

세포의 물성치를 이용한 암진단법 개발에 대한 연구

김 정, 신현정 | 한국과학기술원

1. 서 론

2005년 통계청이 발표한 주요 사망 원인별 구성을 보면, 각종 암에 의한 사망자가 전체 사망자의 26.3%를 차지하여 사망원인의 1위를 차지하고 있으며 최근 10년간 사인 순위 변화 역시 암에 의한 사망률이 가장 많이 증가한 것으로 나타났다.^[2] 또한, 세계보건기구(WHO: World Health Organization)의 산하기구인 국제암연구소(IARC: International Agency of Research on Cancer)에 따르면 전 세계적으로 매년 620만 명이 암으로 사망하고 1,010만 명이 새롭게 암에 걸리고 있으며, 지금의 추세라면 2020년까지 매년 1,000만 명이 암으로 사망할 것이라고 예측했다^[1]. 따라서 환자와 그 가족들이 겪는 정신적 물적 피해를 포함한 암에 의한 사회적, 경제적인 비용은 매년 급격히 증가하고 있다. 특히 암의 조기 진단기술은 높은 완치율과 사회적 경제적 피해를 예방할 수 있다는 점에서 연구자들의 많은 관심을 받고 있다. 따라서 국내외 우수 연구기관과 병원에서는 암의 진단에 필요한 암의 발생과 전이의 메커니즘에 대한 연구를 앞 다투어 진행하고 있다. 이러한 노력으로 인해 암의 증식과 발현에 대한 많은 연구 성과가 있었으나 유전학적이거나 생화학적인 연구에 기반을 둔 기존의 연구로서는 충분하지 않으며 세포 외부로부터의 기계적인 자극에 의한 암의 발생에 대한 새로운 시각이 제시되고 있으며 이를 증명하기 위한 각종 실험 및 해석 작업이 전 세계에서 수행중이다. 세포단위의 이상 현상과 질병, 특히 암의 해석을 유전자 및 단백질 단계의 생화학적 이변에만 중점을 두고 해석해 왔던 기존의 연구방식에서 벗어나, 최근 들어 생체 조직 혹은 단일 세포 레벨의 기계적 상호작용이 각종 생명 현상에 큰 영향을 미치고 있음이 보고되고 있어 그 중요성이 부각되고 있다.

이러한 추세와 발맞추어 기계공학에서도 세포 수준에서의 기계적인 자극과 그 영향을 기계공학에서 축적된 지식과 역학 이론을 바탕으로 해석하려하고 있다. 구조물이 외부로부터의 기계적 자극에 대해 어떻게 반응하는가 하는 문제는 기계공학이 오랜 기간 동안 다루던 문제이기에 기계공학이 세포의 기계적 자극과 그로 인한 세포의 각종 형태학적 기능적인 변화에 대한 중요한 단서를 제공할 수 있으리라고 기대되고 있다.

2. 기계적인 자극과 암

본 장에서는 세포 수준에서의 기계적인 자극에 대한 연구현황과 이를 실험적으로 관찰하기 위한 각종 기법 등을 소개하며 기계공학의 적용분야로서의 전망 등을 고찰하고자 한다.

2.1 세포와 기계적인 자극

일반적으로 세포는 수정에서 줄기세포로의 발달, 수차례의 분화 및 발달 과정에서 끊임없는 기계적 힘을 받는다. 외부에서 오는 힘은 세포막 수용체 단백질인 인테그린(integrin)에 전달되고, 인테그린과 연결되어있는 세포골격(cytoskeleton)을 통해 세포내부로 전달된다. 전달 된 힘은 세포내부의 단백질분자를 진동하거나 그 형태를 바꾸기도 하여 생화학적 경로(biochemical pathway)에 영향을 주기도 하고 핵 내부에 자리 잡은 염색체에 전달되어 유전자 활성화를 도울 수 있으며 cytoskeleton의 구조자체로도 세포의 움직임과 분화 및 성장에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 세포 내에서의 힘 전달은 현악기에서의 진동의 전달이 줄의 장력에 영향을 받는 것과 흡사하게 설명될 수 있는데, 힘의 작용점과 크기, 또 전달매체의 물리적 성질에 따라 세포골격의 뒤틀림의 정도가 결정되고 그에 따른 세포 내부의 생화학적 신호전달이 영향을 받는다. 예를 들어 세포가 장력을 받는 상처부위에서는 성장 인자가 세포의 분열을 촉진시키며 세포의 과다 분열 및 성장으로 둥글고 압축된 상태가 되면 세포는 사멸하도록 조절된다. 세포의 과다분열을 촉진시키는 암유전자의 경우도 세포골격과 인테그린에 밀접하게 작용하고 있음이 이미 밝혀진바 있고, 세포와 조직단계에서의 기계적 부전(不順)의 가능성을 배제 할 수 없기 때문에 유전자와 분자생물학만으로는 질병의 원인분석 및 치료방법의 모색이 불완전하며, 암의 발현 및 증식은 세포 및 조직 단계에서의 기계적 이해가 필요하다.

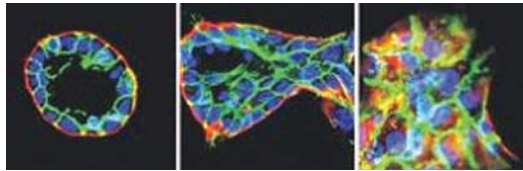


그림 1. ECM stiffness influences tissue growth and changes in function by modulating cell contractility. As stiffness increases in connective tissue, the cells of a normal breast duct (1) start to behave aberrantly, causing the structure of the duct to degrade (2), as the uncontrolled cell growth of duct-lining cells invade the duct tube (3) [4]

2.2 기계적인 자극에 의한 암의 발생

오랜 기간 동안 암은 일반적으로 유전적 질환으로 이해되어 오고 있고 암세포의 모든 생물학적 특성이 암세포의 유전자(DNA)의 변화에 기인한다고 알려져 있었는데 이 같은 기존의 이론을 깨고 최근 펜실베이니아 대학 의대의 Valerie Weaver박사가 이끄는 연구팀은 유방암의 경우 암세포가 화학적 발생에 의한 유전자적 변이에서 기인하지 않고도 세포 외부로부터의 기계적인 자극으로 발생 될 수 있다는 연구결과를 발표해서 주목을 받고 있다. [4]

결국 정상세포가 암으로 변하는 요인은 크게 암 유발 유전자인 oncogene 등 유전적인 요인에 의한 것과 외부의 기계적 자극에 의한 물리적 요인으로 구분될 수 있다. Weaver 팀이 연구한 유선(乳腺) 상피세포(mammary epithelial cell)의 경우 정상세포와 암세포는 백 배에서 최고 천 배까지의 강성(stiffness)차이를 보인다는 연구결과를 보고했으며, 이 연구에 따르면 정상세포가 강성이 높은 환경에서 외부로부터 힘을 받으면 내부적으로 세포 분열이 활성화 되고 조직자체의 구조적 질서가 약화되면서 정상세포가 스스로 강성이 높은 암세포로 인식하고 변이하여 암세포적인 성향을 띄게 된다고 밝혔다. 주변 환경의 강성이 높아지면 세포 내부적으로 조절인자의 활성화에 의한 cytoskeleton의 성질 변화가 생기고 따라서 cytoskeleton의 arrangement에 변화가 생긴다는 결과가 보고된 바 있고 [5] 이러한 정상세포가 암세포로 발전되는 것은 이미 연구된 바 있으며 cytoskeleton이 세포 분열과 증식에 직접 관여하기 때문에 cytoskeleton의 변화가 암으로의 발전에 중요한 요소가 될 것이라고 예측되고 있다.

암세포의 발현과 세포에 미치는 힘의 관계에 대한 관심이 증가 되고 있는 가운데 많은 기관에서 정상 세포가 자라는 ECM(extracellular matrix)을 모방하여 강성이 다른 여러 가지 외부조건을 형성하고 그에 따른 인테그린의 반응과 focal adhesion의 생성 정도, 더 나아가 암세포로 발전하는 과정이 연구 중에 있는데 아직까지의 연구는 외부 환경의 기계적 자극 즉, 강성의 차이가 인테그린을 통한 signaling을 통해 유전자 발현(gene expression)에 영향을 주어 이상증식을 촉진하는 것인지 아니면 외부 힘에 의한 cytoskeleton의 stiffening이 직접적인 영향을 미치는지는 밝혀지지 않고 있다. 기계적인 자극에 의한 세포의 반응에 관한 연구에 있어서 대표적인 학자가 Harvard Medical School에 Donald E. Ingber 박사다. 그는 다수의 논문들을 통해 암은 더 이상 세포내의 생화학적인 신호 전달 메커니즘만의 문제가 아니라고 주장했다. 그의 연구에 의하면 ECM의 강성(rigidity)이 증가하면 integrin이 자극되고 세포의 focal adhesion이 촉진되며, 세포를 수축하게 하는 Rho/ROCK pathway가 자극을 받게 되어 더욱 더 matrix가 단단해 진다고 밝힌바 있다. 또한 integrin/Rho pathway와 유사분열을 촉진하는 Erk signaling에 있어서 crosstalk가 작용하여 특성화되지 않은 암세포 증식의 표현형으로 발현되거나 종양성의 무질서한 조직 형태로 발전할 가능성이 많다는 연구 결과를 발표했다.^[8]

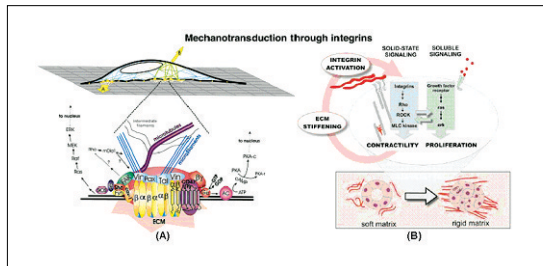


그림 2. (A) Schematic diagram of how forces applied via the ECM (A) or directly to the cell surface (B) travel to integrin-anchored focal adhesions through matrix attachments or cytoskeletal filaments, respectively ^[8] (B) Mechanical autocrine loop that may contribute to cancer development ^[5]

펜실베이니아 대학의 Paul A. Janmey는 fibroblasts, endothelial cells, neutrophils, myocytes, neuron 등 다양한 종류의 세포를 각기 다른 강성의 표면에 자라게 해서 세포가 adhesion할 뿐만 아니라 세포내의 cytoskeleton 부분에서의 molecular pathway가 작용하여 세포의 수축력이 전달되는 사실을 밝혔으며, matrix의 강성이 세포의 성장, 분화 질병 등에 영향을 끼칠 것임을 예상했다.^{[5],[6]}

마지막으로 MIT기계공학과의 S. Surech는 기계적인 자극을 통해 실제 암세포에서의 반응을 실험을 통해 관찰했다. 이 연구에서 그는 세포의 기계적인 변형이 세포의 움직임에 영향을 주고, 이것이 피막과 세포골격(cytoskeleton)에 의한 탄성계수의 변화로 인해 질병의 진행을 촉진한다고 밝힌 바 있다. 이 실험에서 상피 체장암 세포에 실험을 통해 반복적인 인장을 통해 힘과 변위를 조절하여 주었을 때, 세포의 탄성반응과 에너지 손실을 측정하였는데, 연구결과 암 전이 물질인 SPC가 keratin network 형성에 영향을 미쳐 intermediate filament가 상피 세포의 변형을 일으킨다는 사실을 밝혔으며, 이것을 토대로 세포의 움직임과 암 전이 사이에 연관성을 연구하고 있다.^[9]

국내에서도 이와 맥락을 같이 하는 연구가 얼마 전부터 진행되기 시작했는데 그 가장 대표적인 예가 광주과기원 신성모 박사 팀의 세포와 물리적 자극에 대한 연구이다. 이 연구는 ‘세포의 물리적 특성 측정기술 개발’을 모토로

하여, 특이세포와 정상세포의 무게, 밀도, 온도분포 등을 초음파와 원자현미경(AFM) 등을 이용해 넓은 분야의 다양한 기술을 이용한 물리적 측정방법과 세포의 형태를 이미지화하는 기술을 개발하는데 목표를 두고 있으며 특히, 세포의 특성을 물리적 측정 방법으로 시도하는 것에 주목할 만하다. 또한 KIMM의 지원을 받아 본 연구팀에서도 강성(stiffness) 차이를 이용한 암세포와 정상세포간의 진단에 관련하여 초기단계 연구를 수행하고 있다.

하지만 이러한 우수한 연구진의 노력에도 불구하고 외부에서의 자극에 대한 조직과 세포 내에서의 변화에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 아직은 기계적인 자극에 의한 정상 세포의 변이가 어떠한 방법으로 암을 유발시키는지 정확히 밝혀지지 않고 있으며 외부의 인장과 cytoskeleton과 암의 직접적인 관계도 밝혀지지 않고 있다. 따라서 이 힘과 세포구조의 상호관계를 이해하기 위해서는 거시적인 물성이나 형태학상의 변화도 중요하지만 그 변화가 내부적 구조물의 형태 및 물성 변화와 어떻게 연관되어있는지에 대한 관찰과 분석이 동시에 이루어져야 한다. 예를 들면, 암의 진행 정도를 진단하는데 중요한 지표 중 하나로 암세포의 basement membrane으로의 침투 정도를 지표로 삼는데, 침투가 일어나는 기작은 세포와 basement membrane 사이의 힘의 균형과 밀접한 관계가 있으며 basement membrane의 침투는 membrane 자체의 강성에 영향을 받는다는 연구가 보고 되어 있다.^[6] 따라서 암세포의 분열과 분화에 대한 물리적인 힘의 상관관계와 기작 이해의 중요성이 다시 한 번 강조된다.

3. 세포의 물성 측정 실험 방법

세포단위에서의 기계적 물성 측정은 세포의 힘-변위의 상호작용에 대한 측정을 의미한다. 따라서 세포의 물성 측정실험은 세포에 미리 정해진 힘 또는 변위 중 한가지의 자극을 가하고 센서를 이용해 그 반응을 측정하는 면에서는 일반적인 기계구조물의 물성 측정과 동일하나, 측정 대상물의 작은 크기와 복잡한 형상 등으로 실험 장비 설계와 데이터 해석에 많은 어려움이 있다. 현재 세포 단위의 힘을 측정하는 방법에는 크게 다섯 가지가 널리 쓰이고 있으며 본 절에서는 간략하게 정리하고자 한다.

- (1) Force Transducer를 이용한 방법
- (2) Magnetic Bead를 이용한 방법
- (3) MEMS를 이용한 방법
- (4) Elastic Micropatterned Substrates을 이용한 방법
- (5) AFM를 이용한 방법

(1) Force Transducer를 이용한 방법^[10]

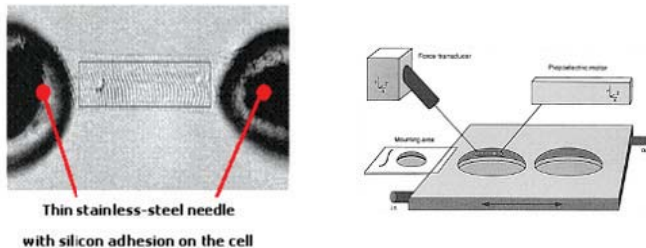


그림 3. Picture of a cell stretched by the force transducer at its ends and the diagram of the force transducer stage.

이 방법은 평균 근섬유근절(sarcomere) 길이가 약 2.15 mm 되는 심근세포의 양끝을 silicon adhesive로 stainless steel 바늘 끝에 붙여 한 끝은 force transducer로 다른 한끝은 piezoelectric motor에 붙였다. 그리고 그것을 현미경의 움직이는 stage에 놓고 칼슘 농도에 따라 relaxing 용액과 activating 용액에 번갈아 가면서 실험을 수행하였다. Activation 용액에서는 칼슘이 많아 세포의 운동이 활성화되어 relaxing 용액과는 다르게 striated line이 잘 보이지 않는다. 실험 결과 그래프에서와 같이 나타났고 peak 점들은 용액과 공기를 오갈 때 발생하는 것으로 추정된다.

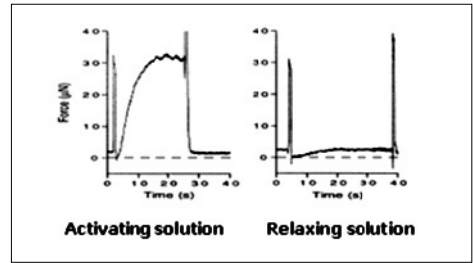


그림 4. Comparison of force response between activating solution and relaxing solution

(2) Magnetic Bead를 이용한 방법^[11]

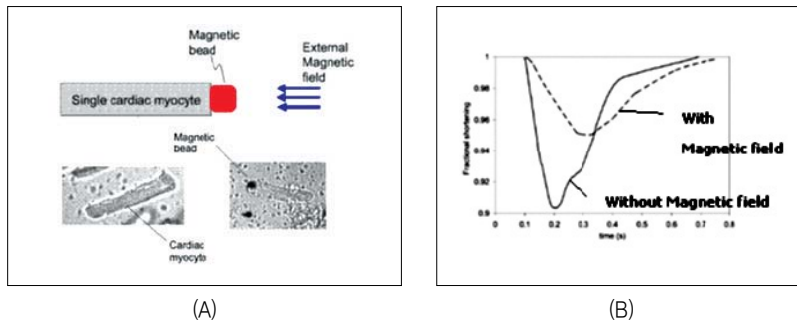


그림 5. (A) Schematic diagram of the magnetic bead on the specimen with external magnetic field applied. (B) Fractional shortening of the cell with and without magnetic field.

이 방법은 20 μm 크기의 니켈 bead를 “Ligand - receptor” 작용을 이용하여 Male Sprague-Dawley rat에서 채취한 심근세포 한 끝에 부착하였다. 그리고 외부에서 자기력(~5 μN)을 발생시켜 주었다. 이렇게 하면 외부 힘에 의해서 니켈 bead가 부착된 세포가 영향을 받게 된다. 위 그래프에서와 같이 자기력이 있을 때 세포의 움직임이 제한됨을 알 수 있다. 그리고 이 작용을 통해 외부 자기력이 있을 때와 없을 때의 두 가지 경우의 수식을 혹은 법칙에 의해서 이끌어 낼 수 있다. 이 두 수식을 연산하여 세포의 수축력을 우리가 알고 있는 값의 수식으로 표현할 수 있다. 즉, 세포가 외력으로 움직인 거리, 세포가 외력 없이 움직인 변위를 통해 수축력을 구할 수 있다.

$$d_{\max-1} = \frac{1}{k} \times f_{\text{in-max}}, d_{\max-2} = \frac{1}{k} \times (f_{\text{in-max}} + f_{\text{ax-max}}), f_{\text{in-max}} = \frac{d_{\max-1} \times f_{\text{ax-max}}}{d_{\max-2} \times d_{\max-1}}$$

그림 6. Equation derived from Hook's Law with and without the external magnetic field. $d_{\max-1}$: displacement with internal constriction, $f_{\text{in-max}}$: internal constriction, $d_{\max-2}$: displacement with internal and external force, $f_{\text{ax-max}}$: external magnetic force

이 방법은 떨어져 있는 세포를 측정할 수 있고, sensitivity가 좋고, dynamic range가 넓은 장점을 가지고 있다. 또한 이용이 쉽고 경제적으로도 싸며 다양한 외력을 작용시킬 수 있는 장점이 있다. 이 방법을 통해 실험 결과 약

10 μ N의 수축력을 측정할 수 있었다.

(3) MEMS (Micro Electromechanical System) ^[12]

앞선 방법들은 bead라든지 probe와 같이 세포에 상대적으로 큰 물체를 닿게 하는 작업이다. 하지만 이 방법은 여러 문제점들을 야기 시킬 수 있고 정확하지 않은 결과값을 줄 수 있다. 반면 MEMS를 사용하여 만든 장치를 사용하면 노이즈도 줄어들고 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다.



그림 7. Picture of cellular force sensro using MEMS device

그림에서와 같이 MEMS device의 clamp에 쥐의 심근세포를 부착시켜 activating과 relaxing solution을 선택적으로 넣어주어 세포의 수축을 관찰한다. 그러면 세포의 수축력이 strain gauge에 전달되고 resistor에서 저항이 변화한다. 이 변화된 저항은 전압을 측정하여 그 변화를 알 수 있다. 따라서 결과적으로 세포의 수축력을 유추할 수 있는 것이다.

그래프를 보면 A 지점에서 activation solution이 첨가되었고, 4초 후 그래프가 평형을 이룸을 알 수 있다. 그리고 B 지점에서 용액 투입이 정지되고 C 지점에서 relaxing solution을 투입했다. 4초 후 원상태로 돌아감을 알 수 있다. 이 실험을 통해 15번시도 평균치가 $5.77 \pm 2.38 \mu$ N 정도로 나왔다. 하지만 세포의 미끄러짐이나 세포의 패턴의 불규칙성 등으로 인해 힘의 전달에서 약간의 오차가 발생할 가능성이 있다.

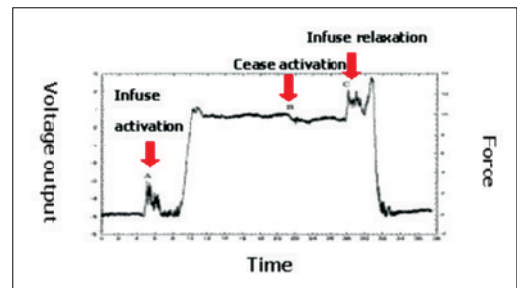


그림 8. Results of voltage output and force due to time as change in solutions

(4) Elastic Micropatterned Substrates을 이용한 방법 ^[13]

이 방법은 폴리머로 만든 microstructure에 neonatal 쥐의 심근세포가 focal adhesion으로 인해 나타내는 힘을 측정하는 방법이다. 우선 폴리머를 사용하여 microstructure를 만들고 그 위에 세포를 자라게 한다. 그러면 세포는 focal adhesion을 이루며 그 위에서 자라게 되는데 이때 수축력 때문에 microstructure들이 움직이게 된다. 이 움직임과 탄성계수를 가지고 수축력을 유추할 수 있다. 탄성력은 탄성계수 곱하기 변위이며 폴리머의 Young's modulus와 dimension을 알면 간단히 탄성계수를 구할 수 있다. 또한 현미경 관찰을 통해 변위는 측정할 수 있다. 그럼으로 이 두 가지의 값을 곱함으로써 원하는 힘을 구할 수 있다. 실험을 통해 구한 focal adhesion stress 값은 약 $5.5 \pm 2 \text{ nN/mm}^2$ 이다.

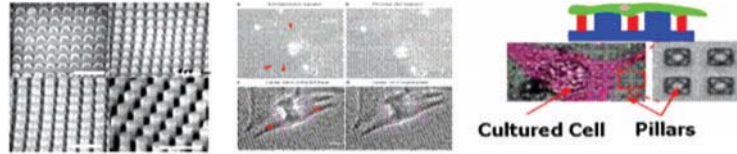


그림 9. Various elastic micropatterned substrates and cultured cells on the substrates.

(5) AFM를 이용한 방법^[14]

이 방법은 3A9 T cell과 protein으로 덮인 AFM tip과의 사이의 ligand-receptor 힘을 측정하는 경우이다. 3A9 T cell이 AFM tip에 붙게 하고 piezoelectric translator를 사용하여 200 pN의 힘을 cantilever에 가한다. 그러는 동안 레이저가 구부러진 cantilever에 반사되어 2-segment photodiode에 감지된다. 그러면 전압 신호로 정보를 읽어서 AFM tip의 변위차를 측정할 수 있다. 이를 이용하여 AFM tip을 위로 들어 올릴 때 걸리는 장력은 cantilever의 탄성계수와 변위를 곱해서 알 수 있다. 아래 그래프에서는 ligand-receptor를 활성화 시킨 경우와 차단한 경우에 대해서 실험을 한 결과 ligand-receptor가 활성화된 경우에 adhesion force가 컸음을 나타내고 있다.

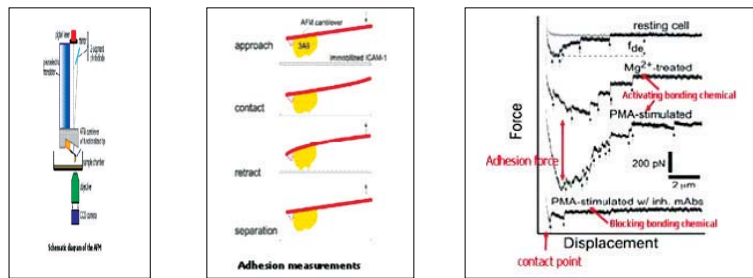


그림 10. (A) Schematic diagram of the AFM and (B) adhesion measurements. (C) Force and displacement graph due to activated and blocked bonding

4. 연구의 전망과 도전

앞서 언급했듯이 본 연구팀은 KIMM 미래기술부와 공동으로 세포의 물성측정과 그 응용에 대한 연구를 수행하고 있다. 이 연구는 병리생리학적 관점에서의 물성변화 연구를 위한 질병조직의 물성과 기계적 반응 연구 및 상호관계를 모델링하는 것으로 AFM, 공초점 현미경 등 기존의 광학장비와 microfluidic device를 동시에 사용하면서 측정 및 관찰 방법을 개선하고 살아있는 세포의 미세구조 변화, 생화학적 변화와 외부자극의 관계를 정립시키고자 한다. 즉 기존의 연구방법을 단편적으로 사용할 때 관찰하기 힘들었던 동적(動的)인 세포의 반응 및 물성을 통합하고 체계적인 방법을 사용하여 세포 및 조직의 기본적인 특성으로부터 병리생리학적 현상과의 관계를 이해하는데 중요한 기반을 다지고자 한다. 이 연구는 여러 가지 질병에 따른 세포 및 조직의 경직과 쇠퇴, 그에 따른 성질의 변화를 연구하여 생명 현상 모델링에 필요한 기반지식을 제공한다는 점에서 의미가 있다. 아울러 본 연구에서는 세포를 단순한 탄성을 가진 고무공에 비유하지 않고 장력조합구조물로 해석하여 기계적 힘이 세포와 조직의 구조와 역할에 미치는 영향, 더 크게 나아가서는 세포분화 및 질병에 미치는 영향에 대한 이해를 목표로 하고 있다. 이

연구를 바탕으로 궁극적으로는 효율적인 세포 물성치 측정 장비 고안 및 제작을 추진하고자 한다.

본 분야에 있어서 가장 큰 도전은 바로 분야의 특성이 multi-, inter-, trans- disciplinary하다는 것이다. 미국의 예를 들면, 병리생리학을 토대로 하는 의공학계의 연구는 주로 의사들이 주도하고 있으나 필요한 기술의 현재 수준과 미래에 대한 통찰이 부족하고, 또 참여하는 공학자들은 인체 생명 현상 및 역학생물학에 대한 통찰이 부족하다. 이와 더불어 주도권 경쟁까지 가미되어 어려움을 겪고 있다. 또한, 생체 간 혹은 세포 조직 안에서의 여러 수준에서의 기계적 상호작용에 대한 중요성이 과소평가되어 있어 문제의 해결이 지체되고 있다. 일례로 많은 학자들은 세포의 응력 해석을 위해 유한 요소 도구(Finite element tool)를 많이 쓰고 있는데 그러나 물성에 대한 지식의 미비로 선형모델을 그대로 사용하고 있는 실정이며 이는 이러한 물성 데이터가 단순히 현상을 보여주고 묘사하는 수준에 그치고 있다.

본 연구의 구체적 적용분야로 본 연구팀은 실시간 암진단 Probe를 계획하고 있다. 기존의 암진단은 암세포를 추출해서 단순히 조직·세포검사, 영상진단검사, 내시경검사, 암표지자검사, 핵의학검사 등 종합적으로 행하여지고 있는데 이는 각각 검사방법의 한계로 하나의 검사로 암을 확실히 진단하고 암의 진행사항을 결정할 수 없다. 또한 특히 많이 쓰이는 조직 세포검사는 실시간 진단이 어려워 오랜 시간동안 기다려야 하는 단점이 있고 수술과 병행하여 이용할 수 없는 점 등으로 암을 확실히 진단하기에는 부족한 면이 많이 있어 효과적인 실시간 암진단 방법의 개발이 요구되고 있다.

또 다른 응용분야로 본 연구팀이 연구하는 분야는 바로 세포 조작기에의 응용이다. 세포의 조작은 아주 미세한 힘의 섬세한 조작을 필요로 하나 현재는 완전히 시각적인 피드백과 조작자의 경험에 전적으로 의존하고 있다. 그러나 세포의 물성치를 알게 될 경우 이를 이용해 세포의 모델을 개발하고 이 모델로부터 조작자가 느낄 수 있도록 증폭된 실시간 force feedback 을 가해서 세포 조작의 수율을 획기적으로 향상시킬 수 있다.

4.1 기계공학에서의 기회

이미 널리 알려진 바와 같이 유럽 국가들과 미국에서는 의생물학 및 관련분야에 대한 지원이 이미 90년대 초반부터 활발하게 진행되고 있으며 최근 10년 안에 MIT, UC Berkeley 등의 기계공학과는 내부적으로 생물학, 의학, 기계공학의 융합을 성공적으로 이뤄내고 있다. 우리의 이웃인 일본에서도 기계공학분야에서 대규모의 의생물학을 접목하는 연구가 진행되고 있으며 한 예로 통상산업부 산하 Mechanical Engineering Laboratory에서는 7개의 핵심기계 분야중의 하나로 의생물학 분야를 지정 지원하고 있다. 본 분야는 어찌 보면 매우 모험적이고, 그 도전의 크기가 큰 만큼, 진정한 의미에서 기계공학의 영역을 획기적으로 확장할 수 있는 분야다.

세포의 물성연구 분야의 전반적인 연구의 그림에서 지금까지 기계공학이 소외되었던 이유는 이 분야가 중요하지 않기 때문이라기보다는 기계적인 해석 및 모델링기술이 가장 난해한 부분이었기 때문이다. 그러나 영상장비와 미소기계제작기술의 발달로 인해 세포단위에서의 힘과 변위에 대한 접근이 가능해졌으며 또한 세포 수준에서의 조작에 대한 여러 가지 자동화의 요구로 인해 기계공학에서 축적된 많은 지식과 방법론은 단순히 관찰과 현상보고에 그쳤던 현재의 한계를 극복하고 암 등의 이상 상태를 진단하고 올바른 방향으로 진행을 유도하고 더 나아가서 제어 할 수 있는 연구를 가능하게 할 것이다.

5. 결 론

일상생활에서 우리는 늘 힘과 그 반응을 느끼면서 살아가며 이는 육안으로 보거나 느끼기는 어렵지만 세포 수준에서도 동일하게 적용된다. 최근의 의료 영상장비 및 광학장비의 비약적인 발달과 세포단위의 조작이 가능한 마이크로 나노 단위의 기술개발로 인해 의생물학 연구는 단순히 현상을 관찰 하는 데서 벗어나 복잡해 보이는 현상을 기계적, 수학적 도구로 모델링하고 모사하는 방향으로 발전하고 있다. 또한 첨단과학기술시대에 이르러 국가경제성장의 견인차 역할을 할 BT, NT 분야의 집중적인 연구의 필요성이 강조되고 있는 만큼 공학 분야에서도 새로운 성장 동력 분야로의 진출이 요구되고 있으며 전통적인 공학과 의생물학과의 접목은 많은 가능성을 보여주고 있다. 생체와 기계공학의 접선에서 여러 핵심 분야의 학제간 융합을 통해 인체의 병을 진단·치료하는 데 필요한 문제를 해결하려는 노력이 매우 중요하다. 또한 본 연구를 바탕으로 tissue engineering, 초소형세포 조작기, 줄기 세포 분화 현상 규명 등 세계적으로 주목을 받는 분야로 진출할 수 있는 기반을 구축할 수 있다. 가까운 시일 내에 적용될 한 예로 세포와 생체 조직까지의 축적된 지식은 의료 시뮬레이션에 기반이 되는 각종 현상 및 인체 모델의 기반이 된다. 현재 의료 시뮬레이션 분야는 주로 생체의 거시적인 거동(bulk tissue)의 모델링에 그치고 있지만 시뮬레이션의 고품질화를 위한 연구를 위해서는 하위레벨의 물성치 연구가 필수적이다.

❁ 참고 문헌

- [1] www.nso.go.kr: 2004년 사망원인통계결과, 통계청
- [2] www-dep.iarc.fr: Cancer Incidence in Five Continents (CI5) VIII, IARC : International Agency of Research on Cancer (2005)
- [3] http://ncc.re.kr:9000/nciapps/user/basicinfo/each_info.jsp?grpcode=0AA0#4,국립암센터
- [4] M.J. Paszek, N. Zahir, K.R. Johnson, J.N. Lakins, G.I. Rozenberg, A. Gefen, C.A. Reinhart-King, S.S. Margulies, M. Dembo, D. Boettiger, D.A. Hammer, V.M. Weaver. Tensional homeostasis and the malignant phenotype, *Cancer Cell* 8(3): 241-254. (2005)
- [5] T. Yeung, P.C. Georges, L.A. Flanagan, B. Marg, M. Ortiz, M. Funaki, N. Zahir, W. Ming, V. Weaver, P.A. Janmey, Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion, *Cell Motility and the Cytoskeleton* 60(1):24-34 (2005)
- [6] D.E. Discher, P. Janmey, Y. Wang, Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate, *Science* 310(5751):1139-1143 (2005).
- [7] D.E. Ingber, Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation, *Differentiation* 70(9-10):547-560 (2002)
- [8] S. Huang, D.E. Ingber, Cell tension, matrix mechanics, and cancer development, *Cancer Cell*. Sep 8(3):175-176 (2005)
- [9] S. Suresh, J. Spatz, J.P. Mills, A. Micoulet, M Dao, C.T. Lim, M. Beil, T. Seufferlein, Connection between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria, *Acta*

- Biomaterialia 1:15–30 (2005)
- [10] J. van der Velden, L.J. Klein, M. van der Bijl, M.A.J.M. Huybregts, W. Stoker, J. Witkop, L. Eijnsman, C.A. Visser, F.C. Visser, G.J.M. Stienen, “Force production in mechanically isolated cardiac myocytes from human ventricular muscle tissue.” Cardiovascular Research 38 (2): 414–42 (1998).
- [11] S. Yin, X. Zhang, C. Zhan, J. Wu, J. Xu, J. Cheung, “Measuring single cardiac myocyte contractile force via moving a magnetic bead.” Biophys J 88(2): 1489–95 (2005).
- [12] G. Lin, R.E. Palmer, K.S. Pister, K. P. Roos, “Miniature heart cell force transducer system implemented in MEMS technology.” IEEE Trans Biomed Eng 48 (9): 996–1006 (2001).
- [13] N.Q. Balaban, U.S. Schwarz, D. Riveline, P. Goichberg, G. Tzur, I. Sabanay, D. Mahalu, S. Safran, A. Bershadsky, L. Addadi, B. Geiger, “Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates.” Nat Cell Biol 3(5): 466–72 (2001).
- [14] Y. Zhao, C.C. Lim, D.B. Sawyer, R.L. Liao, X. Zhang, “Cellular force measurements using single-spaced polymeric microstructures: isolating cells from base substrate.” Journal of Micromechanics and Microengineering 15(9): 1649–1656 (2005).



김 정

· 한국과학기술원 기계공학과 조교수
· 관심분야 : 바이오 로보틱스, 생체 공학
· E-mail : jungkim@kaist.ac.kr



신 현 정

· 한국과학기술원 기계공학과 조교수
· 관심분야 : 세포 및 조직역학
· E-mail : j_shin@kaist.ac.kr