

미세유체 기술을 활용한 혈관 모사

이 글에서는 미세유체 기술을 활용하여 혈관 내의 유동에 의하여 발생하는 전단응력이 혈관 내부의 다양한 세포의 기능 및 상호작용에 미치는 영향을 연구하는 기술에 대하여 소개하고자 한다.

도준상 포항공과대학교 시스템생명공학부/기계공학과, 조교수

e-mail : jsdoh@postech.ac.kr

심장에서 시작하여 우리 몸의 모든 부분에 걸쳐 분포되어 있는 혈관은 산소 및 영양분을 공급하고 이산화탄소 및 노폐물을 회수하는 등의 역할을 수행할 뿐만 아니라 호르몬의 전달을 통한 기관간의 상호작용을 매개하고 몸의 항상성을 유지하며 면역반응을 매개하는 등의 다양한 역할을 수행한다. 심혈관계의 이상으로 인한 질병이 선진국의 경우 가장 큰 사망원인이며, 또 다른 주요 사망원인인 암의 경우도 암 조직 내부로의 혈관 생성 및 혈관을 통한 암 세포의 전이가 질환의 심화에 주요한 원인이 되는 점 등을 고려할 때, 혈관 내부에서 일어나는 일을 정확히 이해하는 것이 다양한 질병의 진단 및 치료를 위한 전략을 수립하는 데 있어 중요한

일임이 분명하다.

살아있는 동물의 혈액 흐름 및 혈관 내에서의 염증반응 등을 관찰하고 분석하는 일은 상당히 오래 전부터 이루어졌으나, 혈관 및 혈액을 이루는 세포들이 혈관 내부의 유동장 및 복잡한 미세환경에 어떻게 반응하는가에 대한 연구는 살아있는 동물을 이용하여 하기에는 어려움이 있어 생체 내에서 세포를 분리하여 외부에서 배양하는 기술이 개발되고 나서야 가능하게 되었다. 미세가공 및 미세유체 기술은 이러한 연구에 있어서 생체 내에서의 복잡한 미세환경을 모사하는 것을 가능하게 해 주었으며 또한 실험의 수행 및 분석을 보다 용이하게 해 주어 새로운 가능성을 열어주고 있다. 여

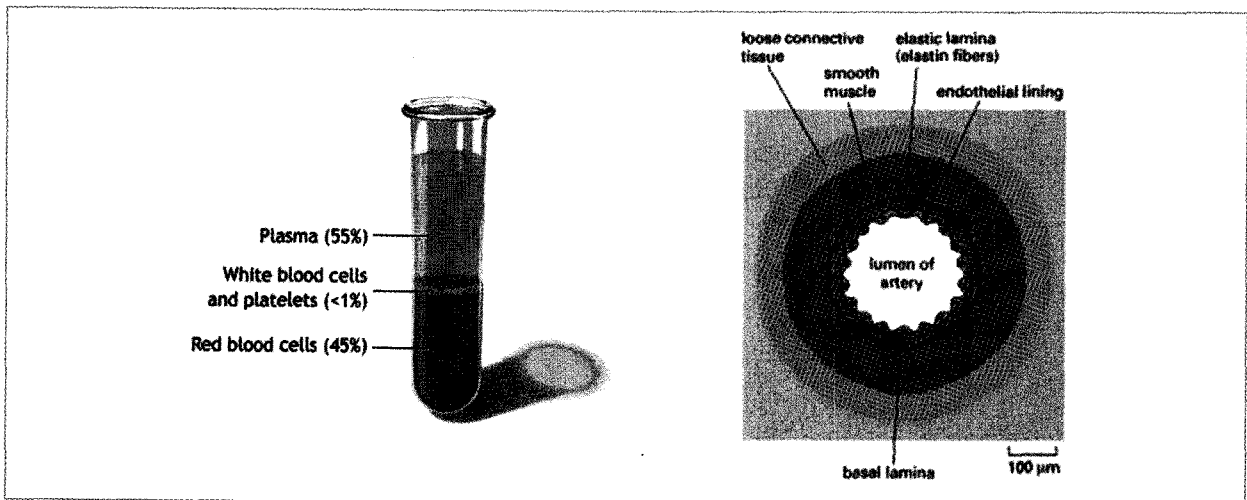


그림 1 혈액의 구성 성분 및 혈관의 구조

기서는 우선 혈관 및 혈액을 구성하는 요소들에 대해 간략히 살펴보고, 미세유체 기술이 각각의 요소들의 유동장하에서의 거동을 연구하는 데 어떻게 활용되고 있는가에 대해 간략히 알아보도록 하겠다.

혈액 및 혈관벽을 구성하는 요소

혈액을 채취하여 원심분리기로 돌리면 3개의 층으로 갈라진다. 가장 아래쪽의 적색 층은 밀도가 가장 낮은 적혈구로 구성되고, 그 위의 얇은 흰색 층은 백혈구와 혈소판으로 구성되며 위쪽의 옅은 황색의 액체는 혈장이다. 혈액의 주요성분인 적혈구는 온 몸에 산소를 전달하는 것이 주 임무이고, 혈소판은 혈액의 응고를 통하여 상처난 부위의 출혈을 막는 역할을, 백혈구는 병원균에 맞서 싸우는 역할을 각각 담당한다.

혈관의 가장 안쪽은 혈관 내피세포(endothelial cell)의 단일층으로 이루어져 있으며, 혈관 내피세포는 basal lamina라는 얇은 박막 위에 부착되어 있다. 그 바깥은 elastic lamina와 연근육(smooth muscle) 층으로 구성되며 혈관의 기계적 물성 및 수축/이완의 조절이 여기서 이루어진다.

혈관을 통하여 일어나는 다양한 일들은 혈관을 구성하는 요소들과 혈액을 구성하는 요소들, 그리고 혈액의 흐름으로 인하여 생기는 유동의 복잡한 상호작용에 의하여 조절된다. 이러한 복합적인 상호작용으로 구성되는 시스템을 이해하기 위한 방법 중 하나는 우리가 관심이 있는 현상에 핵심적인 역할을 하는 몇 가지 요소들을 뽑아내고 그것들간의 상호작용을 중심으로 전체 시스템을 재구성하는 환원주의적인 방법이 있다. 혈관 내의 모든 상황에서 유동은 중요한 역할을 하며, 많은 경우 혈류가 층류의 성격을 가지고 또 microcirculation을 구성하는 혈관은 5~100마이크로미터의 직경을 가지므로 미세유체 기반 기술이 이 분야의 연구에 충분히 적용될 수 있게 된다. 여기서는 혈관 내피세포가 상단에서 가해지는 유동장에 의한 전단응력에 의한 영향에 대해 어떤 식으로 반응하는가에 대한 연구와 혈액 내부의 면역세포가 유동장하에서 혈관 내피세포와 어떻게 상호작용을 하는가에 대한 연구에 대해 소개하도록 하겠다.

혈관 내피세포는 혈관의 기능뿐만 아니라 혈관의 생성/재생에 있어 핵심적인 역할을 수행한다. 혈관 내피세포의 상단에는 항상 혈류의 유동에 의한 전단응력이 가하여지며, 이러한 전단응력은 다양한 형태의 생화학적 신호로 전환되어 세포 내부의 유전자 발현을 조작하여 세포의 기능을 조절하기도 한다. 이와 같은 세포 외부에서 가해지는 힘이 생화학적 신호로 전환되어 세포 내부로 전파되는 것을 mechanotransduction이라고 한다. 혈관 내피세포의 유동에 의한 mechanotransduction 결과로 나타나는 대표적인 현상으로는 혈관 내피세포가 유동에 반응하여 유동 방향으로 정렬되고 유동 방향으로 움직이는 것 등을 들 수 있다. 혈관은 종류(동맥, 정맥, 모세혈관 등)에 따라 전단응력의 크기 및 유동의 특성이 다르며, 또한 심혈관계 질환이나 염증반응의 경우 혈류 유동의 변화가 수반하는 경우가 많다. 다양한 유동환경이 혈관 내의 생화학적 환경과 더불어서 혈관 내피세포의 기능이나 상태에 어떠한 영향을 미치는가는 아직 체계적으로 연구가 이루어지지 않은 부분이며, 미세유체 기술과 실시간 영상기술에 기반한 유동장 및 화학적 자극을 체계적으로 변화시키며 혈관 내피세포를 실시간 모니터링 할 수 있는 장치는 이 분야 연구에 강력한 도구가 될 수 있을 것이다.

면역세포는 혈관을 통하여 온 몸을 순찰하다, 혈관 벽에 인근 조직에 이상이 있다는 신호가 적혀 있으면 혈관을 빠져나와 조직으로 들어간다. 조직에 있는 세포들은 외부 병원균의 침입이나 암세포의 성장 등의 위기상황을 인지하면 다양한 염증성 화학물질을 분비하며 이러한 화학물질은 혈관 내피세포에 자극을 가하여 혈류상의 면역세포가 혈관 내피세포에 부착된 후 혈관을 빠져나올 수 있는 것을 가능하도록 한다. 면역세포가 혈관을 빠져나와 조직으로 이동하는 것은 염증반응의 중요한 시작점이다. 만성 염증반응은 만병의 근원으로 염증반응의 차단은 다양한 질병의 치료방법으로 주목을 받고 있으며, 암세포가 전이과정에서 혈관벽을 빠져나가는 과정 또한 유사한 기전을 가질 것으로 추정되어 이 과정을 제대로 이해하는 것은 다양한 질병의 치료에 있어 중요하게 여겨지고 있다.

면역세포가 혈관벽을 통과하여 혈관을 빠져나

가는 과정은 rolling - adhesion/migration - transendothelial migration 3단계로 이루어진다. 혈관 내피세포가 염증반응물질에 노출되면 면역세포가 부착될 수 있는 분자들을 상판으로 발현한다. 유동장 내의 면역세포는 혈관 내피세포에 때때로 부딪히는데, 염증반응물질에 감응하는 혈관 내피세포 위에 접촉할 경우 세포 표면의 분자간의 상호작용으로 약하게 부착되지만 혈류의 유동에 의한 강한 전단응력에 의하여 면역세포는 혈관 내피세포 위를 굴러가게 된다. 이러한 rolling은 분자간의 상호작용과 유동의 경쟁에 의한 물리적인 요소에 의하여 주로 결정되며, 이에 대한 이론적인 연구는 1990년대 후반/2000년대 초반 펜실베이니아 주립대의 Hammer 교수를 중심으로 이루어졌다.

혈관벽을 구르는 면역세포의 다수는 유동에 의하여 다시 탈착된다. 면역세포가 유동에 의한 전단응력을 극복하고 혈관벽에 단단히 부착되기 위하여는 추가적인 생화학적/기계적 신호가 필요하다. 최근에 알려진 바에 따르면 chemokine이라고 하는 화학적인 신호와 유동에 의한 전단응력이 더해질 경우 integrin이라는 세포간의 강한 접착에 있어 중요한 역할을 하는 분자가 활성화되면서 면역세포는 혈관 벽에 단단히 달라붙게 된다. 이후 면역세포는 혈관 내피세포 위를 이동하며 뚫고 들어갈 위치를 검색하다가 역시나 적절한 생화학적/기계적 신호가 조합이 이루어지면 혈관 내피세포를 뚫고 transendothelial migration을 한다. Transendothelial migration에 있어 중요한 역할을 하는 요소가 무엇인지는 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 역시 여러 가지 화학적인 신호와 유동에 의한 전단응력이

시공간적으로 적절히 조합되어야 성공적인 transendothelial migration이 일어나는 것으로 알려져 있다.

다양한 종류의 병원균의 침입에 따라 각기 다른 종류의 면역세포를 조직으로 동원하는 것이 필요하며, 잘못된 면역세포의 동원은 체내 병원균의 증식의 역제를 실패하게 되는 결과를 초래하거나 혹은 잘못된 면역반응의 유발을 통하여 또 다른 질병에 걸리게 되는 상황에 벌어지게 된다. 복잡한 생화학적/기계적 환경의 시공간적 제어와 이에 따른 면역세포와 혈관 내피세포의 상호작용을 실시간으로 모니터링 할 수 있는 기술이 최근 들어 개발되어 이 분야의 연구에 적용되고 있으며, 이러한 새로운 도구는 이 분야 지식 축적에 있어 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 또한 이렇게 개발된 미세유체 기반의 장치는 항염증제 개발을 위한 신약 스크리닝으로 활용 가능할 것으로 전망된다.

혈관 내부에서 일어나는 여러 가지 일은 건강한 삶을 위하여 정확하고 정밀하게 제어되어야만 한다. 혈관 내부의 세포들의 거동은 다양한 종류의 생화학적 신호와 더불어 혈액의 유동으로 인한 기계적인 신호의 시공간적 분포를 종합하여 결정된다. 이러한 복잡한 시스템을 이해하는 데 있어서 미세유체 기반의 장치는 몇 가지 핵심적인 요소의 상관관계를 체계적으로 연구할 수 있는 가능성을 제시해 줄 수 있으며, high-throughput 시스템으로의 통합은 이러한 초기 기초 과학 연구에 사용된 장치를 바로 신약 스크리닝으로 확장할 수 있다는 이점을 가지고 있다.

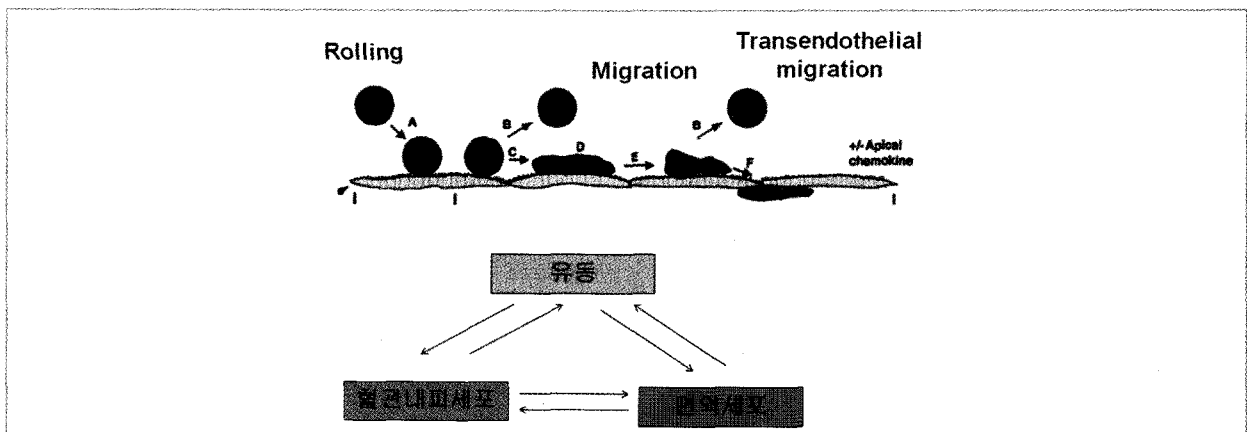


그림 2 유동장하에서의 혈관 내피세포와 면역세포의 상호작용