BT와 IT의 결합 - Microfluidics를 이용한 Cell chip과 맞춤 의학의 실현

홍익대학교
화학공학과
성종환

BT와 IT의 만남

흔히 현대의 과학발전 속도는 눈부실 정도로 빨라졌으며, 기존의 기술을 바탕으로 더욱 더 빠른 속도로 발전하고 있다고들 말한다. 과학자와 공학자들이 이룩한 여러가지 업적들 중에서도 지금 현대인들의 삶에 큰 역할을 끼치는 것들은 무엇일까. 동아일보의 디지털스토리에서 선정한 20세기 10대 발명품을 살펴보면, TV, 컴퓨터, 인터넷, 워크맨 등 IT와 관련된 제품이 주류를 이루고 있는 것을 알 수 있다 [1]. 이와 같은 발전의 기원을 더듬어 올라가 보자면, 19세기 중반에 이루어진 Faraday, Maxwell, Tesla와 같은 과학자들의 전자기학 분야의 업적에 기반을 두고 있다고 할 수 있다. 약 150년 전에 이루어진 이러한 과학적 발견을 바탕으로 현재 우리가 사용하는 노트북과 스마트폰과 같은 기기들이 나오게 된 것이다. 이렇게 20세기를 화려하게 장식한 IT분야지만 21세기에 들어서는 조금씩 한계를 보이고 있기도 하다. 그 일례로 마이크로칩의 용량이 18개월마다 두배씩 증가할 것이라고 예측했던 무어의 법칙도 물리적 한계등으로 인해 더 이상 맞지 않게 될 것이라고 예측되고 있다. 따라서 21세기에는 IT 이외의 새로운 분야가 인류의 발전을 이끌게 될 것이라고 예측되며, 이 중에 바이오테크놀로지, 즉 BT가 그 대표적인 분야로 꼽히고 있다. 실제로 1970, 80년대를 통해 개발된 유전자 재조합 의약품이나 농산물이 현재 생산되고 있으며, 인간의 삶의 질 향상에 직접적인 영향을 미치고 있다. BT의 기원을 생각해 보자면 1950년대 영국 캠브리지의 왓슨과 크릭이 DNA구조를 최초로 밝힌 일과, 초파리 (*Drosophila melanogaster*)나 꼬마선충 (*Caenorhabditis elegans*)을 이용한 유전학의 발전, 제한효소 (Restriction enzyme)의 발견과 PCR (Polymerase chain reaction)기법의 발명 등 20세기 중후반에 이루어진 기술들이 그 기반을 이루고 있는 것을 알 수 있으며, IT가 19세기의 발견들을 바탕으로 20세기에 눈부신 발전을 이룬 것처럼 BT 역시 21세기에 그 성과를 꽃피울 수 있지 않을까 예측해 본다.

현대 과학기술의 또 다른 트렌드 중 하나는 한가지 분야에만 국한되지 않고 여러 분야의 공동 연구가 이루어지고 있다는 점이다. 그렇기 때문에 BT

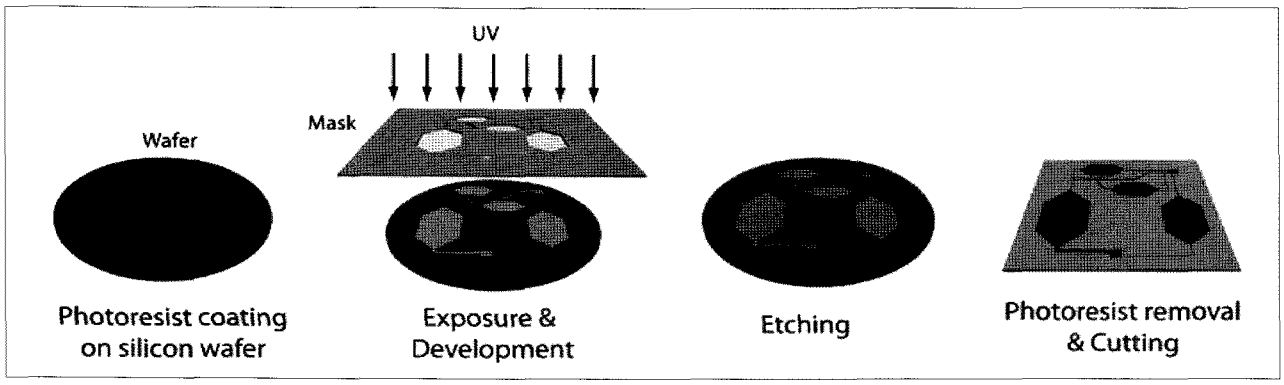

그림 1. Photolithography 공정.

의 경우 과거보다 한층 빠른 발전을 보일 것이라고 생각되어지며, 이런 관점에서 BT와 연계되어 가장 큰 성과를 보일 수 있는 분야를 꼽으라면, 단연 IT분야일 것이다. IT에서 유래한 기술을 BT에 응용하고 있는 대표적인 분야가 바로 바이오칩 (biochip)기술이라고 할 수 있다. 바이오칩의 시초라고 할 수 있는 DNA chip 또는 protein chip의 경우 이미 진단 분야에서 널리 응용이 되고 있으며, 이번 신기술 강좌에서는 비슷한 기반을 가지고 있지만 아직 연구 단계에 있는 기술이라고 할 수 있는 microfluidics와 cell chip에 대해서 소개하고자 한다.

Microfluidics와 cell chip

Microfluidics는 반도체기술에서 쓰이는 photolithography 기술을 이용하여 micrometer 단위의 미세유체 채널을 만든 후, microliter 또는 nanoliter 단위의 유체를 사용하는 기술이다 (그림 1). 이러한 마이크로 단위에서는 일상적으로 보게되는 유체의 흐름과 다른 특성들이 관찰되게 되는데, 그 대표적인 현상 중 하나는 유체역학에서 말하는 Reynolds수가 작아지기 때문에 층류 (Laminar flow)가 형성이 되고, 유체의 흐름을 미세하게 조정할 수 있다는 점이다. 이러한 현상을 이용해서 2001년에 Suichi Takayama와 George Whitesides는 바닥에 붙어 있는 한 개의 Capillary endothelial cell의 반면을 서로 다른 형광 염색약으로 표시하였다 (그림 2 (a), (b)) [2]. 또한 Ismagilov는 비슷한 방식으로 발생 중인 초파리 (Drosophila melanogaster) 배아의 앞쪽과 뒤쪽을 서로 다른 온도의 물에 접촉시킴으로써 인위적으로 서로 다른 속도로 발생이 진행되게 하여 배아의 발생 과정을 연구할 수 있다는 것을 보여주었다 (그림 2 (c), (d)) [3].

이렇듯 층류를 이루게 되는 microfluidics의 이점 중 하나는, 다이나믹한 인체 내부의 환경을 모방하기가 쉬워진다는 점을 들수 있다. 흔히 실험실에서 생명 현상이나 인체의 질병을 연구할때 세포배양 모델을 사용하게 되는데, 일반적으로 flask나 96-well plate와 같은 환경에서 배지를 넣어주고 세포를 배양하게 된다. 하지만 이런 경우 세포는 인체의 조직 내에서 존재할 때와 비교하면 현저하게 다른 환경에 노출된다. 예를 들자면, endothelial 세포 같은 경우, 혈액의 흐름에 의한 지속적인 shear stress에 노출되게 되는데 일반적인 세

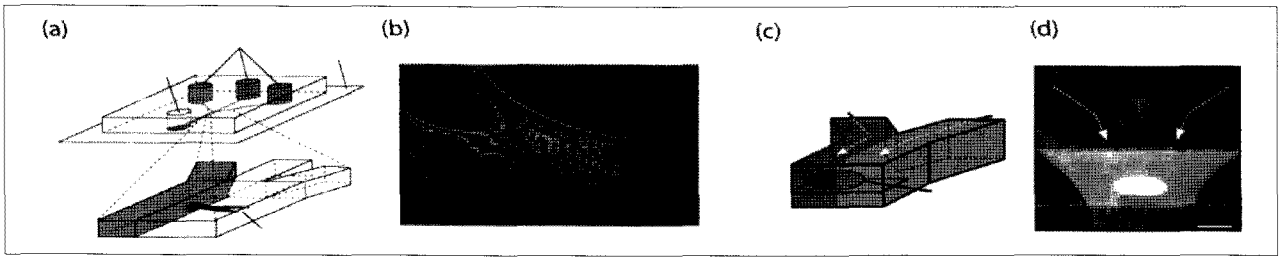

그림 2. Microfluidics와 cell chip의 응용 사례.

포배양 환경에서는 이를 재현하지 못한다. 또한 일반적인 세포배양의 경우 산소의 농도를 최대한 높이려고 하는 것이 보통이지만 실제 인체 조직내에서는 산소 농도의 구배가 생기며 그에 따라 세포의 활동과 성질이 달라진다는 점이 알려져 있다 [4]. Microfluidics 기술은 층류를 이용하여 유체의 흐름이나 유체에 들어있는 성분의 농도를 쉽게 조절할 수 있기 때문에, 정적인 환경을 제공하는 96-well plate에 비해 인체 내의 환경을 좀더 비슷하게 재현할 수 있게 되는 것이다. 이러한 기술의 대표적인 예는 MIT의 Griffith가 하고 있는 Liver microchip 연구를 들 수 있다 [5].

Human-on-a-chip과 맞춤의학 (personalized medicine)

이런 방식으로 마이크로 스케일에서 인체의 다이나믹한 환경을 재현하는 것이 가능한 반면에, 좀 더 큰 스케일에서 인체 환경을 모방하는 일도 가능하다. Human-on-a-chip이라고 불리우는 이 기술은, microfluidics를 이용해서 인체의 여러 장기를 순환하는 혈액의 흐름을 재현하며, 각 혈액을 모방한 채널들은 여러 장기를 모방한 마이크로 챔버와 연결이 된다. 각 마이크로 챔버들은 서로 해당하는 장기에서 유래한 세포가 배양되게 된다. 예를 들자면 간 챔버에는 간에서 유래한 세포를 배양하고, 폐 챔버에는 폐 세포를 배양하는 방식인 것이다 (그림 3). 이렇게 인체를 모방한 cell chip의 이점은 무엇일까? 우선 첫번째로 여러 장기들의 상호 작용을 재현할 수 있다는 점이다. 간단한 예를 들자면, 약이 인체에 투여되면 우선 간을 거치면서 대사/분해 작용을 거치고 그 후에 혈액 순환에 의해 온 몸에 퍼지게 되는데, 간에서의 대사작용에 의해 약 성분이 바뀌거나 농도가 변화하는 경우가 많다. 96-well plate에서 실험을 하게 될 경우 약성분의 타겟이 되는 세포만을 배양하기 때문에 이런 대사작용을 무시하게 되는 반면, human-on-a-chip의 경우에 간에서의 대사 작용에 의한 약물의 변화를 재현할 수 있다 [6,7]. 두번째로는, 앞서 얘기한 microfluidics의 이점으로 인체 조직내의 환경을 좀 더 유사하게 재현할 수 있다는 점이다. 실험실 환경에서 배양되는 세포와 인체 조직내의 환경과 다른 한 가지 점은 실험실에서는 일반적으로 2차원으로 세포가 배양되는 반면에, 조직 내에서는 3차원 구조를 이루면서 세포가 자란다는 사실이다. 이러한 관점에서 human-on-a-chip상에서 3차원 구조를 가진 하이드로젤 세포배양도 성공적으로 시도되었다 [7,8]. 세번째 이점으로는, 복잡한 인체 내에서의 작용을 좀 더 단순화시킴으로써, 수학적 모델과 연계해서 정량적인 분석이 가능하다는 점이다 [8]. Pharmacokinetic 모델링이라고 불리우는 이 기법은 인체를 여러 장기 (또는 reactor)의 집합으로 생각하고, 혈액 순환에 의해 연결이 되어있다고 가정한다. 각각의 장기들은 혈액 순환과 각 장기 내의 반응에 기초한 물질 수지식 (mass balance equation)으로 표현이 되고, 이를 풀게 되면 혈액 내에서의 약물의 농도 변화를 예측할 수 있게 된다 (그림 4). 하지만 실제로는, 인체 내에서의 작용은 알려지지 않은 부분이 많기 때문에 정확한 모델을 세우는데 어려움이 있고, 모델링을 하더라도 그 결과를 인체에서의 실험 결과와 비교하기가 쉽

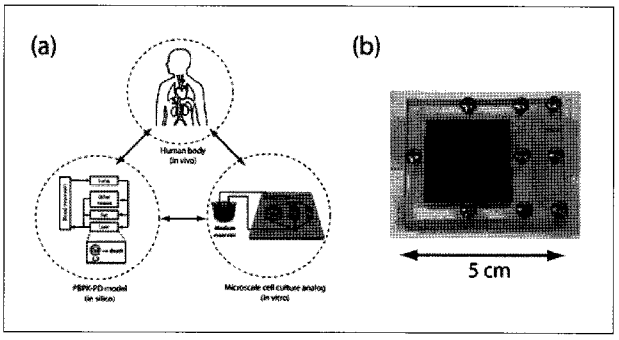

그림 3. Human-on-a-chip.

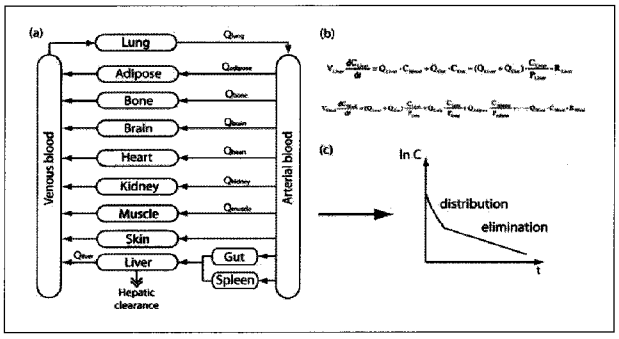

그림 4. Pharmacokinetic modeling.

지 않다. Human-on-a-chip기술을 이용할 경우, 칩에 정확히 대응되는 수학적 모델을 세울 수가 있고, 모델링에서 얻어진 결과를 실제 실험 결과와 대비해서 약물의 작용 메카니즘에 대한 연구를 쉽게 할 수 있게 된다 [8]. 마지막으로 필자는 human-on-a-chip기술을 이용하여 근래 화두가 되고 있는 맞춤의학 (personalized medicine)을 실현하는데 도움이 될 수 있지 않을까 생각한다. 19세기 이제마가 창시한 사상의학에서도 알 수 있듯이, 동양의학에서는 개인의 체질에 따라 진단과 처방을 다르게 할 수 있다는 것이 널리 알려진 반면에, 서양의학에서는 최근에 이르러서야 맞춤의학이라든지 pharmacogenomics와 같은 개념이 새롭게 관심을 끌고 있다 [9]. 서양의학에서 말하는 personalized medicine에서는 최근까지는 환자의 유전자 정보를 검사해서 genotype에 기반한 처방이 위주가 되었지만, 점점 genotype뿐만 아니라 phenotype까지도 고려해야 한다고 생각되어지고 있는데, 외유전학 (epigenetics)도 이런 개념과 연결된다고 할 수 있다. 이런 면에서 human-on-a-chip은 환자의 phenotype을 알아보는 장치로 응용될 수 있을 것으로 생각된다. 예를 들어, 암환자의 경우 암조직의 성질과 환자의 체질에 따라 효과를 볼 수 있는 항암치료제의 성분과 배합이 달라질 수 있는데, 직접 항암치료를 하기 전에 이를 알아내기 쉽지 않다. 이런 경우 암수술후 절제된 환자의 암조직을 human-on-a-chip에서 배양하면서 여러 치료제의 성분과 배합을 테스트해볼 수 있으며, 가장 효과가 좋고 부작용이 적은 처방을 우선적으로 환자에게 투여할 수 있게 된다 (그림 5). 이런 경우 환자에게 직접적으로 테스트해야하는 시간과 비용의 낭비를 막을 수 있게 된다.

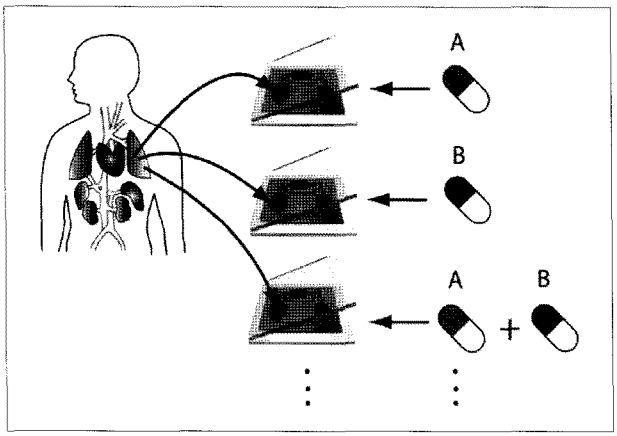

그림 5. Human-on-a-chip을 이용한 맞춤의학.

Microfluidics나 cell chip기술은 현재 활발한 연구가 이루어지고 있는 분야이지만, 이미 상용화 되고 있는 DNA칩이나 protein칩에 비해 작은 양의 움직이는 유체를 다루는 기술이다 보니 넘어야 할 기술적 어려움이 남아있는 것이 사실이다. 하지만 이미 많은 발전을 이룬 IT분야의 기술과, 근래의 생물공학분야의 발전에 힘입어 빠른 발전을 보이고 있으며, BT와 IT의 결합, 또한 서양의학과 동양의학의 융합이라는 측면에서 앞으로 무한한 잠재적 가능성을 가지고 있는 분야라고 생각된다. IT강국으로 자리잡은 우리나라에서 BT와의 융합을 통해 21세기의 신분야를 개척할 수 있길 기대해 본다.

참고문헌

[1] http://news.donga.com/Series/List_70020000000037/3/70020000000037/19991222/7494613/1.

[2] Takayama S, Otsuni E., LeDuc P., Naruse K., Ingber D. E., Whitesides G. M., Nature, 411, 1016.

[3] Lucchetta E. M., Lee J. H., Fu L. A., Patel N. H., Ismagilov R. F., Nature, 434, 1134-1138.

[4] Allen J. W., Khetani S. R., Bhatia S. N., Toxicological Sciences, 84, 110~119.

[5] Sivaraman A., Leach J. K., Townsend S., Lida T., Hogan B. J., Stolz D. B., Fry R., Samson L. D., Tannenbaum S. R., Griffith L. G., Current Drug Metabolism, 6, 569-591.

[6] Viravaidya K., Sin A, Shuler M. L., Biotechnology Progress, 20, 316-323.

[7] Sung J. H., Shuler M. L., Lab on a chip, 9, 1385-1394.

[8] Sung J. H., Kam C., Shuler M. L., Lab on a chip, 10, 446-455.

[9] Deeken J. F., Figg W. D., Bates S. E., Sparreboom A., Anti-cancer Drugs, 18, 111-126.