혈액 내 이성질 순환종양세포의 분리 및 포집을 위한 자력 구배 기반 미세유체시스템

곽봉섭[1*], 이재훈[1,2], 이정훈[1,2], 강신원[2]
[1]한국기계연구원 대구융합기술연구센터
[2]경북대학교 IT대학 전자공학부

1. 서론

순환종양세포(CTCs)는 암 조직의 성장에 따른 크기, 세포 밀도의 증가로 인하여 산소 농도와 영양분이 부족한 상태에서 생존하기 위하여 단일 세포단위로 혈관을 통하여 이동하는 종양세포이며, 암 전이 진단의 중요한 지표이다. 암 전이를 진단하기 위하여 최근 미세유체 시스템을 이용하여 혈액 내 순환종양세포를 분리하기 위한 많은 연구가 이루어졌다.[1,2] 그러나 이성질의 순환종양세포의 특성 파악이 동시에 가능하지 않으며, 복잡한 유체시스템으로 인한 한계가 있다. 이와 같은 한계를 극복하기 위하여, 본 연구는 순환종양세포의 표면에 발현하는 단백질인 내피세포부착분자(EpCAM : Epithelial cell adhesion molecule)에 특이적으로 나노 자성체를 부착하였으며, 부착량의 차이를 이용하여 이종의 순환종양세포를 포집 함과 동시에 서로 다른 위치에 분리함으로써 순환종양세포의 분리와 특성 파악을 동시에 수행할 수 있는 자력 구배 기반의 미세유체시스템을 개발하였다.

2. 실험방법과 결과

2-1 미세유세시스템 제작

자력 구배 기반의 미세유체시스템은 그림 1과 같이 일반적인 소프트리소그래피(soft-lithography) 기술을 이용하여 제작했다. 자력구배를 형성하기 위하여 6번의 꼬인 형태의 미세유체를 설계하였으며 마지막 샘플 포집부로부터 300 μm 거리에 4.75kG자력의 영구자석을 위치하였다.

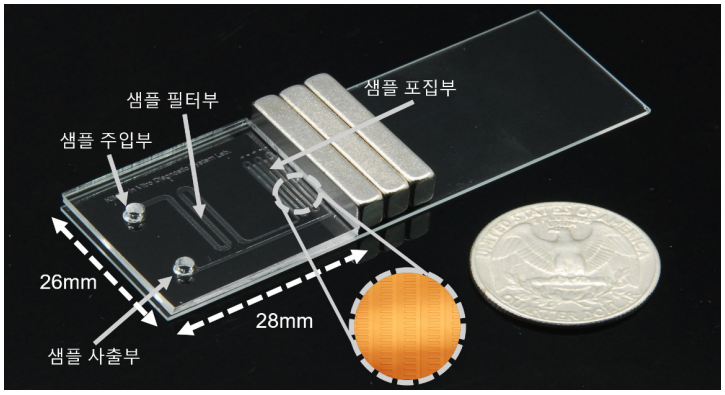

그림 1. 자력 구배 기반의 미세유체시스템

2-2. 마이크로 자성입자 포집, 분리 결과

미세유체시스템의 성능을 확인하기 위하여 그림 2와 같이 5μm와 1μm의 지름을 가지는 자성 입자로 실험을 진행하였다. 칩의segment 6~3에 5μm 입자가 79.9% 존재하였고, segment 4~1에 1μm 입자가 74.6% 존재했다.

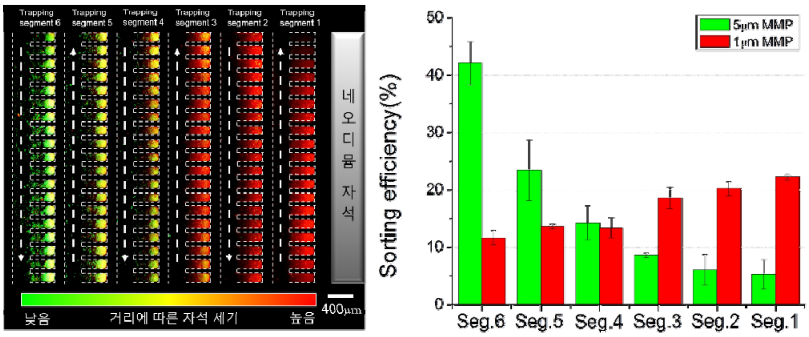

그림 2. 1μm와 5μm 마이크로 파티클 포집 및 분리 결과

2-3. 이성질 순환종양세포의 포집 및 분리 결과

표피세포부착분자 양성 세포인 MCF-7과 음성 세포인 MDA-MB-231을 이용하여 단일 세포 실험을 그림 3과 같이 진행하고 포집 효율을 그래프로 나타내었다. MCF-7은 칩의 segment 6~3에서 72.4%가 포집되어 있었고, MDA-MB-231은 segment 4~1에서 85.4%가 포집 할 수 있음을 확인하였다. 포집 효율은 MCF-7은 95.3 1.9%, MDA-MB-231은 74.9 3.4%의 포집 효율을 확인하였다.

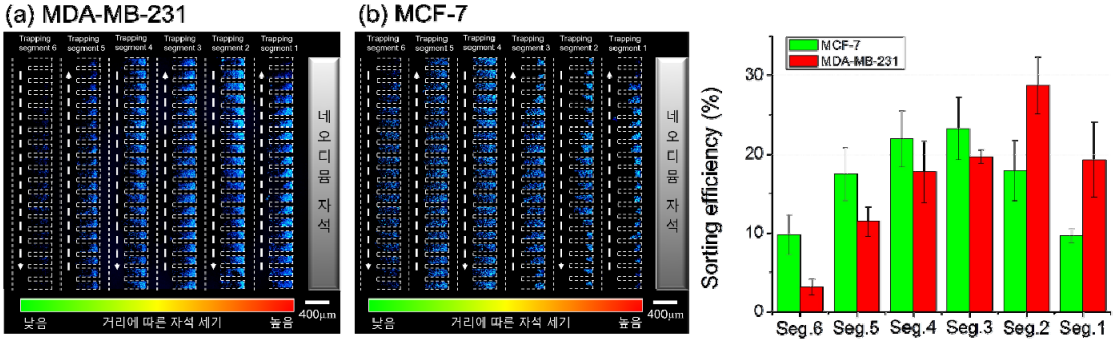

그림 3. (a)MDA-MB-231과 (b)MCF-7 세포의 포집 및 분리 결과

3.결론

자력 구배 기반의 미세유체시스템을 이용하여 표피세포부착분자의 양이 서로 다른 이종의 순환종양세포를 높은 분리 및 포집 효율로 검증하였다. 이를 이용하여 실제 혈액으로 임상을 실시하였을 때 전이성 암세포와 비전이성 암세포가 구별이 가능하며, 종양 전이 진단에 응용할 수 있다.

4. 참고문헌

[1] Hyun, K.A., Jung, H.I., 2014. Lab Chip. 14, 45-56

[2] Nagrath, S., Sequist, L.V., Maheswaran, S., Bell, D.W., Irimia, D., Ulkus, L., Smith, M.R., Kwak, E.L., Digumarthy, S., Muzikansky, A., Ryan, P., Balis, U.J., Tompkins, R.G., Haber, D.A., Toner, M. 2007. Nature. 450, 1235-1239.