

# 의료, 생물학 분야의 마이크로 시스템 :

## Bio-Micro Electro-Mechanical System (Bio-MEMS)

장준근\*

(한국과학기술연구원, 차세대차세대차세대연구부)

### 1. MEMS 기술의 발전

지난 10년 동안 많은 나라에서 마이크로머시닝 (micro electro-mechanical system: MEMS) 분야에 대한 집중적인 투자가 이루어져 왔으며, 이에 따라 미세 센서와 액추에이터, 그리고 그 응용에 많은 성과들이 보고되고 있다. 이러한 성과들은 MEMS 분야의 초창기에 강조되어 온 표면 및 몸체 미세 가공기술 (surface & bulk micromachining)과 같은 미세 구조물의 제작 기술의 발전에 힘입은 바 크다. 그러나 MEMS 기술이 점차 발전되어 오면서, 표면 및 몸체 미세 가공기술이 고도화되고 미세 시스템의 구조가 점차 복잡해짐에 따라, 연구자들의 주된 관심은 단순한 가공 기술을 넘어 미세 시스템을 조립하고 집적화할 수 있는 미세 접합 기술, 패키징 기술 등의 시스템 integration 기술에 쏠리고 있다.

또한 응용면에서도 MEMS 기술의 특성 및 사회적 여건의 변화에 따라 연구자들의 주된 관심 분야는 광학 분야 및 의료 생물학 분야, 통신 분야로 변화하고 있다. 이 중 특별히 의료 생물학 분야는 삶의 질 향상에 대한 욕구 증가로 인해 많은 나라에서 집중적으로 투자되고 있는 분야로, 부가가치가 높고 일회용 제품의 수요가 많으며 다양한 미세 부품의 수요가 있는 특징이 있다.

특히 의료 생물학 분야에서는 대부분의 시료들이 유체 혹은 유체 매질에 용해된 상태로 존재하게 되는데, 이에 따라 미세 유체 시료의 운송, 제어, 분석 등의 역할을 할 수 있는 미세 유체 시스템 (micro fluidic system)의 개발이 활발하게 진행되어 왔다. 이러한 미세 유체 시스템 역시 그 초기에는 주로 제작과 가공 기술, 분석 시스템의 축소화에 중점으로 두고 연구가 진행되었으나, 최근에는 각종 MEMS 시스템을 통합한 일괄적 분석 시스템의 개발에 많은 투자가 이루어지고 있다. 이러한 일괄적 분석 시스템에서 부분 요소의 미세화는 시스템의 전체 크기를 줄이고 시스템을

보다 능률적으로 만드는 데에 매우 중요한 역할을 한다. 본 글에서는 의료 생물학 분야에서 사용되는 미세 시스템을 bio-MEMS로 부르게 될 것이다. Bio-MEMS라는 용어는 현재 많은 연구 단체 및 학회에서 받아들여지고 있으며, 일반적으로 biomedical microdevice 혹은 biomedical microelectromechanical system을 지칭하므로 bio-MEMS라는 용어 자체에 시스템이라는 의미가 포함되어 있음을 주의하여야 할 것이다.

그림 1은 독일에서 개발 중인 microfluidics를 응용한 bio MEMS의 한 예이다. 다층의 유로를 기반으로 한 유동 시스템과 외부와의 연결로를 보여주며, 그 하부에는 가열, 반응, 검출 등을 목적으로 한 microelectronic 기판이 설치되어 있다.

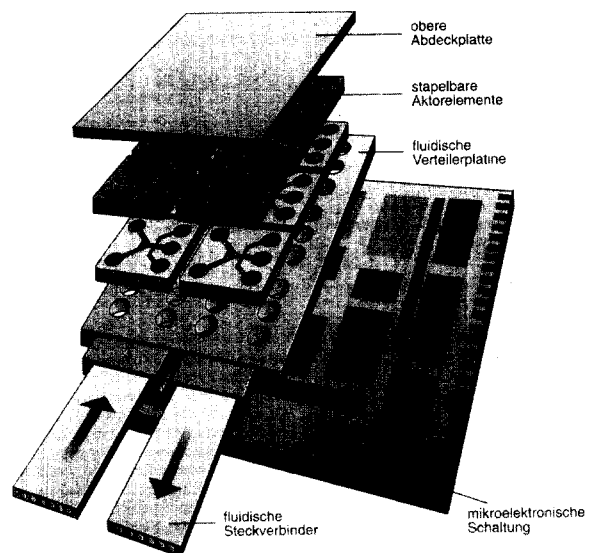


그림 1. Microfluidics 기반 bio-MEMS의 예

## 2. Bio-MEMS의 이점

의료 생물학 분야에서 사용되는 각종 시스템이 bio-MEMS로 미세화 되면서 전체 batch를 이루는 각각의 요소들이 통합된다면, 시스템의 이동성 및 운반성을 높여 시료의 획득 장소에서 데이터의 즉각적인 획득이 가능하기 때문에 작업의 효율이 향상된다. 또한 설비비 및 생산비용이 감소하고, 시료가 절약되며, 이로 인해 대상물(혹은 환자)로부터의 시료 채취가 감소하여 환자의 고통이나 채취 비용이 감소하는 이점이 있다.

게다가 통합된 bio-MEMS를 이용할 경우, 시스템 전체의 동력 소비 및 유지비용이 감소한다. 이전의 의료 생물학 분야에서의 분석 시스템들은 시료의 채취 및 보관, 처리, 분석 등의 과정에서 많은 장비들이 개입되기 때문에 전체적인 동력 소비 및 장비 유지비용이 높을 수밖에 없었으므로, 최근 개발되고 있는 통합된 bio-MEMS의 낮은 동력 소비 및 유지비용은 매우 중요한 이점이 되는 것이다. 또한 검출 부피와 유속이 감소하기 때문에 분석 시 검출 감도가 향상되게 되며, 시료의 양이 지나치게 적을 때에도 분석이 가능하다는 점 역시 bioMEMS의 매우 중요한 이점이다.

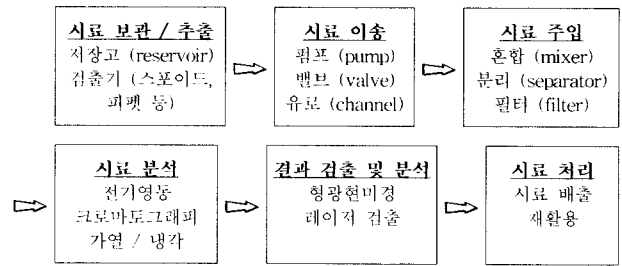
그러나 bio-MEMS가 장점만 있는 것은 아니다. 시료의 검출 및 분석과정에서 기타 부가장비가 새롭게 요구되는 경우가 있으며, 이로 인해 배보다 배꼽이 더 큰 경우도 많이 보이고 있다. 또한 작은 크기로 인하여 사용할 수 있는 유체가 제한될 수 있는데, 특히 의료 생물학 분야에서 많은 액체 시료들이 그 내부에 많은 불순물과 거대 분자들을 포함하고 있는 경우와 점성이 높은 경우 bio-MEMS의 활용이 제한될 수 있는 것이다. 게다가 미세화된 각종 요소들이 통합될 경우, 시스템의 유연성이 제한되어 다용도 시스템으로 개발이 제한되는 문제점이 있으며, 실제 이용과정에서 시스템의 오류를 발견하기 어렵다는 문제점이 있다.

이러한 문제점을 극복하기 위하여, bio-MEMS의 개발은 다용도 시스템보다는 한가지 기능에 충실한 제품을 다양하게 설계하는 방향으로 진행되는 것이 바람직하며, 여러 번 사용하는 것보다는 저렴하게 생산하여 일회용으로 사용할 수 있는 것으로 개발되는 것이 좋다.

## 3. 의료 생물학 분야에서의 분석 시스템 구성 및 bio-MEMS로의 통합

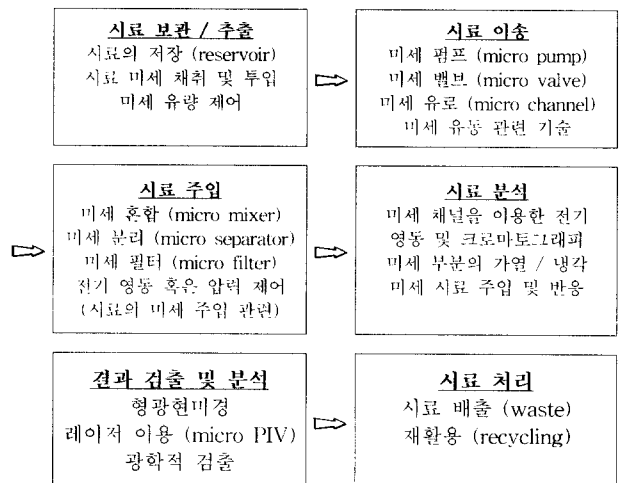
표 1은 의료 생물학 분야에서 일반적으로 사용되고 있는 시스템의 기본적인 요소 및 과정을 설명하고 있다. 이러한 과정에서 주의할 점은 시료로 세포나 단백질을 다루어야 할 경우, 전체 과정에서 시료에의 영양 공급 및 온도, 습도의 유지가 매우 중요하다는 사실이다. 표 1의 각 과정은 의료 생물학 분야에서 대부분의 응용 시스템의 공통적인 과정이며, 그 응용분야에 따라 각 과정은 생략되거나 추가 반복 될 수 있다.

표 1. 일반적인 의료 생물학적 분석 과정



이러한 분석 시스템의 미세화 및 통합에는 표 1의 일반적인 분석 과정에 대응하여, 분석 시스템 이외에도 표 2와 같은 요소들의 개발이 필요하다.

표 2. 의료 생물학적 분석에 이용되는 bio-MEMS 시스템의 가능한 구성 요소



또한 bio-MEMS 시스템의 개발에서는 결합된 전체 부분 요소들이 유기적으로 움직일 수 있게 하는 전체 시스템 개발 및 조립 기술의 개발이 요구되며, 필요한 경우 동력 및 미세 시스템의 특성에 대한 이론적인 연구도 뒷받침되어야 한다.

## 4. Bio-MEMS 시스템 개발의 주된 연구 방향

Bio-MEMS 시스템 개발의 대표적인 연구 분야으로는 다음의 네 가지를 들 수 있다.

### 4.1 Bio-MEMS용 전용 미세 가공 기술 개발

Microchannel이나 capillary, micro pattern 등의 passive part의 제작과 microvalve나 micropump 등의 active part의 제작으로 나눌 수 있다. 실리콘 혹은 유리의 몸체 식각을 이용하여 다양한 형태의 microchannel이 만들어지고 있으며, 그림 2는 각각의 방식으로 만들어진 다양한 microchannel



을 보여주고 있다[1,2]. 또한 그림 3은 Caltech에서 개발한 microvalve의 예로, 작동 유체가 가열 팽창하는 성질을 이용하여 구동박막을 구동시키며, 구동박막은 실리콘(silicone) 수지와 패럴린(Parylene) 박막으로 덮여 원활한 작동을 하면서도 작동 유체가 새지 않도록 되어 있다 [3].

일반적으로 실리콘 웨이퍼가 많이 이용되어 왔으나 유리, quartz의 활용 역시 중요시되고 있으며, 최근에는 플라스틱의 연구가 시작되는 상황이다. 이 경우 bioMEMS에서는 개발된 제품의 판매 및 이용에서 생체 적합성을 만족하는 재료의 선택이 매우 중요하다.

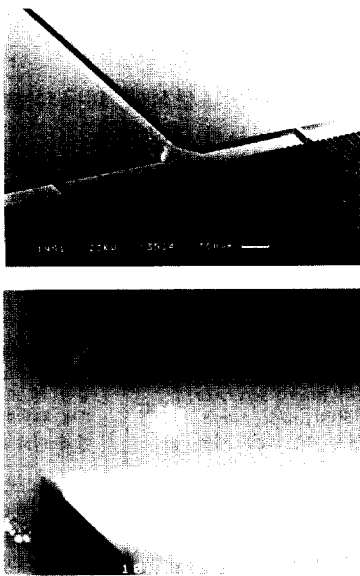


그림 2. Microchannel의 예. 위는 실리콘 웨이퍼, 아래는 유리 웨이퍼를 이용

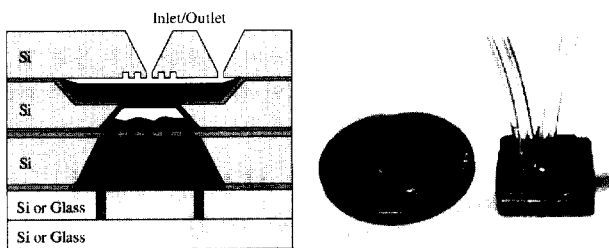


그림 3. 개발된 Microvalve의 예

### 4.2 Bio-MEMS 시스템 통합과 throughput maximizing, multiplexing

미세 시스템의 개별 요소들의 제작이 어느 정도 이루어지면서 최근 가장 중요하게 취급되고 있는 분야로 시스템의 integration 및 throughput maximizing을 들 수 있으며, 주로 미세 칩의 high-speed sequencing이나, 칩을 array화 하는 기술, 미세 요소들의 결합 및 외부와의 연결 기술 등이 연구되고 있다. 그림 4는 Southampton 대학에서 개발

한 microfluidic circuitboard로 3.0×3.5×0.1 cm 크기의 circuitboard를 보여주고 있는데, 그 내부에 micropump, flowsensor, micromixer가 조립되어 있다. 본 microfluidic circuitboard는 특정한 응용처를 두고 구조를 결정한 것은 아니지만, 여러가지 다양한 microfluidic 요소들이 하나의 칩에 집적될 수 있음을 보여주는 좋은 예이다. 이렇게 다양한 요소들을 집적시키기 위해서는 각 요소들의 유량과 입출구 크기, 용량, 채널의 표면 마찰 등 다양한 변수들을 고려하여 일치시키는 작업이 필요하다 [4]. 유사한 연구결과들이 많은 연구자들에 의해 수행되고 있으며, Cincinnati 주립대학의 안중혁 교수연구진에서 개발 중인 Fluidic Motherboard 역시 주목할 만한 결과를 보이고 있다.

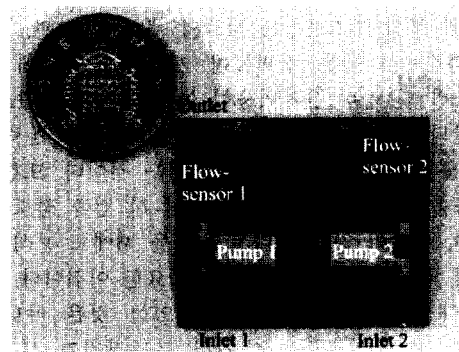


그림 4. Southampton 대학의 microfluidic circuitboard의 예

### 4.3 Bio-molecules의 검출 및 인지 방법의 개발

앞에서 말한 시스템 integration에 덧붙여 최근의 연구 동향으로 중요한 것이 제작된 bioMEMS 시스템을 활용할 수 있도록 하는 detection 시스템 및 기타 부가 시스템의 개발이다. 그림 5는 Affymetrix 사의 GeneChip으로 새로운 유전자를 찾아내거나, 그 유전자의 역할 및 구성을 알기 위하여 수행되는 유전학적인 정보획득에 사용되고 있다. 이러한 GeneChip 시스템은 그 용도에 맞게 배치된 oligonucleotide array와 array를 분석하고 분석 과정을 진행할 장비들, 그리고 획득된 데이터를 처리할 bioinformatics tool로 이루어져 있다. 그림 6은 GeneChip에 관련된 기타 부가 장비를 보여주고 있는데, 이에서 보는 바와 같이 하나의 bioMEMS를 개발하고 실제 응용에 활용될 수 있게 하기 위해서는 bioMEMS 자체 뿐만 아니라 다양한 검출 및 주변장치의 개발이 필요한 것이다.

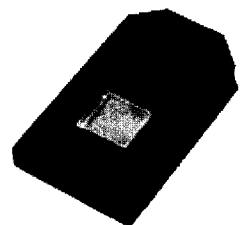


그림 5. Affymetrix GeneChip Probe array의 사진

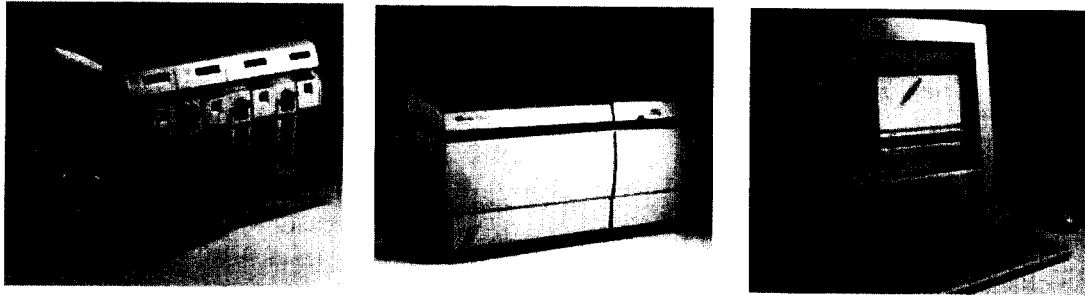


그림 6. GeneChip의 부가장비들 (왼쪽부터, GeneChip Fluidics Station, GeneArray Scanner, GeneChip Workstation)

#### 4.4 체내 등의 극한 환경에서의 실시간 생체 정보 획득

최근 대두되고 있는 분야 중 하나로, 미세 시스템을 인체 혹은 기타 생물학적 대상의 내부에 침투시키거나, 통신 혹은 인터넷 기술을 이용하여 원격 진단, 진료, 검체 분석 등의 활동을 직접 수행하고 컨트롤할 수 있는 기술을 의미한다.

이러한 시스템을 가능하게 하기 위해서는 많은 분야의 연구 업적들이 집적되어야 한다. 즉, 최근 대두되고 있는 미세 주행 시스템이나 컨트롤용 칩의 제작 및 integration, 미세 배터리 및 동력 전달 시스템, 통신 및 컨트롤 기술 등이 검체를 획득하고 이송하여 분석할 수 있는 microfluidic에 기반한 bioMEMS와 결합되어야 하는 것이다. 이러한 분야의 연구활동은 미국의 NASA, DARPA 등에서 활발하게 수행하고 있으며 [5], 국내에서도 관련 연구활동이 시작되고 있다.

### 5. Bio-MEMS의 대표적인 응용분야

#### 5.1 Biomaterial의 분리 및 분석 : Capillary array electrophoresis chip

Electrophoresis는 이온의 이동도 차이를 이용하여 전기장 내에서 시료를 분리하고 분석하는 기술을 의미한다. 1992년 몇몇 연구자들에 의해 최초로 그 가능성이 제시되었고, 기존의 실리콘 및 유리 식각기술을 이용하여 1994년부터 A.Manz[6], A.T.Wolley [7] 등에 의해 DNA를 분리할 수 있는 CE Chip이 제작되기 시작하였다. 특히 Wolley는 유리 웨이퍼에 가공된 microchannel을 이용하여 DNA 분자를 3.5 cm길이의 채널 내부에서 120초 이내에 분리해 내었는데, 이러한 결과는 일반적인 CE 장비를 이용하여 분리할 때와 결과는 거의 동일하지만 속도는 10배정도 빠른 것이다. 또한 CE Chip으로 분리한 band를 검출하기 위하여 광학적 방법뿐만 아니라, 전기 저항이나 전류의 차이를 이용한 방법이 개발되고 있으며, 이를 위하여 싸인파 합성기, A/D converter, lock-in amplifier 등을 미세화하고 CE Chip 시스템에 결합하는 기술이 개발되고 있다.

그림 7은 Caliper Technologies Inc.에서 유리를 이용하여

제작한 LabChip™이며, 그림 8은 LabChip™을 이용하여 분리한 결과를 보여주고 있다. 또한 그림 9와 10은 Aclara Bioscience Inc.의 프라스틱을 이용하여 제작한 CE Chip과 분리 결과이다.

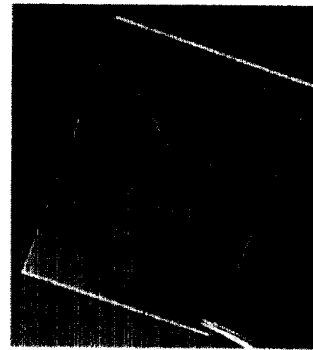


그림 7. 유리를 이용하여 제작한 LabChip™ (Caliper Technologies Inc.)

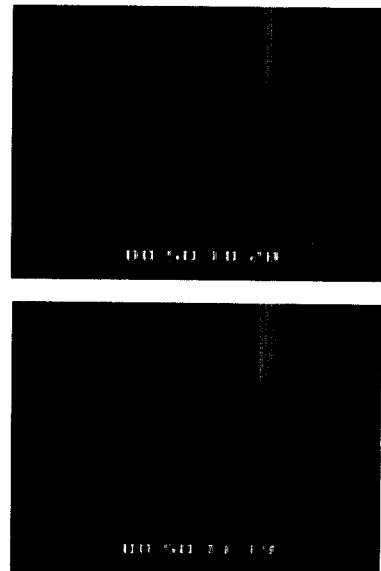


그림 8. LabChip™을 이용하여 수행한 시료의 분리 결과

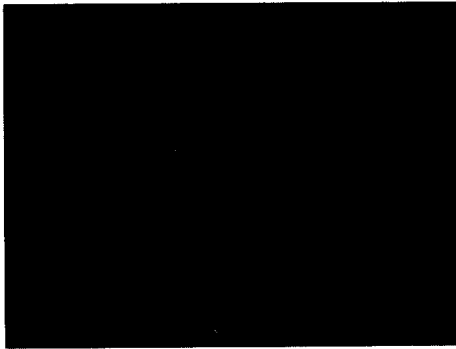


그림 9. 플라스틱 몰딩 기법으로 제작된 Plastic Chip (Aclara Bioscience Inc.)

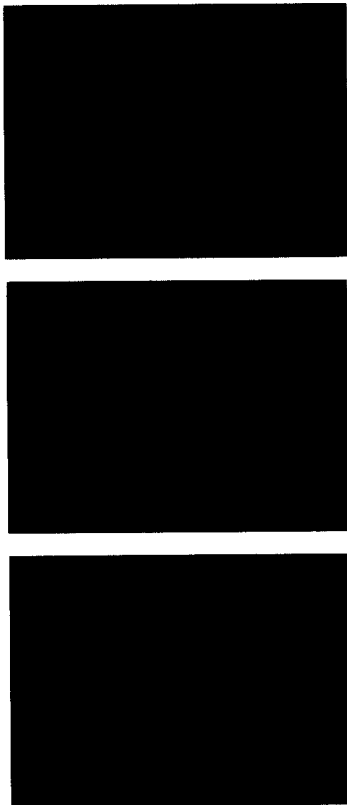


그림 10. Plastic Chip을 이용하여 수행한 시료의 분리 결과

### 5.2 생체 재료, 생체 물질의 activation과 sorting

또한 bio-MEMS는 생물학적 분자들의 혼합 및 분리, 반응 유도 등에 이용되고 있다. 특히 혈액 내부에 있는 백혈구 혹은 적혈구의 형태 분석이나 세포의 반응 유도, 체외 수정을 위한 난자의 이송 및 수정 유도 등의 분야에 적용하기 위하여 다양한 bio-MEMS 들이 만들어지고 있다.

그림 11은 Princeton 대학에서 수행 중인 bio-MEMS를 이용한 백혈구의 분리에 대한 연구 결과를 보여주고 있다[5].

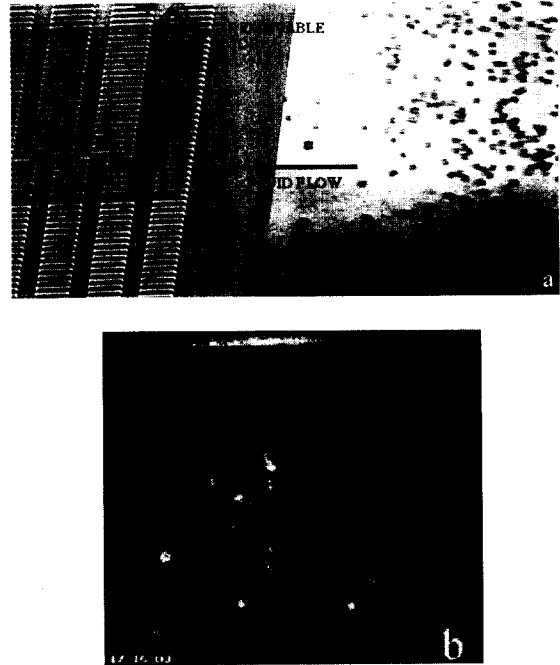


그림 11. 백혈구의 분리 및 형태 분석 과정

### 5.3 기타

그 외에도 다양한 분야에 대한 연구가 진행되고 있다. 특히 세포 센서를 제작하기 위한 세포 부착 조절 연구, DNA와 세포의 미세 조사를 위한 biological micro-environments 조작 연구 등이 이루어지고 있는데, 그림 12와 13에서는 Cornell 대학과 Virginia 대학의 의학부에 의하여 수행된 세포 부착 연구 결과를 보여주고 있다.

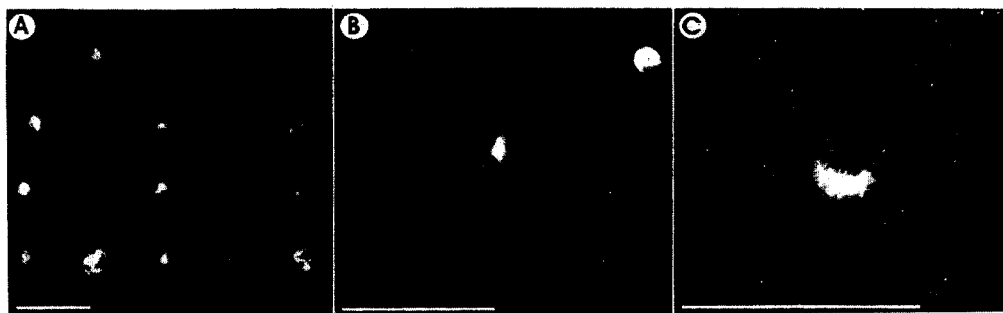


그림 12. LRM55 세포의 confocal light micrograph의 사진. (스케일 바의 크기는 100 μm)

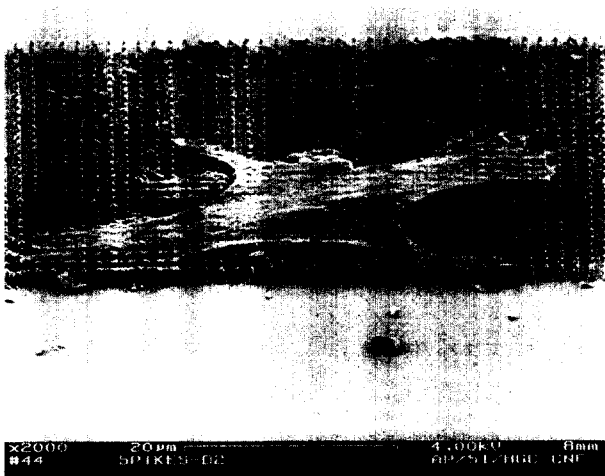


그림 13. Column array에 부분적으로 부착된 astrocyte cell의 SEM 사진

## 6. 맺음말

의료-생물학 분야의 MEMS 응용으로 지칭되는 Bio-MEMS 분야는 대상 시스템의 다양성, 기술의 복잡성, 나뭇잎 소량생산이라는 시장의 특이성으로 새로운 아이디어와 연구 개발 노력을 통해서 새로운 분야와 시장을 개척할 수 있는 특성이 있기 때문에 우수한 연구 인력을 보유하고 있는 기술 후발주자인 우리나라의 여건에 아주 적합한 분야라고 할 수 있다. 특히, 응용 및 아이디어의 다양성은 이 분야 기술 개발이 단순히 몇몇 선진국이나 기업들 중심으로 이루어 질 수 없음을 보여주고 있으며, 생물학적-의학 정보의 중요성이 점차 증대되고 있는 시점에서 이와 관련한 분야의 연구 투자가 보다 더 활발하게 추진되어야 한다.

특히, 의료 생물학 분야의 MEMS 응용은 삶의 질 향상에 대한 욕구 증가로 인해 향후에 집중적으로 투자를 필요로 하고 있는 분야이며, 부가가치가 높고 인화용 제품의 수요가 많으며 다양한 미세 부품의 수요가 있는 특징이 있기 때문에 적절한 시기에 기술 개발을 시도하고, 광범위한 파급 효과를 목적하는 것이 아주 중요하다고 할 수 있다. 아울러, 기술개발의 통합적이고 효율적인 프로그램을 통한 학제간 공동 연구의 필요성이 더욱더 증대되고 있다고 할 것이며, 현재의 시점이 각 분야의 전문가들의 다양한 관심을 가지고 활발한 연구 개발을 시도해야 하는 적절한 시기임을 믿어 의심치 않는다.

## 참고문헌

- [1] Kovacs, G. T. A., "Micromachined Transducers Sourcebook," WCB/McGraw-Hill, 1998
- [2] Stjernström, M., Roeraade, J., "Method for fabrication of microfluidic systems in glass," J. Micromech. Microeng., 8, 33-38, 1998
- [3] X. Yang, C. Grosjean and Y.C. Tai, "A Low Power MEMS Silicone/Parylene Valve," Solid State Sensor and Actuator Workshop, 1998
- [4] [http://www.mems.ecs.soton.ac.uk/ra\\_mf.htm](http://www.mems.ecs.soton.ac.uk/ra_mf.htm)
- [5] Proc. of Microdevices for Biomedical Applications, Cambridge Healthtech Institute, April 19-20, 1999
- [6] Manz, A., Effenhauser, C.S., Burggraf, N., Harrison, D.J., Seiler, K., Flurri, K., "Electroosmotic Pumping and Electrophoretic Separations for Miniaturized Chemical Analysis Systems," J. of Micromech. Microeng., 4, 257-265, 1994
- [7] Woolley, A.T., Mathies, R.A., "Ultra-High-Speed DNA Sequencing Using Capillary Electrophoresis Chips," Analytical Chemistry, Vol. 67, 3676-3680, 1995

## 저자 소개



### 장준근(張準根)

1967년 9월 16일생. 1990년 2월 서울대 공대 기계설계학과 졸업. 1992년 2월 서울대 대학원 의용생체공학협동과정(석사). 1995년 2월 서울대 대학원 의용생체공학협동과정(공학박). 현재 서울대학교 정밀기

계설계공동연구소 특별연구원. 관심분야: 의료용 micro-system, 인공 장기.