림 2-2-13)과 같이 센서수직방향의 y 축의 각도변화에 따른 정지 상태의 자세와 그에 따른 행동변화를 찾는 데 활용되었다.

$$\Phi = \arccos(y) \quad (3)$$



(그림 2-2-13) Tilt angle을 이용한 자세변화의 검출

본 알고리즘을 적용하여 실험한 결과 12개 행위의 평균 정확도는 96.1%로 측정되었다.

참고 문헌

- 1) C.C. Lin, M.J. Chiu, C.C. Hsiao, R.G. Lee, and Y.S. Tsai, "Wireless Health Care Service System for Elderly With Dementia," IEEE transactions on information technology in biomedicine, Vol. 10(4), pp. 696-704, 2006.

- 2) J. Bardram, "Hospitals of the Future-Ubiquitous Computing support for Medical Work in Hospitals," in Proceeding of Ubihealth, 2003.
- 3) S. Strowes, N. Badr, S. Heeps, E. Lupu, and M. Sloman, "An Event Service Supporting Autonomic Management of Ubiquitous Systems for e-Health," in Proceedings of 26th IEEE International Conference on Distributed Computing Systems Workshops (ICDCSW'06), pp. 22-22, 2006.
- 4) D.M. Karantonis, M.R. Narayanan, N.H. Lovell, and B.G. Celler, "Implementation of a real-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring," IEEE Transactions on information technology in biomedicine, Vol. 10(1), pp. 156-167, 2006.

제 3 장 결론

제 1 절 고감도 바이오 센서용 소재/소자 개발

본 연구에서 제작된 Bulk 실리콘 FET 바이오 센서는 채널과 기판 간의 전기적 절연층으로 산화막 대신 역방향 바이어스가 인가된 p-n 접합을 이용함에도 불구하고 300:1 이상의 우수한 채널전류:누설전류 비를 나타냈으며, 형광 레이블을 사용하지 않고 실시간으로 용액 내 PSA 농도를 10ng/mL 수준까지 검출 가능하였다. 이러한 Bulk 실리콘 기반 FET 바이오센서 기술은 기존 반도체 공정을 이용하므로 집적화된 칩 형태로 대량 생산이 가능할 뿐 아니라, SOI 기판 기술에 비해 월등히 낮은 비용으로 제작이 가능하여 상용화에 유리하다. 또한 채널의 전기적 특성 저하를 유발하는 계면 trap이나 도핑 농도 불균형 등을 방지할 수 있어 보다 높은 감도를 구현할 수 있다

전산모사를 통하여 얻어진 결과를 토대로 실제 미세 원반 공진기를 제작하고 그 특성을 측정할 수 있는 측정장비를 구축하였다. 또한 그 측정장비를 이용하여 제작된 미세 원반 공진기의 공진 모드를 측정하고, biotin-avidin을 통하여 fg 수준의 detection limit을 가지는 바이오 센서로의 응용 가능성을 증명하였다. 또한, slot microdisk의 굴절률이 낮은 영역에 전기장이 모이는 것을 전산모사를 통하여 확인하였고, 또한 전기장을 모을 수 있는 구조적인 조건을 수립하여 이를 제작하였다. 향후 더 높은 품위값을 가지는 구조 조건을 수립하기 위하여 발광 소자 박막의 품질을 개선할 수 있는 구조적인 설계 및 발광 소자의 효율을 높일 수 있는 소자 구조 설계, slot-microdisk resonator 제작을 통하여 우수한 민감도와 선택도를 가지는 바이오 센서를 제작할 수 있을 것으로 사료된다.

또한, 유체의 흐름을 정밀하게 제어할 수 있는 바이오칩을 혈장분리와 형광검지가 통합된 형태로 개발하였다. 본 연구에서 개발한 바이오칩은 1)유체이송 방향을 자유로이 조절할 수 있고 2)간단한 조작으로 유체이송속도의 조절이 자유로우며 3)유체이송중 유체를 원하는 위치에서 정지시키는 기능과 이후 원하는

위치로 이송시키는 기능이 모두 가능하다. 이와 같은 유체제어 특성을 갖는 바이오칩은 혈액중의 극미량으로 존재하는 표지단백질을 감지하는 진단칩에 적용할 수 있으며, 정확한 유체이송과 반응시간조절 능력을 갖고 있어서 기존의 바이오칩이 구현하지 못한 표지단백질 정량화가 가능하다.

제 2 절 생체영상분석 알고리즘 원천기술 개발

생체영상정보를 이용한 질병 스크리닝 기술은 개별 환자에 대한 질병 스크리닝 정확도 향상을 위하여 필요하다. 본 연구에서는 다양한 형태의 정보 분석 기술을 적용하여 전산화단층촬영 영상을 이용한 폐결절 분석 알고리즘, 단순 엑스선 영상을 이용한 골성장 예측 알고리즘, 자기공명 확산텐서영상을 이용한 신경계질환 진단 지표 분석 알고리즘 개발을 수행하였다.

폐결절 분석 알고리즘 개발에서는 고형 폐결절의 자동 검출 기술, 간유리음영 폐결절의 자동 검출 기술, 폐결절 경계 분석 소프트웨어를 개발하였다. 개발된 고형 폐결절 자동 검출 기술은 3mm 이상의 고형 폐결절에 대하여 89% 검출 민감도를 보였으며, 간유리음영 자동 검출 기술은 6mm 이상의 간유리음영 폐결절에 대하여 84% 검출 민감도를 보였다. 고형 폐결절에서 보인 89% 민감도는 세계적 수준이며 실제 임상에서도 의사에게 유의미한 도움을 줄 수 있는 성능이다. 간유리음영 폐결절에서 보인 84% 민감도는 세계적 최고 수준이며 아직까지 사용화된 사례가 없는 기술이다.

골성장 예측 알고리즘 개발에서는 성장판 위치 자동 인식 알고리즘과 성장판의 골간단-골단 분리 알고리즘을 개발하였다. 개발된 성장판 위치 자동 인식 기술은 수지골 성장판 위치를 정확하게 인식하며, 골간단-골단 분리 기술은 성장판 유합이 심하지 않은 수지골 성장판 분리에 성공적으로 적용된다. 향후 골간단/골단 형태 분석 기술을 추가로 개발하여 컴퓨터 골성장 예측 소프트웨어를 완성하고, 이

소프트웨어의 상용화를 추진하면 어린이 성인신장 예측 및 저신장 어린이의 성장치료에 많은 도움이 될 것이다.

자기공명 확산텐서영상을 이용한 신경계 질환 진단 지표 분석 알고리즘 개발에서는 뇌신경 경로의 방향별 고유치를 정량화하여 영상화하는 새로운 고유치 정량화 분석 기법을 확보하였다. 또한 신경계 질환 환자의 뇌 및 뇌백질 부피를 측정하기 위한 영상처리도구를 개발하여 신경계 질환 분석에 이용할 수 있도록 하였다. 개발된 고유치 정량화 분석 기법은 신경계 질환 환자 영상자료의 활용성을 극대화 하고 또한 향후 융합형 PET-MRI 의료기기 등에 활용 가능한 진단용 신경 질환 진단 지표 분석에 활용되어 신경계 환자의 진단과 치료에 도움이 될 수 있다.

또한, 센서기반 행위분석 기술 개발에 있어서는 센서 기반 상세 행위 인식 방법으로 삼축 가속도 센서기반 모듈과 무선 통신 방법을 통해 간단하고 효율적으로 대상자의 행위를 분류하는 기능을 제공하도록 하였다. 이는 대상자의 행위를 모니터링하여 이를 기반으로 대상자에게 다양한 서비스를 제공하는 응용의 경우에 매우 유용하게 활용할 수 있는 기술이 된다. 고령자의 넘어짐(낙상) 사고 발생시 이를 자동으로 감지하여 가족이나 도우미(Caregiver) 또는 119구급대 등을 통해 구급하여 사고 후유증을 최소화하는 시스템의 핵심 기술로 활용할 계획이다. 또한, 대상자의 실시간 행위 모니터링 정보를 누적 분석하여 일별/주별/월별 행위 패턴을 인지하고 주기별로 일상행위를 요약하여 대상자의 보호자/가족에게 제공해주는 기술에도 활용된다.

약 어 표

- 1) FET: Field Effect Transistor
- 2) SOI: Silicon-on-Insulator
- 3) BOX: Buried Oxide
- 4) CVD: Chemical Vapor Deposition
- 5) PSA: Prostate Specific Antigen
- 6) APTES: Aminopropyltriethoxysilane
- 7) PI: Isoelectric Point
- 8) FSR: Free Space Range
- 9) PL: Photoluminescence
- 10) WGM: Whispering Gallery Mode
- 11) COC: Cyclic Olefin Copolymer
- 12) LD: Laser Diode
- 13) PD: Photodiode
- 14) DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine
- 15) CT: Computed Tomography
- 16) TW3: Tanner-Whitehouse skeletal maturity estimation system version 3
- 17) PET: Positron Emission Tomography
- 18) MRI: Magnetic Resonance Imaging
- 19) fMRI: Functional MRI
- 20) DTI: diffusion tensor imaging
- 21) SVD: Singular Value Decomposition

부 록

기술문서 목록

1. 특허

가. 국내

- 1) “반도체 나노와이어 센서 소자의 제조 방법 및 d에 따라 제조된 반도체 나노와이어 센서 소자”, 출원 2008-0099614(20081010), 박찬우, 안창근, 양종현, 백인복, 아칠성, 김안순, 김태엽, 성건용, 박선희
- 2) “모세관현상을 이용한 휴대용 실리콘 FET(Field Effect Transistor) 바이오 센서칩”, 출원 2008-0120189(20081129), 김태엽, 양종현, 안창근, 박찬우, 아칠성, 김안순, 백인복, 성건용, 박선희
- 3) “광바이오센서용 고효율 실리콘 나노 결정 발광소자 제조 방법”, 출원 2008-0120187(20081129), 허철, 김경현, 고현성, 김봉규, 김완중, 성건용, 박선희
- 4) “에너지 전달형 형광 나노입자,” 출원 IP20081580~82, 김용준, 송현우, 최요한, 정문연, 박선희
- 5) 코어-셸 형태의 나노입자를 이용한 향상된 형광 감지 방법,” 출원 2008-0120188(20081129), 표현봉, 정문연, 박선희
- 6) 표면장력 차이를 이용한 유체 흐름 조절 방법과 이를 이용한 미세유체소자,” 출원 2008-0131860(20081223), 신동호, 정민숙, 김혜윤, 송규호, 정문연, 박선희
- 7) “약골밀도 측정 방법 및 장치”, 출원 2008-0122276 (2008-12-04), 이수열, 이정원, 김승환, 박선희
- 8) “간유리음영 검출방법”, 출원 2008-0126616(2008-12-12), 이정원, 구진모,

이수열, 정지욱, 김승환, 유돈식, 박선희

- 9) “무구속 착용형 움직임 측정 장치”, 출원 2008-0121854(2008-12-03), 정지욱, 장용원, 김승환, 박선희
- 10) “운동량 측정 장치, 운동 정보 제공 시스템 및 방법”, 출원 2008-0121855(2008-12-03), 이인범, 신승철, 장용원, 송윤선, 김승환, 이정원, 박선희
- 11) “센서 기반 일상행위 인식 방법 및 장치”, 출원 2008-0123828(2008-12-08), 김민호, 정호열, 송사광, 장재원, 박수준, 박선희
- 12) “일상생활을 인식하는 소형모트 및 방법”, 출원 2008-0124282(2008-12-08), 장재원, 김민호, 정호열, 송사광, 박수준, 박선희

나. 국제

- 1) “Silicon biosensor and method of manufacturing the same”, PCT/KR2008/002815 (20080521), 허철, 김경현, 홍종철, 고현성, 김완중, 성건용, 박선희
- 2) “Silicon biosensor and manufacturing method thereof”, PCT/KR2008/003543 (20080620), 허철, 김경현, 홍종철, 고현성, 김완중, 성건용, 박선희
- 3) “Enhanced fluorescence detection method utilizing the core-shell nano-composites,” 미국, 출원중, 표현봉, 정문연, 박선희
- 4) “Microfluidic device and flow regulation method using surface tension difference,” 미국, 출원중, 신동호, 정민숙, 김혜윤, 송규호, 정문연, 박선희
- 5) “Method and system for extracting distal radius metaphysis”, 미국출원 12/111320 (2008-04-29), 이수열, 이정원, 김승환, 박선희

2. 논문

가. SCI 게재 논문

- 1) “Quantum-Dot Light-Emitting Diodes Utilizing CdSe/ZnS Nanocrystals Embedded in TiO₂ Thin Film”, Seung-Hee Kang, Ch. Kiran Kumar, Zonghoon Lee, Kyung-Hyun Kim, Chul Huh, and Eui-Tae Kim, Appl. Phys. Lett., vol. 93, no. 19, pp. 191116-1 ~ 191116-3, 2008.
- 2) “Influence of a Transparent SiCN Doping Layer on Performance of Silicon Nanocrystal LEDs”, Electrochem. Solid-State Lett. Vol. 11, no. 11, pp. H296-H299, 2008.
- 3) “Effects of an Undoped Si_{1-x}C_x Buffer Layer on Performance of Si Nanocrystal Light-Emitting Diodes”, Electrochem. Solid-State Lett. Vol. 11, no. 7, pp. H189-H192, 2008.
- 4) “Some key factors in a bead-based fluorescence immunoassay,” Young Jun Kim, Hey-Yoon Kim, Chil Seong Ah, Moon-Yoon Jung, Seon-Hee Park, BioChip Journal, 65(2), 2008.
- 5) “Synthesis of polystyrene nanoparticles with different surface modification,” Sanghee Kim, Chun Am Kim, Yo Han Choi, and Moon Youn Jung, Polymer Bulletin, 62, 23-32, 2009.
- 6) “Fabrication of nonbiofouling surface and its application to surface Plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy,” Eunkyung Kim, Bong Soo Lee, Hyeon-Bong Pyo, Hyun-Woo Song, Young-Pil Kim, Insung S. Choi and Hak-Sung Kim, BioChip Journal, 2, 103-110, 2008.
- 7) “Fabrication of an integrated microfluidic device based on a heat-sensitive poly(N-isopropylacrylamide) polymer and micromachining protocols for programmed biomolecular patterning,” Dae-Sik Lee, Hyoung Gil Choi, Kwang Hyo Chung, Bun Yeoul Lee, Hyun C. Yoon, Sensors and Actuators B, 130, 150, 2008.

- 8) “Is the computer-aided detection scheme for lung nodule also useful in detecting lung cancer?,” Goo JM, Kim HY, Lee JW, Lee HJ, Lee CH, Lee KW, Kim TJ, Lim KY, Park SH, Bae KT, J. Comput. Assist. Tomogr., 2008; 32(4): 570-5.

나. 국제학회 발표

- 1) “Effects of Transparent SiCN Doping Layer on Performance of Si Nanocrystal Light-Emitting Diodes”, Chul Huh, Kyung-Hyun Kim, Jongcheol Hong, Hyunsung Ko, Wanjoong Kim, and Gun Yong Sung, 2008 MRS Fall Meeting, Boston, USA.
- 2) “Control of channel doping concentration for enhancing the sensitivity of ‘top-down’ fabricated Si nanochannel FET biosensors”, Chan Woo Park, Chang-Guen Ahn, Jong-Heon Yang, In-Bok Baek, Chil Seong Ah, Ansoon Kim, Tae-Youb Kim, Gun Yong Sung, 2008 MRS Fall Meeting, Boston, USA
- 3) “Synthesize of polystyrene nanoparticles with different surface charge for IgG adsorption,” Sanghee Kim, Chul Am Kim, Yo Han Choi, Sun Hee Park, 19th international conference on ME&D, O5, 63-64, 2008.
- 4) “Computer-aided detection of nonular ground-glass opacity on MDCT”, Jin Sung Kim, Jin Mo Goo, Jeong Won Lee, Chang Min Park, CARS 2008.
- 5) “A preliminary study on discrimination of osteoporotic fractured group from nonfractured group using SVM”, Sooyeul Lee, Jeong Won Lee, Ji-Wook Jeong, Done-Sik Yoo, Seunghwan Kim, IEEE-EMBC 2008.
- 6) “The echotextural analysis of the ultrasonographic images for the diagnosis of the liver cirrhosis”, Ji-Wook Jeong, Sooyeul Lee, Jeong Won Lee, Done-Sik Yoo, Seunghwan Kim, CARS 2008.
- 7) “Volume Measurement of Functional Brain Images for Patients with Drug Addiction: Preliminary results”, Done-Sik Yoo, In-Seong Kim, Sooyeul Lee, Ji-Wook Jeong,

Jeong Won Lee, Seunghwan Kim, Yongmin Chang, CARS 2008.

다. 국내 학회

- 1) “Recent progress in Si nanocrystal LEDs by employing a SiCN electron injection layer”, Chul Huh, Kyung-Hyun Kim, Jongcheol Hong, Wanjoong Kim, Hyunsung Ko, and Gun Yong Sung, 제15회 한국반도체학술대회 논문집, pp. 357-358, 2008.
- 2) “Preparation of polystyrene nanoparticles for the application of microfluidic based diagnostic biochip,” Sanghee Kim, Chul Am Kim, Sun Hee Park, 제10회 MEMS 학술 대회 논문집, 321-322, 2008.

3. TM

- 1) 실리콘 나노 결정 발광층 구조 개선에 의한 광효율 개선, 허철 외 1명, 2008-05-20
- 2) 다중 구조 실리콘 나노 결정 발광층 단면분석, 허철 외 1명, 2008-06-25
- 3) SiC/SiCN 다중 구조를 갖는 투명도핑층을 이용한 실리콘 나노 결정 발광 소자, 허철 외 1명, 2008-07-11
- 4) Bulk Si 나노 FET 센서를 이용한 PSA 검출, 박찬우, 2008-10-14
- 5) 실리콘 기판과 에피 나노채널 간의 누설전류 제어, 박찬우, 2008-11-03
- 6) 채널 도핑 농도제어를 통한 나노 FET 바이오 센서의 감도 향상, 박찬우, 2008-11-12
- 7) “골성속도 측정을 위한 손외곽선 검출 방법”, 이수열, 2008.11.24.
- 8) “구강 골밀도를 이용한 임플란트 시술 적합성 사전 판정 가능성 조사”, 이수열, 2008.11.24.
- 9) “엑스선 영상을 이용한 구강 골밀도 측정 가능성 조사”, 이수열, 2008.11.24.
- 10) “CT 기술 및 영상 재구성 기술 동향”, 이수열, 2008.11.24.

- 11) “수술용 로봇 기술동향”, 이수열, 2008.11.24.
- 12) “Lung CAD pixel space 고려한 분석”, 이정원, 2008.12.12.
- 13) “폐결절 부피 측정”, 이정원, 2008.12.12.
- 14) “GGO 검출 기술 시연”, 이정원, 2008.12.12.
- 15) “GGO detection CARS2008 발표”, 2008.12.16.
- 16) “두 영상에서 동일한 결절의 상대적 위치 비교”, 이정원, 2008.12.16.
- 17) “행위(낙상)인식 방안 및 한계”, 송사광, 2008.11.17.

주 의

1. 이 연구보고서는 한국전자통신연구원의 Top Brand사업으로 수행한 연구결과입니다.
2. 이 보고서의 내용을 발표할 때에는 반드시 한국전자통신 연구원에서 수행한 Top Brand사업 결과임을 밝혀야 합니다.

