ISSN (Print) 1598-5385
ISSN (Online) 2233-6648
≪해설논문≫ Journal of the Korean Magnetics Society 30(5), 175-183 (2020) https://doi.org/10.4283/JKMS.2020.30.5.175

Current State of Biomedical Magnetics Convergence Researches

Byeonghwa Lim and CheolGi Kim*
Emerging Materials Science, DGIST, 333, Techno Jungang-daero, Daegu 42988, Korea

(Received 18 October 2020, Received in final form 27 October 2020, Accepted 28 October 2020)

Biomedical convergence technology based on magnetic technology has been potential ranges from expensive medical equipment such as MRI and MEG that can be used in large hospitals to laboratory-level equipment such as molecular diagnostic equipment, and simple devices that can be used by individuals such as immunochromatography. Until now, they are active in various fields in the field of disease diagnosis. Diagnosis technology using magnetic sensors and magnetic nanoparticles shows the possibility of developing small, portable equipment with diagnostic capabilities comparable to those of medical equipment used in hospitals. In addition to such disease diagnosis, various studies are being conducted as a next-generation biomedical technology such as manipulation of cell location and remote control of nerve cells. This paper briefly summarizes the previously described studies and introduces recent research trends in molecules(microscopic), cells(mesoscopic), organs and bodies(macroscopic) studies.
Keywords : magnetic sensors, molecular diagnosis, magnetic nanoparticles

바이오·의료·자성 융합연구 현황

임병화 · 김철기*
DGIST 신물질과학전공, 대구시 달성군 현풍읍 테크노중앙대로 333, 42988

(2020년 10월 18일 받음, 2020년 10월 27일 최종수정본 받음, 2020년 10월 28일 게재확정)

자성기술을 기반으로 하는 바이오 의료 융합기술은 MRI, MEG와 같이 대형병원에서나 사용가능 한 고가의 의료장비부터 분자 진단장비 등 실험실수준의 장비 그리고 면역크로마토그래피와 같이 개인이 사용할 수 있는 간단한 장치에 이르기까지 질병진단분야에서 다양하게 활약하고 있다. 자기센서와 자성나노입자를 이용한 진단기술은 병원에서 사용하는 의료장비 수준의 진단능력을 가진 소형, 휴대용 장비의 개발 가능성을 보여주고 있으며, 질병진단만이 아니라 세포의 위치조작이나 신경세포에 대한 원격 동작 조정 등 차세대 바이오·의료 기술로서 다양하게 연구되고 있다. 이 논고에서는 앞서 설명한 연구들을 간략히 요약하고 분자(microscopic), 세포(mesoscopic), 장기 및 생체(macroscopic)에 대한 최근 연구 동향에 대해서 소개를 하고자 한다.
주제어 : 자기센서, 분자진단, 자성나노입자

I. 서 론

최근 한국의 합계출산율이 2012년 1.297로 정점을 찍은 후 2018년에는 0.977로 1 이하로 떨어졌다[1]. 반면 기대수명은 2009년에 80세, 2018년에는 82.7세가 되었으며 꾸준히 증가하고 있다(Fig. 1(a) 참조) 노인인구가 많아지면서 많은 사람들이 건강에 관심을 가졌지만 역설적으로 한국의 건강수명은 2012년 65.7세에서 2018년 64.4세로 꾸준히 감소하고 있다[2]. 이러한 고령화는 건강을 개인의 문제에서 국가의 의료 보건에 대한 문제로 만들고 있으며 이들의 건강관리에 대한 필요성이 증가되고 있다. 노화가 진행되면 신체의 기능이 전반적으로 저하하고 심장마비, 뇌졸중과 같은 심장, 뇌혈관질환과 치매, 파킨슨병과 같은 뇌신경계질환의 유병율이 증가한다. 2016년 전세계 사망원인 1위는 허혈성 심장질환, 2위는 뇌졸중이었으며[3] 대한민국 사망원인중 2위와 3위가 뇌혈관질환과 심장질환이다[4]. 이러한 질환은 사전에 발견하여 치료, 관리하면 삶의 질을 유지할 수 있으나 시기를 놓치면 사망 또는 심각한 후유증을 남기기 때문에 조기발견, 조기치료가 매우 중요하다.

자성기술은 자기장의 생체물질에 대한 높은 투과성과 자기장 감지센서의 높은 민감도로 인해 70년대 MRI를 시작으로

© The Korean Magnetics Society. All rights reserved.
*Corresponding author: Tel: +82-53-785-6516,
Fax: +82-53-785-6509, e-mail: cgkim@dgist.ac.kr

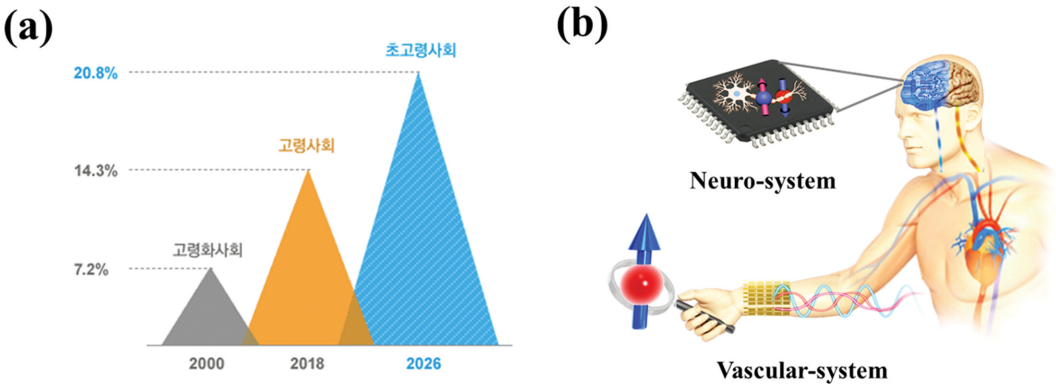

Fig. 1. (Color online) (a) Percentage of aging population in Korea by period (b) Bio-medical technology needed to reduce national medical expenses in response to an aging population increase.

MEG, MMG와 같은 생체신호를 측정하는 분야와 MACS (magnetic-activated cell sorting)와 같은 자기세포분리까지 지난 수십년간 바이오·의료 분야에서 다양하게 활용되고 있다. 그 중에서도 자성기반의 생체신호 측정장치는 병변에 대한 분해능이 뛰어나고 다른 방법으로는 감지할 수 없는 생체신호를 감지할 수 있기 때문에 뇌심장혈관질환 및 신경질환에 대한 매우 우수한 감지능력을 가지고 있다(Fig. 1(b) 참조). 그러나 생체신호를 고감도로 측정하기 위해서는 특별한 자기물성 및 기능이 요구되어 장치의 제작단가가 높고 측정에 필요한 비용과 시간 등의 문제로 접근성이 좋지 않기 때문에 건강을 상시 감시하기 위한 목적에는 적합하지 않았다. 따라서 최근에는 건강감시, 질병진단을 위하여 낮은 제조단가와 빠른 결과분석 그리고 작동환경에 대한 유연성을 갖춘 새로운 기술의 필요성이 커지고 있으며 최근에는 이러한 질병들을 진단, 관리 그리고 치료하기 위하여 미시적, 중시적 그리고 거시적 수준의 다양한 연구들이 활발하게 이루어지고 있다.

기존의 생체신호 감지장치는 약한신호를 정확하게 감지하기위해 까다로운 환경과 조건들을 맞추어야 하지만 90년대 이후 급속히 발전한 마이크로 및 나노 기술을 통해서 미시수준의 생체물질을 자성 나노 입자로 표지하여 환경의 영향을 덜 받으면서 분자진단을 수행할 수 있는 센서기술이 개발되

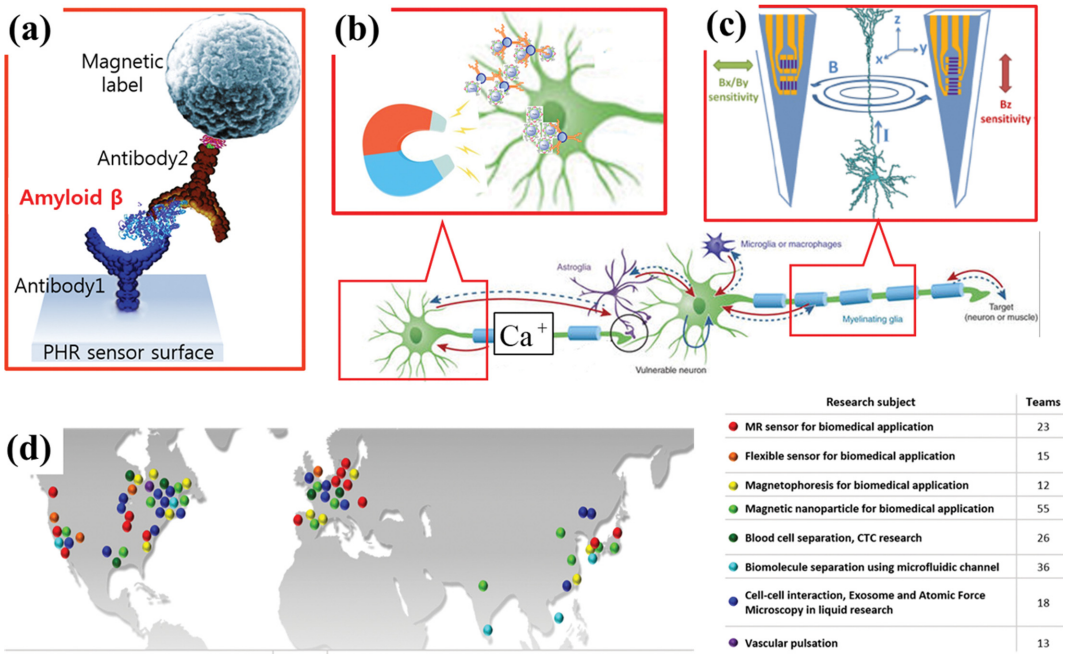

Fig. 2. (Color online) EU Horozon2020 Research Project. (a)-MADIA (magnetic diagnostic assay for neurodegenerative disease) (b) Magnegneuron, (c) Magnetrode projects. (d) Global bio- medical-magnetic convergence research.

어 다양한 연구들이 이루어지고 있다[5]. 또한 광학집게[6]와 같은 낱개수준의 세포조작에서 자성나노입자를 이용하여 대량세포조작이 가능해 졌으며[7] 세포의 성장을 원격으로 제어하는 등[8] 중시수준의 기술 역시 크게 발전하고 있으며, 심장의 혈류를 측정하고[9] 뇌파를 측정하기 위한[10] 거시수준의 연구도 활발하게 진행되고 있다. 이러한 연구 중 일부는 Eu에서는 Horizon 2020 프로그램에서 MADIA, Magneuron, Magnetrode와 같은 대형 연구과제를 통해 수행되었으며(Fig. 2) 미국, 아시아 각국에서도 바이오·의료·자성 융합연구가 활발히 수행되고 있다. 논고에서는 DNA, 단백질 등 미시 수준, 세포크기의 중시 수준, 장기 및 신체기능의 거시수준 진단 기술의 최근 연구 동향과 몇 가지 사례에 대한 소개를 하고자 한다.

II. 미시수준 분자진단 기술

분자진단은 자성분야만이 아니라 전기, 빛, 음파 등 다양한 분야에서 연구중인 진단기술로서[11] 질병의 진행에서 발생되는 표지분자들을 측정하여 사전 혹은 조기에 질병을 진단하고 예방하고자 하는 목적의 진단기술이다. 다른 방법에 비하여 생체물질에 의한 노이즈가 없기 때문에 신호 대 잡음비가 좋고 자기센서의 높은 민감도로 측정과 정량화가 쉬우며 자기표지를 자기운반자로 활용하여 정제, 농축하기가 쉬워 다른 기술에 비해 큰 장점을 가지고 있다.

1. 자기저항센서

현장진단장치에 사용되는 자기센서는 대부분 자기저항효과를 이용하고 있다. 자기저항효과은 터널링자기저항(TMR), 거대자기저항(GMR), 이방성자기저항(AMR) 그리고 평면홀저항(PHR)등 여러가지가 있다. 이러한 자기저항 센서는 샌드위치 자기표지 타입의 간단한 결합모델부터 미세유체[12,13], 면역크로마토그래피[14-16] 등과의 결합을 통해 시료에 대한 전처리 없이 사용가능한 진단센서로 사용하기 위해 다양한 연구를 하고 있다. 그 중에서 임신진단키트 같은 면역크로마토그래피는 전문적인 지식이 없이도 질병의 유무를 쉽게 판단할 수 있다는 점에서 개인이 사용하기에 가장 적합한 진단방식이다(Fig. 3 참조)[17].

2. 마이크로 핵자기공명(NMR)

또 다른 현장진단장치로서 가능성을 가진 센서는 NMR 장치를 소형화 한 μ-NMR이다. 이 센서는 체적기반의 측정을 하는 자기센서로 자기저항센서와 비교했을 때 상대적으로 낮은 민감도를 가지지만 센서와 시료가 완전히 분리되고 좀더 다양한 분자상호작용을 측정할 수 있기 때문에 의료진에 의한 현장진단센서로서 가능성을 가지고 있다(Fig. 4 참조)[18-21].

3. 나노입자 자기표지

나노 입자는 벌크 상태의 물질과 비교했을 때 부피에 비해

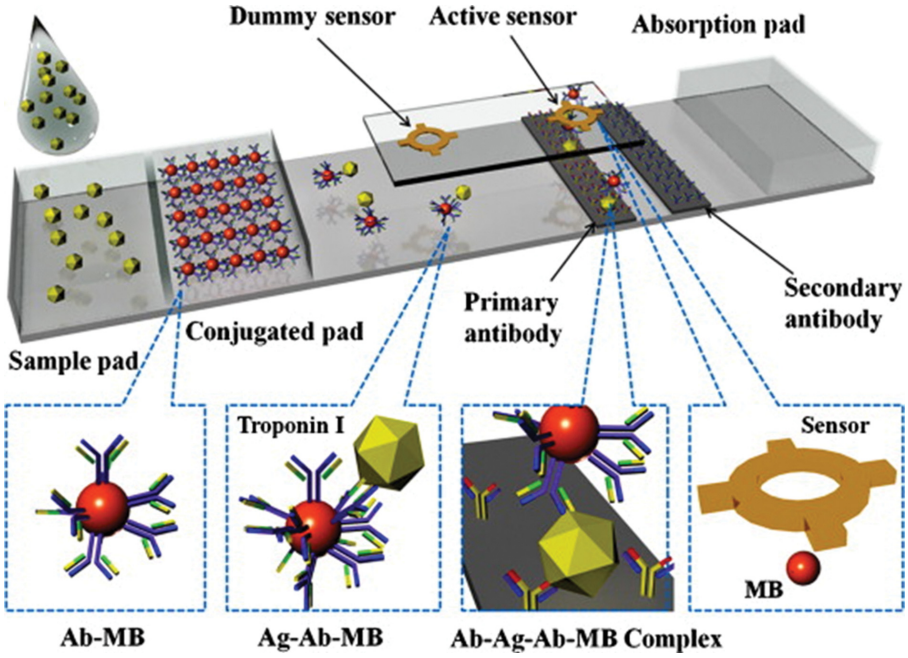

Fig. 3. (Color online) Schematic illustration of NC membrane constitution and detection sensor. Reprinted from Sensors and Actuators B: Chemical, **160**/1 , S Oh, S Anandakumar, C Lee, K W Kim, B Lim, and C Kim), Analytes kinetics in lateral flow membrane analyzed by cTnI monitoring using magnetic method, p. 747-752, Copyright (2011), with permission from Elsevier [16].

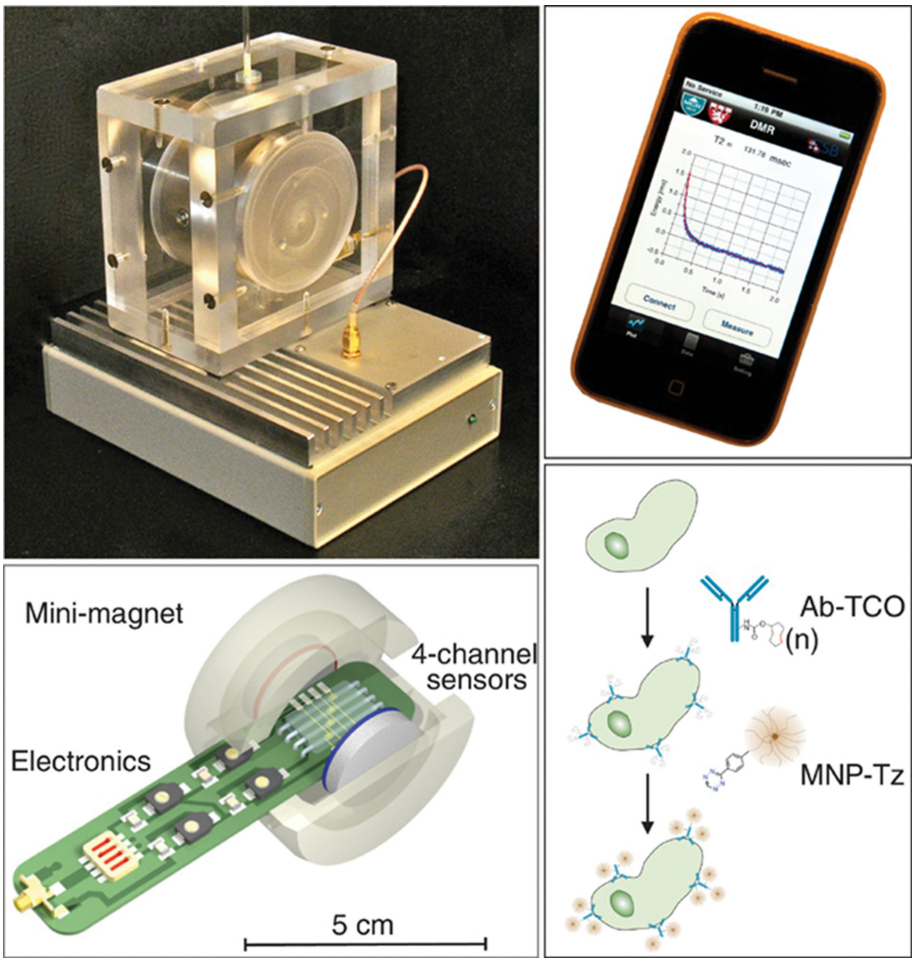

Fig. 4. (Color online) The μNMR clinical analysis system (DMR-3) and bioconjugation strategy (BOND-2). (Left, top) Complete μNMR system for use at the patient's bedside. The bottom component contains all of the circuitry for NMR measurements, whereas the top enclosure holds a permanent magnet and chip-sized microliter-volume sensors. (Left, bottom) State-of-the-art μNMR probe used for sensing within the mini magnet. (Right, top) Smart phone interface for operating the μNMR system. (Right, bottom) Fine-needle aspirates from each patient sample were processed with a bio-orthogonal amplification strategy adapted for clinical samples. The bio-orthogonal amplification allows ultrasensitive detection of cellular proteins. From [21]. Reprinted with permission from AAAS.

높은 표면비율과 높은 반응성 등 나노 입자만이 가지는 고유한 특성을 보이며 그 중에서 자성 나노 입자의 경우 앞서 말한 특징과 함께 초상자성 특성을 보이기도 한다. 초상자성 나노입자는 임계크기 이하에서 자성체의 스핀이 열에 의해 빠르게 무작위로 변화하여 일상적인 시간단위에서는 자기모멘트가 상쇄되는 것을 보이기 때문에 보자력이 0이 된다. 따라서 외부자기장이 인가되지 않을 때는 입자간 자기적 상호작용이 거의 없고 자기장이 인가되면 강자성체와 같은 수준의 자기적 특성을 보여주기 때문에 바이오 의료분야에서 다양한 응용분야를 가진다. 그 중에서 가장 미시수준의 분자진단에 사용되는 자기표지로서 역할은 자기센서를 이용한 분자진단 기술의 핵심이다.

자기표지로 사용되는 자성입자의 가장 중요한 특징은 자기모멘트이다. 자기모멘트가 클수록 자성입자가 만드는 자기신호의 세기가 강해져 감도, 검출한도, 신호 대 잡음비를 높인다. 자기모멘트는 물질의 자화 특성과 부피에 의해 결정되므로 더 높은 자화 특성을 가지는 물질을 재료로 사용하여 자성입자를 합성하기 위해 많은 연구가 진행되고 있다. 자성재료는 크게 금속재료와 산화물 재료 두 가지로 나눌 수 있는데 γ-Fe_2O_3 및 Fe_3O_4와 같은 산화물 자성입자는 생체에 적합하면서 안정적이고 비용이 저렴하기 때문에 MRI 조영제부터 자기표지까지 다양한 분야에서 널리 사용되고 있다. 반면 금속자성입자는 산화하기 쉽고 강한독성을 가지고 있어 생체재료에 적용하기 적합하지 않지만 산화물재료인 Fe_3O_4가 상온에서 0.093 $A \cdot m^2 \cdot g^{-1}$의 자화 특성을 가지는 것에 비하여 Fe의 0.218 $A \cdot m^2 \cdot g^{-1}$ CoFe의 0.240 $A \cdot m^2 \cdot g^{-1}$ 등 금속의 자화특성이 산화물 재료에 비해 월등히 크다[22,23]. 또한 자성입자의 자화 특성은 표면의 상태에 따라서도 달라지기 때문

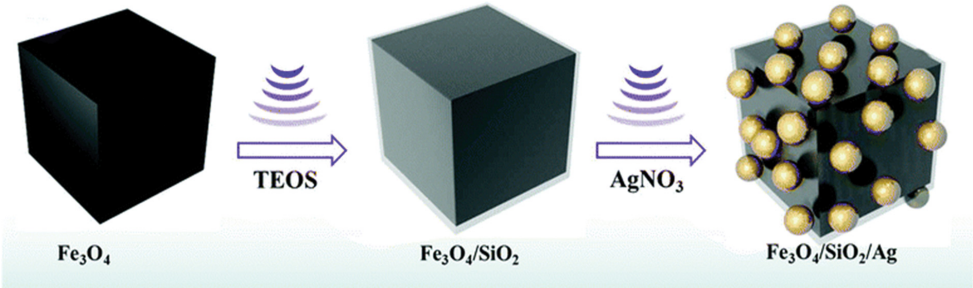

Fig. 5. (Color online) Schematic diagram illustrating the synthesis process of the silver-decorated silica-coated iron oxide ($Fe_3O_4/SiO_2/Ag$) Reprinted From [26] Copyright 2015 ASC Publications.

에[24] 자성입자는 코어/쉘 구조로 제작되기도 한다. 더 높은 자화특성을 위해서 코어 쉘 구조는 Fig. 5와 같이 금속-금속 구조부터 산화물-산화물 구조까지 다양하게 시도되고 있다. 그 외에도 더 높은 자화특성을 가진 자성입자를 만들기 위해 다양한 방법들이 시도되고 있다[25,26].

III. 중시수준 세포연구기술

중시수준의 위치조작기술은 2017년 노벨상을 수상한 광학 집게의 개발과 함께 바이오 의료 분야에서 다양하게 활용되었다[27]. 위치조작기술을 통해 세포를 포착, 분류 및 조사할

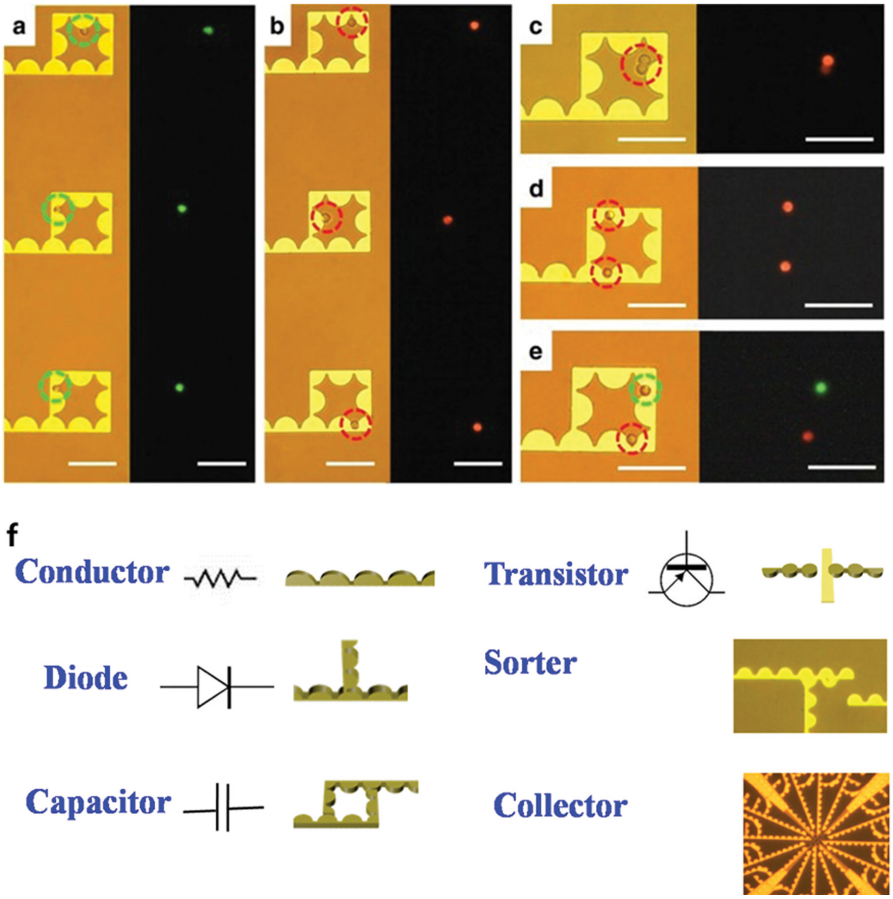

Fig. 6. (Color online) Bright-field and fluorescent images of (a) single T lymphocytes and (b) B lymphocytes trapped in individual apartments are shown. Real-time analysis of biological process, such as mitosis, can be observed in c. A homogeneous pairing of (d) B lymphocytes and a heterogeneous pairing (e) of a B- and T lymphocytes can be trapped in a single apartment, demonstrating the ability to arrange single-cell pairs. Scale bars, 40 μm. Reprinted From [7] Copyright 2014 Springer Nature. (f) Name and structure of the elements constituting the magnetophoretic circuit.

수 있었으며 단일 분자 수준에서 단백질과 핵산에 대한 구조 역학적 분석을 가능하게 했다. 그 중에서 단일세포분석은 동종세포간 이질성과 같은 세포에 대한 새로운 정보를 제공하여 세포에 대한 정확한 이해를 통해 세포생물학, 약물개발 및 질병진단을 위한 연구기회를 제공했으며 새로운 바이오·의료 기술을 열 것으로 기대된다.

1. 자기운반자

그리고 중시수준의 위치조작기술은 광학집게와 함께 자기집게도 활용되고 있다. 자성 나노입자의 또 다른 중요 응용 분야는 자기운반자이다. 자기운반자는 자기영동에서 대상물질을 식별하고 불필요한 물질과 분리하고 저장할 수 있도록 하는 핵심적인 역할을 한다. 이러한 분리 방법에는 미세유체와 자기영동을 같이 적용하여 연속으로 입자를 분리하거나[28], 마이크로 코일을 이용하여 개별 세포의 위치를 조작 하기도 했다[29]. 또한 Fig. 6의 자기영동소자와 같은 미세자석을 이용하여 광학집게와 같이 세포와 같은 중시수준의 물체를 정확하게 조작할 수 있으면서도 대용량, 자동화 된 조작이 가능함을 보였다[7]. 미세자석을 이용한 세포 조작은 발열이 없고 외부자기장만으로 동작하므로 복잡한 전류회로나 이를 보조하기위한 IC 등이 필요 없다는 장점이 있다.

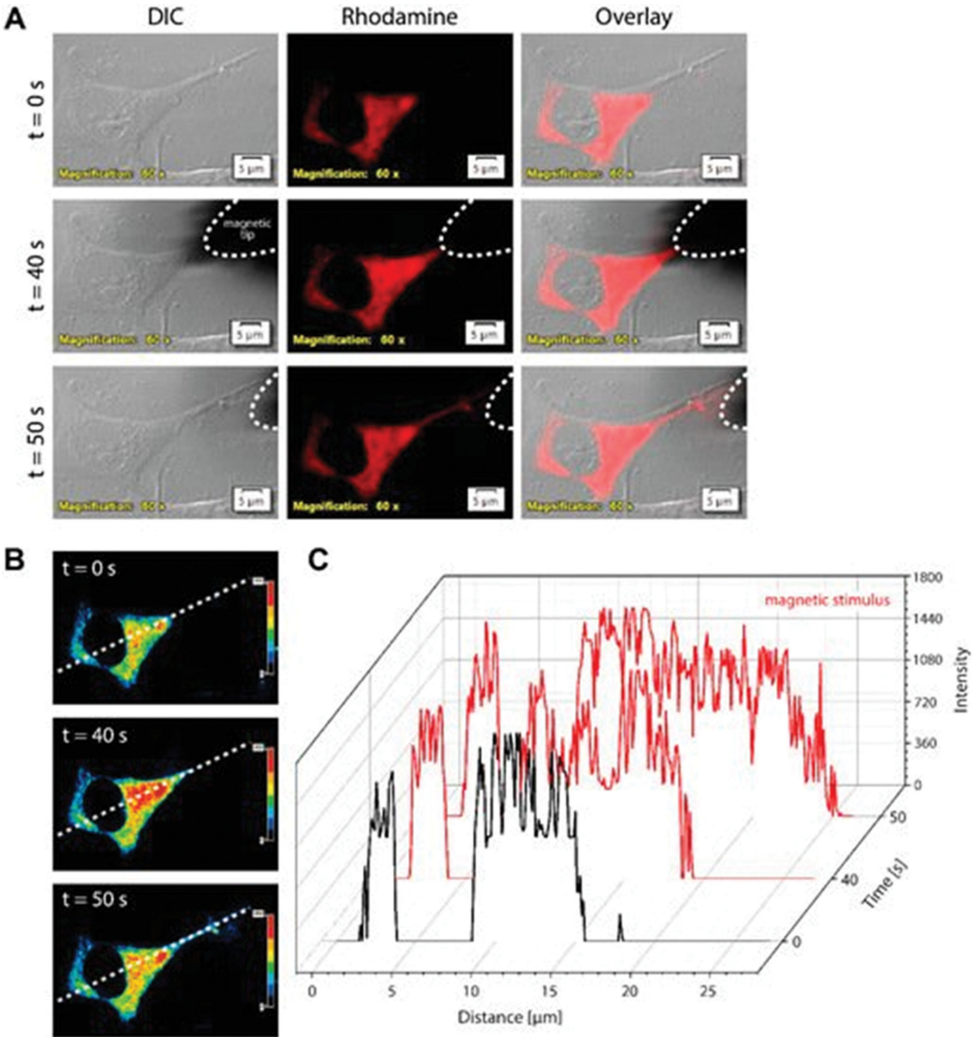

Fig. 7. (Color online) Magnetic nanoparticles accumulated in neuronal fibers of induced mDA neurons upon magnetic stimulus. (A) Rhodamine B-doped MNPs were microinjected into induced mDA neurons. By applying a magnetic tip close to the cell (indicated by white dashed line), intracellular MNPs were attracted in the direction of the magnetic field and translocated into the neuronal fiber within 50 s. (B) Density maps show the enrichment of MNPs on one site of the cell and in the fiber. (C) The intensity plot demonstrates the cytoplasmic distribution of MNPs comparing the three distinct time points along the white dashed line in density maps. By magnetic stimulus (red line), MNPs were guided into the neuronal fiber down to the tip, depicted by the increased distance. Scale bars are 5 µm. DIC = differential interference contrast, t = time (s). Reprinted From [8].

2. 세포성장제어

몇몇 연구는 기존의 기술로는 불가능했던 뇌신경질환의 치료를 자성나노입자를 이용하여 해결하고자 새로운 융합연구를 수행하기도 하였다. 유럽의 MAGNEURON 프로젝트는 신경세포를 자성입자를 통해 특정방향으로 성장시켜 파킨슨병과 같은 질환을 치료하고자 하는 목적으로 고안된 연구로 신경세포에 나노입자를 주입하여 축삭의 동작을 원격 조정하고 성장을 제어할 수 있었다(Fig. 7 참조)[8].

IV. 거시수준 장기, 생체기능 연구

1. 장기신호측정

그리고 이러한 연구들은 생체의 장기에 직접 연결되어 신호를 측정하는 거시수준의 연구로 진행되기도 하였다. 유럽에서 진행된 Magnetrodes 프로젝트를 통해 고양이의 두뇌활동을 지기센서로 직접 관찰하기도 했다. 이 결과는 기존의 MEG나 전극기반의 뇌파측정에 비해 더 민감한 특성을 보이지는 못했으나 자기센서를 이용하여 신경 활동에서 비롯된 생체 내 자기신호를 기록하는데 사용할 수 있음을 보여주었으며 이식가능한 소형 신경활동 감시장치로서 잠재적 유용성을 강조했다(Fig. 8 참조)[30].

2. 신체기능진단

이러한 연구는 생체에 대한 직접적용이 아닌 생체 모방 연구로도 이어졌으며 Fig. 9와 같이 자기센서를 이용해 촉각신경을 모사하기도 했다. 촉각의 동작과정은 손가락 끝의 기계적 수용기가 외부 촉각 자극을 전기신호로 변환하고, 이 신호가 시냅스 송신기를 통해 신경계에서 전달된 다음 뇌에서 높은 정확도와 신뢰성으로 인식되는 과정을 거친다. 이 연구는 이러한 신경의 동작과정을 모사하여 높은 감도와 넓은 다이나믹 레인지를 가지는 촉각센서를 개발하였으며 이를 이용하여 표면의 질감을 식별하고 인간 손목의 맥박을 측정했을 뿐 아니라 수중에서도 우수한 감지 성능을 보여주었다. 이러한 결과를 통해 다양한 환경에서 다양한 기계 감각 응용 분야에 상당한 잠재력을 가지고 있음을 보였다[31].

V. 결 론

바이오·의료·자성 융합기술은 미시, 중시 거시 수준의 다양한 융합연구를 통해 바이오 의료 분야에서 더 많은 이해와

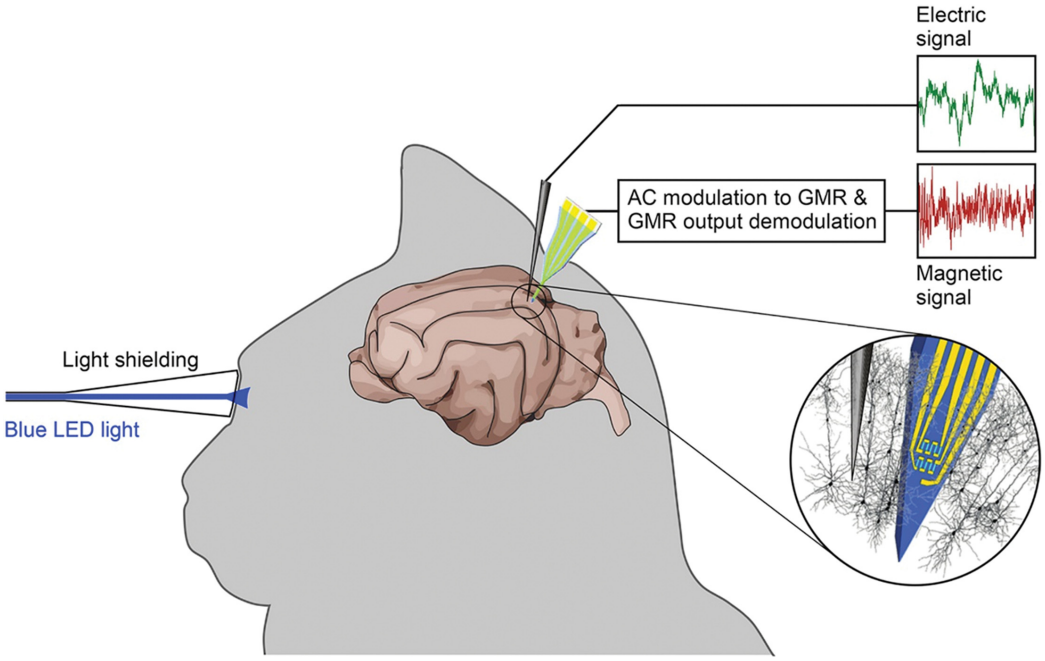

Fig. 8. (Color online) In vivo magnetic recording experiment setup by neural activity. Recordings were performed in primary visual cortex of the anesthetized cat. To activate the area, we applied a visual stimulus directly to the contralateral eye using blue LED light. The magnetrode, containing the GMR sensor, was positioned within visual cortex. A tungsten electrode was targeted to be less than 1 mm from the magnetrode, to simultaneously obtain an independent electric recording. The zoomed-in inset illustrates the expected configuration of the magnetrode and electrode in the neuropil. The output signal from the GMR sensor was demodulated. Subsequently, the GMR and the electrode signal were amplified, filtered, and digitized. Reprinted from Neuron, **95**/6, L Caruso, T Wunderle, C M Lewis, J Valadeiro, V Trauchessec, J Trejo Rosillo, J P Amaral, J Ni, P Jendritza, C Fermon, S Cardoso, P P Freitas, P Fries, and M Pannetier-Lecoeur, *In Vivo Magnetic Recording of Neuronal Activity*, p. 1283-1291.e4., Copyright (2017), with permission from Elsevier [30].

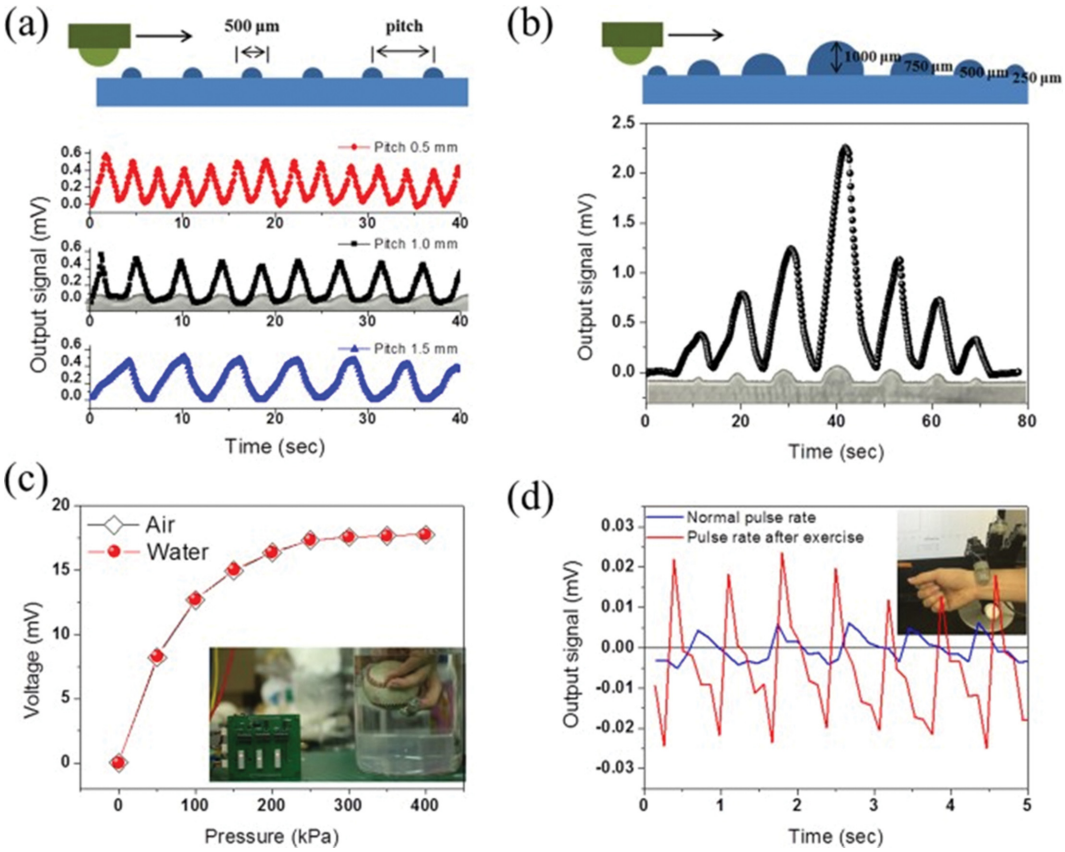

Fig. 9. (Color online) Performance of remote tactile sensing system integrated with magnetic synapse in different applications. (a) Different pitches of pattern recognition by the remote tactile sensing system (pattern diameter: 500 μm). (b) Different heights of pattern recognition by the remote tactile sensing system (pattern height: 250 μm, 500 μm, 750 μm, and 1,000 μm). (c) Sensing signals of the remote tactile sensing system operating in air and water. The inset shows the touch tip attached to fingers holding a baseball in water, and the LED indicates the magnitude of the applied pressure in steps of 50 kPa. (d) Measurement results of heart rate and relative blood pressure using the developed remote tactile sensing system under two different conditions: at rest and after exercise. The inset shows the remote tactile sensing system attached to a robot hand (Allegro Hand) to measure the pulse signal automatically in real time. Reprinted From [31] Copyright 2017 Springer Nature.

기회를 제공할 것이다. 특히 나노기술, 마이크로 기술과 함께 급속하게 발전한 미시수준의 분자진단기술은 시료에 대한 정제없이 혈액을 비롯한 다양한 체액을 직접적으로 측정하는 방법을 통해 분석속도와 정확도를 높일 수 있어 측정장치는 간단해지고 측정시간은 빠르게 발전하고 있다. 또한 기존의 진단표준장치와 비슷한 수준의 휴대가능한 고감도진단 장치의 개발로 진단에 대한 신뢰성을 높여가고 있으며, 이러한 마이크로 및 나노 기술과 자기센서의 기술의 발전을 통해서 현재 실험실과 의료현장에서 사용되는 많은 진단장치를 대체할 수 있을 것으로 기대한다. 그 뿐만 아니라 이 기술이 질병의 감지를 넘어서 다양한 기술과 결합을 통해 개인의 건강을 관리하고 치료하는 기술로 발전할 수 있을 것으로 생각한다.

References

[1] 2019 Birth Statistics, National Approval Statistics No. 10103 Birth Statistics, K.S. Office, Editor. 2019, e-National Index.
[2] Life table, National Approval Statistics No. 101035, K.S. Office, Editor. 2017.12.5, e-National Index.
[3] The top 10 causes of death. 2016, World Health Organization.
[4] Mortality rate by cause of death, K.S. Office, Editor. 2020, e-National Index.
[5] H. Lee, T.-H. Shin, J. Cheon, and R. Weissleder, Chem. Rev. **115**, 19 (2015).
[6] J. R. Moffitt, Y. R. Chemla, S. B. Smith, and C. Bustamante, Ann. Rev. Biochem. **77**, 1 (2008).
[7] B. Lim, V. Reddy, X. Hu, K. Kim, M. Jadhav, R. Abedini-Nassab, Y.-W. Noh, Y. T. Lim, B. B. Yellen, and C. Kim, Nat. Commun. **5**, 1 (2014).
[8] H. Schöneborn, F. Raudzus, E. Secret, N. Otten, A. Michel, J. Fresnais, C. Ménager, J.-M. Siaugue, H. Zaehres, I. D. Dietzel, and R. Heumann, J. Funct. Biomater. **10**, 3 (2019).
[9] B. Vennemann, D. Obrist, and T. Rösgen, PLOS ONE **15**, 1 (2020).
[10] O. Alem, A. M. Benison, D. S. Barth, J. Kitching, and S.

Knappe, J. Neurosci. **34**, 43 (2014).
[11] S. P. Mohanty and E. Kougianos, IEEE Potentials **25**, 2 (2006).
[12] S. Cardoso, D. C. Leitao, T. M. Dias, J. Valadeiro, M. D. Silva, A. Chicharo, V. Silverio, J. Gaspar, and P. P. Freitas, J. Phys. D: Appl. Phys. **50**, 21 (2017).
[13] I. Giouroudi and G. Kokkinis, Nanomaterials **7**, 7 (2017).
[14] A. Moyano, M. Salvador, J. C. Martínez-García, V. Socoliuc, L. Vékás, D. Peddis, M. A. Alvarez, M. Fernández, M. Rivas, and M. C. Blanco-López, Analytical and Bioanalytical Chemistry **411**, 25 (2019).
[15] J. M. Barnett, P. Wraith, J. Kiely, R. Persad, K. Hurley, P. Hawkins, and R. Luxton, Biosensors **4**, 3 (2014).
[16] S. Oh, S. Anandakumar, C. Lee, K. W. Kim, B. Lim, and C. Kim, Sensors and Actuators B: Chemical **160**, 1 (2011).
[17] L. Anfossi, F. Di Nardo, S. Cavalera, C. Giovannoli, and C. Baggiani, Biosensors **9**, 1 (2019).
[18] J. M. Perez, L. Josephson, T. O'Loughlin, D. Högemann, and R. Weissleder, Nat. Biotechnol. **20**, 8 (2002).
[19] D. Issadore, C. Min, M. Liong, J. Chung, R. Weissleder, and H. Lee, Lab on a Chip **11**, 13 (2011).
[20] H. Lee, E. Sun, D. Ham, and R. Weissleder, Nature Medicine **14**, 8 (2008).
[21] J. B. Haun, C. M. Castro, R. Wang, V. M. Peterson, B. S. Marinelli, H. Lee, and R. Weissleder, Science Translational Medicine **3**, 71 (2011).
[22] J. Zhang, M. Post, T. Veres, Z. J. Jakubek, J. Guan, D. Wang, F. Normandin, Y. Deslandes, and B. Simard, J. Phys. Chem. B **110**, 14 (2006).
[23] C. Wang, S. Peng, L.-M. Lacroix, and S. Sun, Nano Res. **2**, 5 (2009).
[24] Y. Tanaka, S. Saita, and S. Maenosono, Appl. Phys. Lett. **92**, 9 (2008).
[25] L.-Y. Lu, L.-N. Yu, X.-G. Xu, and Y. Jiang, Rare Metals **32**, 4 (2013).
[26] M. Abbas, S. R. Torati, and C. Kim, Nanoscale **7**, 28 (2015).
[27] D. Choudhary, A. Mossa, M. Jadhav, and C. Cecconi, Biomolecules **9**, 1 (2019).
[28] J. H. Kang, M. Super, C. W. Yung, R. M. Cooper, K. Domansky, A. R. Graveline, T. Mammoto, J. B. Berthet, H. Tobin, M. J. Cartwright, A. L. Watters, M. Rottman, A. Waterhouse, A. Mammoto, N. Gamini, M. J. Rodas, A. Kole, A. Jiang, T. M. Valentin, A. Diaz, K. Takahashi, and D. E. Ingber, Nature Medicine **20**, 10 (2014).
[29] H. Lee, Y. Liu, D. Ham, and R. M. Westervelt, Lab on a Chip **7**, 3 (2007).
[30] L. Caruso, T. Wunderle, C. M. Lewis, J. Valadeiro, V. Trauchessec, J. Trejo Rosillo, J. P. Amaral, J. Ni, P. Jendritza, C. Fermon, S. Cardoso, P. P. Freitas, P. Fries, and M. Pannetier-Lecoeur, Neuron **95**, 6 (2017).
[31] S. Oh, Y. Jung, S. Kim, S. Kim, X. Hu, H. Lim, and C. Kim, Scientific Reports **7**, 1 (2017).