

BioMEMS와 Single Cell Handling Plastic Lab-on-a-Chip의 개발

장 준 근

서울대학교 전기컴퓨터공학부 교수, (주)디지털바이오테크놀로지 대표이사

I. 서 론

90년대 이후 우리 생활의 혁명적인 변화는 핸드폰과 인터넷으로 대표되는 IT(Information Technology) 기술에 근본을 두고 있다. 그리고, 새로운 21세기의 혁명은 BT(Biotechnology) 기술이 가져다 줄 것으로 많은 사람들이 예견하고 있으며, 이와 더불어 NT(Nanotechnology) 기술이 새로운 변화를 뒷받침할 기본 기술로 많은 연구 개발이 진행되고 있다.

특히, 우리는 인간 유전자 지도의 완성, 줄기세포(stem cell)의 복제, 인간 체세포의 복제 등 21세기에 들어서 우리는 무서운 속도로 발전하는 생명과학 기술을 접하게 되었다. 과연 이렇게 발전하고 있는 생명과학의 신기술들이 우리의 일상 생활과 의료환경에 어떠한 혜택을 주게 될 것인가에 대한 물음은 지극히 당연한 것이라고 할 것이며, 이에 대한 수년간의 의학과 공학자의 일반적인 답변은 DNA칩과 같은 마이크로어레이 칩(Microarray chip)이었다.

이 글에서는 DNA chip 기술을 포함하는 보다 포괄적인 의미에서의 생명공학 실현 기술인 바이오멤즈(BioMEMS: Bio Mirco Electro Mechanical System)와 랩온어칩(Lab-on-a-chip) 기술에 대해서 이야기 하고자 한다.

바이오멤즈(BioMEMS)와 랩온어칩(Lab-on-a-chip) 기술은 새로운 생명과학의 위대한 발견과 연구 업적들을 이미 좋은 토양을 가지고 있는 IT 산업에 연결함으로써, 이러한 생명과학의 업적을 산업적으로 활용, 응용하는 데에 필요 불가

결한 “도구(tool)”로서 그 중요성이 높아져 가고 있다. 더불어, 새로운 생명과학의 연구와 발견, 치료법의 개발을 위한 새로운 도구(tool)로서 보다 새롭게 인식되고 있으며, 이는 Genome Project를 통해서 확보된 인간 유전자에 대한 막대한 정보의 효율적인 활용과 새로운 의료 및 생명공학 산업 환경을 위한 필수 핵심 기술로서 점차 중요성이 더욱 높게 부각되고 있다.

II. BioMEMS(Bio Micro Electro-Mechanical System)와 바이오칩(BioChip)

반도체 칩 제작 기술에 그 뿌리를 두고 있는 바이오멤즈 기술은 반도체의 메모리 칩 등에 이용되는 실리콘 웨이퍼, 유리 웨이퍼, 플라스틱 등의 재료의 미세 가공을 통해서 우리가 원하는 검사, 치료, 처치 등의 목적을 수행하도록 만들어진 일련의 아주 작은 전기-기계-생물-화학 복합시스템, 그리고 이를 개발하기 위한 제반 기술을 말한다. 제작된 시스템의 크기는 주로 수 마이크로미터(1/100000 미터)에서 수 밀리미터 정도의 크기를 가지며, 제작한 마이크로 시스템이 사람의 몸 안에 이식이나 삽입을 목표로 하는가 혹은 그렇지 않은가를 기준으로 크게 두 가지로 분류된다.

혈관 질환을 진단하는 직경 1밀리미터 이내의 로봇형 마이크로 내시경, 1/100밀리미터 크기의 마이크로 주사 바늘, 약물이나 효소 등의 지속적인 공급을 위한 약물전달용 마이크로 펌프 등은

사람의 몸 안으로 미세 시스템이 삽입이 되는 경우로 생체와의 친화성, 혈액 적합성 등이 매우 중요한 요소가 된다. 이러한 분야를 “의료용 바이오 멤즈(Biomedical MEMS)”라고 하며, 신경 전극(Neuronal prothesis), 인공 눈, 인공 후각 또한 이 분야의 대표적인 연구 성과물이며 미래의 새로운 의료 환경의 구축에 중요한 핵심 기술로 활발한 연구가 진행되고 있다.

반면, DNA칩(DNA Chip)으로 널리 알려진 “생명공학용 바이오멤즈(Biotechnological MEMS)”는 미세 가공의 장점을 활용하여 보다 효율적이고 빠르고 정확한 생명공학 검사 및 실험을 수행할 수 있는 일련의 기기와 장비의 제작과 응용 기술을 지칭한다.

DNA Chip을 이용하여 유전자의 염기 서열 분석이나 유전 질환의 검사를 보다 빠르고 정확하게 수행하는 것이 대표적인 “생명공학용 바이오멤즈”의 응용이라고 보면 된다. 이런 경우 기존의 검사 방법에 비해 대략 1/10~1/20 정도의 시간에 진단을 수행할 수 있으며, 필요한 약품이나 혈액 등의 생체 조직의 양도 1/10~1/100 정도로 줄게 되어서 보다 더 높은 효율성을 가지게 된다.

이러한 DNA칩과 단백질 칩 등의 마이크로어레이칩은 DNA나 단백질 등을 기관 위에 미세하게 배열하여 고정하고, 분석 대상 검체와 반응시켜 특정 DNA 혹은 단백질의 유무에 따른 반응양상을 분석함으로써 유전질환 등의 각종 질병을 진단하는 것으로 국내외의 많은 업체들이 상품화를 완료하였거나, 준비중이다.

그러나, 이러한 마이크로어레이칩을 이용한 유전질환의 임상적 검사를 위해서는 바이오칩의 준비, 유전자 증폭 등의 분석 대상 시료에 대한 복잡한 전처리 과정, 반응의 유도 및 바이오인포매틱스를 이용한 데이터의 분석 등의 복잡한 과정이 필수적이며, 이러한 과정을 수행할 수 있는 숙달되고 잘 훈련된 전문가와 고가의 다양한 부가장비가 필수적이며, 이러한 제한점이 DNA칩을 환자에 대한 질환 진단용으로 널리 쓰이는 데에 큰 장애물이 되고 있다. 실제로, 2000년에 미국에

서 나온 한 보고서에는 DNA chip 검사를 수행하기 위해서 필요한 한 세트 장비의 평균 가격이 대략 32만불(약 4억원)에 달하고 있는 실정이라고 말하면서 이러한 막대한 장비 비용이 숙련된 실험자의 필요성과 더불어 DNA chip을 이용한 검사의 확대에 큰 장애가 됨을 지적하고 있다.

따라서, 실험자의 숙련도나 고가의 전용 장비의 유무에 관계없이 검사의 신뢰성을 확보하기 위한 방법이 자연스럽게 연구되기 시작했으며, DNA칩 등의 일련의 바이오칩의 실험 과정 자체를 소형의 플라스틱 칩 상에 구현하는 Lab-on-a-Chip(LOC; 랩온어칩, 랩칩 혹은 마이크로플루이딕칩) 기술이 바로 그것이며, 가장 진화된 형태의 바이오칩이라고 할 수 있다.

III. Microfluidic Lab-on-a-Chip(LOC)

이는 수 나노 리터에서 수십 마이크로리터의 시료를 정확하게 이송, 분배, 혼합하는 “극미량 유체제어 기술(마이크로플루이딕스, Microfluidics)” 기술과 극소형 일회용 플라스틱 미세 가공물을 대량 생산하는 기술에 근간을 둔다.

랩온어칩(Lab-on-a-chip)이라는 이름에서도 알 수 있듯이, 이 기술은 하나의 생물학 실험실, 혹은 임상검사실(lab-)에서 수행하는 모든 과정을 하나의 (-a-chip) 상에서 (-on-) 간단하게 구현함을 의미한다. 물론, 이러한 플라스틱 칩을 구동하고 분석하는 부가 장비의 소형화도 함께 진행되고 있어 곧 실험실을 가방이나 주머니에 넣고 다닐 수 있게 됨을 말하며, 이는 또한 실험 과정에서 시료의 분배 등을 위한 파이펫 등의 스포이드, 각종의 일회용 플라스틱 그릇(plastic ware) 등을 이용하지 않고 모든 실험과정을 자동적으로 수행함을 말한다.

따라서 실험 및 분석 과정을 작은 플라스틱 칩 상에서 구현할 경우, 현장에서 바로 의학적, 생물학적인 정보를 신속하게 획득하는 것이 가능해지는데, 이는 병원 및 실험실의 현장, 보건소, 학교,

전쟁터, 환경 조사 현장, 산업 현장 등 즉각적인 정보 획득의 수요가 있는 모든 곳에서 이러한 랩온어칩 기술이 광범위하게 활용될 수 있음을 의미한다. 즉, 랩온어칩 기술은 병원의 임상 검사실이나 생명공학 연구실에서 진행되는 일련의 실험 과정을 통합하여 실제 반응이 일어나는 미세 플라스틱 칩과 들고 다닐 수 있는 소형의 미세 분석 기기로 구현함으로써 개인화, 분산화 되고 있는 미래의 의료 및 생명공학 환경에 가장 적합한 하드웨어 솔루션으로 각광을 받고 있다. 대부분의 경우 수 초에서 수 분 이내에 모든 검사가 완료되어 정량화된 디지털 정보가 우리에게 주어지게 된다.

이 경우 기존의 DNA 칩은 랩온어칩의 한 부분으로 포함되며, DNA 칩을 검사하기 위해서 필요한 많은 고가의 장비와 고급 인력이 필요 없게 되며, 의사는 환자의 곁에서 유전질환 검사, 혈액 검사, 간기능 검사, 독성 검사 등의 일련의 검사를 즉각적으로 수행하고 검사 결과를 획득할 수 있게 되며, 임상검사실의 검사 결과 통보를 기다리지 않고 그 자리에서 환자에게 정확한 진단과 처치를 할 수 있게 되는 것이다.

또한, 랩온어칩 기술을 이용하게 되면 환자의 혈액이나 조직의 채취가 최소화되어 환자의 고통이 줄게 되며, 신생아나 소아와 같이 많은 양의 혈액 채취가 불가능한 환자에게도 보다 양질의 의료 서비스를 제공할 수 있게 된다. 이러한 의료 서비스의 질적 개선은 WTO 체제하에서의 병원의 경쟁력 확보에 중요한 역할을 하게 될 것임은 너무도 자명하다.

즉, 랩온어칩 기술을 이용한 의료용 미세 분석 시스템은 PDA처럼 쉽게 휴대가 가능해서 이동성 및 운반성이 높아지는 장점이 있다. 이 경우 시료(환자의 혈액이나 타액 등)의 획득장소에서 즉각적인 검사 및 결과의 획득이 가능하기 때문에 진료 및 처치의 효율이 향상된다. 또한 설비비 및 생산비용이 감소하고, 시료가 절약되며, 이로 인해 대상물(혹은 환자)로부터의 시료 채취가 감소하여 환자의 고통이나 채취 비용이 감소하게 된다.

게다가 시스템 전체의 동력 소비 및 유지비용이 감소하는 장점이 있는데, 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 없었다. 이에 비하여 최근 개발되고 있는 통합된 랩온어칩 미세 분석시스템의 낮은 동력 소비 및 유지비용은 매우 중요한 이점이 된다. 이는 병원이나 연구소 등의 경영 개선에도 바람직한 결과를 주며, 신약 개발, 진단 등에 걸리는 시간과 비용을 절대적으로 줄여줌으로서 보다 효율적인 연구 개발을 가능하게 하는 장점 또한 막대하다고 할 수 있다.

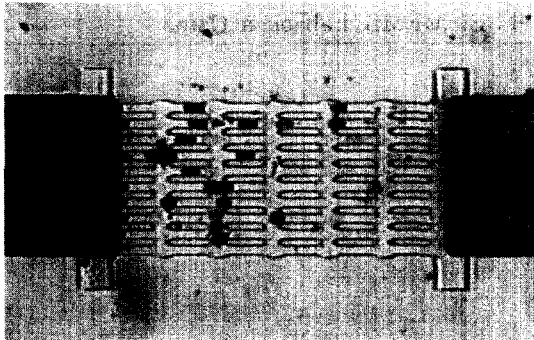
또한 검출 부피와 유속이 감소하기 때문에 분석 시 검출 감도가 향상되며, 시료의 양이 지나치게 적을 때에도 분석이 가능하다는 점 역시 중요한 이점 중 하나다. 실제로, 혈액 검사를 하기 위한 채혈량은 지금은 수십 cc로 환자에게 많은 부담을 주지만, 이러한 극미세 분석 기기가 이용되면 수 마이크로 리터(1마이크로 리터는 1cc의 1/1000)의 혈액이면 같은 검사를 수십 초의 시간 안에 수행 할 수 있다.

아울러, 생명공학자들은 대형 공용 장비 없이도 고난이도의 연구, 신약 개발 및 스크리닝 등을 작은 개인용 기기를 가지고 수행 할 수 있게 되어 연구 개발에 필요한 시간과 노력을 최소화 할 수 있게 되어 산업적, 사회적 파급 효과가 막대하다고 할 수 있다.

이러한 랩온어칩(Lab-on-a-chip)의 한 예로 서울대학교 전기공학부와 (주)디지털바이오테크놀로지에서 공동 개발한 적혈구 특성분석장치(RBC hemocytometer)가 있다. 이는 암, 당뇨, 말라리아 등의 병증이 있는 환자의 적혈구가 정상인의 적혈구보다 딱딱해 진다는 연구보고를 바탕으로, 적혈구의 변형성을 하나의 랩온어칩으로부터 정량적으로 측정함으로써 병증의 유무를 빠르고 간단하게 판별할 수 있도록 함을 목표로 한다. 즉, 하나 하나의 세포로부터 보다 정확한 정량적 정보를 신속하게 얻음으로서 진단을 신속하게 하는데에 목표가 있는 것이다.



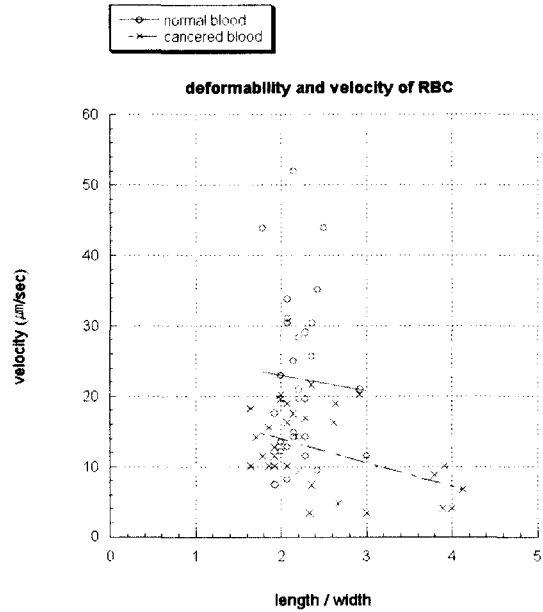
〈그림 1〉 제작된 적혈구 특성분석용 Lab-on-a-chip



〈그림 2〉 인조모세혈관을 통과하면서 변형되는 적혈구의 모습

이 칩은 일반 생물학 실험실에서 사용하는 커버글라스위에 올라갈 정도의 크기로, 반도체 공정 기술과 플라스틱 마이크로머시닝 기술을 이용하여 인체의 모세혈관을 칩상에 모사하였고, 마이크로 플루이딕스 기술을 이용하여 극미량의 혈액시료(2마이크로리터)에 있는 적혈구 하나하나를 인조 모세혈관 내에서 변형이 일어나면서 통과하도록 하는 핵심기술을 바탕으로 한다.

제작된 랩온어칩(Lab-on-a-chip)상에서 위암 환자와 정상인의 혈액을 이용하여 실험을 수행한 결과, 측정된 적혈구 각각의 속도 및 변형도 분포도는 〈그림 3〉과 같이 나타나, 암 환자의 적혈구 속도 및 변형도가 정상인의 그것과 다른 양상을 나타냄을 확인, 진단용 칩으로서의 가능



〈그림 3〉 Lab-on-a-chip으로 분석한 위암환자와 정상인의 적혈구 특성 분포도

성을 확인할 수 있었다.

이는, 병증이 의심이 되는 환자의 경우 극미량의 혈액을 채취하여 바로 실험을 수행하고 실시간으로 데이터분석을 이루어냄으로써 즉각적인 이상유무를 판별할 수 있다는 점에서, 혈액 채취로부터 검사결과의 확인까지 몇 일이 소요되는 기존의 검사방법에 비해서 획기적이다 할 수 있다. 또한 생체적합성 플라스틱 재질을 이용한 공정 기술을 이용하여 제작함으로써 칩의 단가를 줄여 생명과학(life science) 기반 소자의 기본 조건인 일회용 소자를 구현하였다는데 그 의의가 있다.

이외에도 혈액응고 속도를 실시간으로 측정할 수 있는 랩온어칩(Lab-on-a-chip), 특정 시료를 일정한 비율로 혼합할 수 있는 랩온어칩, 혈액 속의 혈구의 수를 측정할 수 있는 랩온어칩 등 랩온어칩 기술은 의학, 생물학, 생화학 등의 많은 바이오테크 관련 실험 및 진단, 분석 분야에서 활용되고 있다.

IV. 결론 : 새로운 도구(tool)의 필요성

이렇듯 바이오멤즈 기술, 특히 가장 발전된 형태의 바이오칩 기술인 랩온어칩 기술은 기술 수준의 난이성, 기술의 파급 효과와 경제적, 산업적 가치가 매우 높은 신기술로서 21세기의 생명과학 혁명을 가능하게 하는 도구(tool)라고 말할 수 있다. 광케이블이 인터넷의 발전에 큰 공헌을 했듯이 새로운 생명과학 및 의학을 위한 새로운 도구를 바이오멤즈 기술, 특히, 랩온어칩 기술이 제공하게 될 것이며, 이러한 새로운 도구를 통해서 우리는 보다 정확하고 많은 바이오 정보를 보다 빠르고 편리하게 획득하고 활용하게 될 것이다.

이제 모든 의사들이 주머니 속에 임상 검사실을 넣고 다니면서 환자를 진단하고 직접 처방을 내리게 되는 시대가 올 것이다.

참 고 문 헌

- [1] www.digital-bio.com
- [2] 박석원, 악성종양환자의 혈액 점도와 적혈구 변형성에 관한 연구, 서울대학교 의과대학 의학석사논문, 2000
- [3] McMillan DE, Utterback NG, La Puma J, Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 27 : 895-901, 1978
- [4] Braasch D, Red cell deformability and capillary blood flow. *Physiol Rev* 51 : 679-701
- [5] Seok Chung, Jung-Kyung Kim, Junha Park, Yongku Lee, Hyun-woo Bang, Sung-Jin Park, Chanil Chung, Dong-Chul Han, and Jun-Keun Chang, 2001, Development of serial dilution chip for cellular based analysis, *Micro Total Analysis Systems* 2001, 283-284, Monterey, California, USA, 21-25 Oct. 2001

저 자 소 개



張 準 根

1967년 9월 16일생, 1990년 2월 서울대학교 기계설계학과 학사, 1992년 2월 서울대학교 의용생체공학협동과정 석사, 1995년 2월 서울대학교 의용생체공학협동과정 박사, 1995년 3월~2000년 2

월 : 서울대학교 정밀기계설계공동연구소 특별연구원, 1995년 3월~1998년 6월 : 서울대학교 의학연구원 의학공학연구소 특별연구원, 2000년 3월~현재 : 서울대학교 전기컴퓨터공학부 조교수, 2000년 6월~현재 : (주)디지털바이오테크놀러지 대표이사, <주관심 분야 : BioMEMS, Lab-on-a-Chip>