



신 현 정 | KAIST 기계공학과, 부교수 | e-mail : jshin@kaist.ac.kr

이 글에서는 세포의 생리 및 대사에 미치는 물리적 환경과 기계적 자극의 역할과 그 기작에 대해 연구하는 메케노바이올로지(Mechanobiology)라는 새로운 융합학문 분야를 소개하고자 한다.

인간은 일상생활에서 다양한 종류의 물리적 자극과 기계적인 힘에 노출되어 있고 신체 내 조직들은 다양한 물리적 힘에 의해 생리가 조절된다. 예를 들면 뼈 조직의 경우 그 형태, 밀도, 강도 등은 중력을 비롯하여 생활에서 노출되는 다양한 기계적인 힘의 변화에 따라 적절히 반응하여 성장 및 분화 하는 것으로 알려져 있다. 한 가지 예로 우리의 몸은 항상 중력에 노출되어 있고 몸의 부위에 따라 각기 다른 정도의 체중의 영향을 받게 된다. 일상생활에서 발이나 무릎에 비해 두개골의 경우 상대적으로 낮은 압력을 받기 때문에 오랜 시간의 침상생활은 발이나 무릎 등에 인가되는 체중의 영향을 비정상적으로 저하시켜 현저한 뼈의 질량 감소를 야기시키게 된다 (A.G. Robling et al., Annu. Rev. Biomed. Eng., 2006, 8:455-98). 근육도 비슷한 경향을 보여서 깎스를 하고 있거나 오랜 기간 동안 침상생활을 하면 현저하게 근육량이 줄게 되는 것을 경험할 수 있다. 무중력 상태에 오랜 기간 노출되는 우주인들의 경우 근육과 뼈의 질량이 현저하게 줄어드는 것도 한 예라고 할 수 있겠다. 또한 혈관조직의 경우도 혈압과 전단응력 등의 변화에 반응하여 조직의 물리적, 생리적 특성을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이 같은 조직의 리모델링 및 항상성 유지 과정은 조직을 이루고 있는 세포가 외부에서 가해지는 다양한 물리적인 힘에 반응하여 유전자 발현(gene expression), 단백질 합성(protein synthesis) 및 분비(secretion), 세포사멸(apoptosis) 및

분열(cell division), 분화(differentiation) 등 세포의 기능을 조절하여 이루어진다. 세포의 대사 및 기능조절은 여러 성장인자(growth factor), 사이토카인(cytokines), 호르몬(hormone) 등 수용성인자(soluble factor)들 외에도 전단응력, 압축력, 전자기력 등의 물리적 자극과 세포와 세포외기질(ECM: extracellular matrix) 또는 세포와 세포 사이의 접점에서 외부로부터 인가되는 힘 등에 의해 조절된다(그림 2). 기존에는 세포의 생리 및 병리에 대한 연구가 대부분 생화학적 요인들에 의존한 실험 및 해석방법에 의존해 왔으나 지난 20여 년간 융합과학의 발달과 더불어 새로운 시각과 관점에서의 접근이 이루어지면서 세포의 생리활동에 미치는 물리적 자극 및 기계적 힘의 중요성에 대한 활발한 연구가 보고되고 있다.

예를 들면, 외부로부터 세포에 비정상적인 힘이나 자극이 가해지는 경우 세포의 기능 및 세포 주변을 둘러싸고 있는 세포외기질의 구조 및 조성에 변화가 생겨 조직에 질병상태를 야기할 수 있는 연구결과가 보고된 바 있다. 골다공증(osteoporosis), 퇴행성관절염(osteoarthritis), 죽상동맥경화(atherosclerosis), 다양한 조직의 경화를 일으키는 섬유화(fibrosis), 심장마비(heart failure), 및 암화(tumorization) 등 다양한 질병은 특히 기계적인 힘에 민감한 뼈세포(osteoblast), 연골세포(chondrocyte), 혈관내피세포(endothelial cell), 섬유아세포(fibroblast), 심근세포(cardiac muscle cell) 및 표

피세포(epithelial cell)에 일어나는 질병으로 유전적 변이 및 화학적 요인으로 인한 발병 외에도 세포에 가해지는 다양한 물리적 자극의 비정상적 변화와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. (Ingber E, *Annals of Medicine*, 2003, 35, 1-14)

메케노바이올로지는 생명과학과 공학의 접점에 있는 융합학문으로 세포나 조직의 발생, 발달 및 여러 생리적 반응에 물리적 힘이 미치는 영향과 역학적 전이(mechanotransduction) 메커니즘에 대해 연구하는 학문이다. 융합과학의 발전과 더불어 생명현상에 대한 연구에 물리, 공학 등 다양한 분야에서의 새로운 시각과 관점에서의 연구가 이루어지면서 최근 많은 연구자들이 질병 발현에 대해 유전적인 요인 외에 이러한 물리적인 힘에 의한 세포 기능의 조절에 대한 연구에 많은 관심을 갖고 있다. 하지만 이러한 힘과 자극을 세포가 어떻게 수용하고 반응하는지에 대한 해답은 아직 많은 연구가 필요한 실정이다. 이 글에서는 생체역학의 한 분야로서 의학 및 의공학에서 새로운 관점으로 그 중요성이 더해가는 메케노바이올로지의 배경에 대해 소개하고 최근 진행되고 있는 연구 동향과 응용 사례에 대해 간단히 소개하고자 한다.

메케노바이올로지의 배경 및 연구 동향

생체역학(biomechanics)은 역학적 원리와 법칙을 이용하여 생체의 조직과 세포의 및 생존원리 등에 적용하여 생체의 기능을 연구하는 융합학문이다. 크게는 생체의 물리적 역학적 특성을 연구하는 기초연구분야와 이러한 역학적 특성을 기반하여 공학적으로 활용하는 응용분야로 나눌 수 있다. 역사적으로는 기원전 Aristotle(384-322 BC)이 "Treatise on the movement of animals"라는 책을 통해 생체역학이라는 개념을 처음 소개했으며 르네상스 시대의 Leonardo da Vinci (1452-1519)가 인체의 구조를 역학적으로 해석하면서 생체역

학의 창시자라는 이름을 갖게 되었다. 19세기 후반 독일의 외과의사인 Julius Wolff(1836-1902)가 울프의 법칙(Wolff's law: Every change in the form and function of bone or of their functions alone is followed by certain definitive changes in their internal architecture and equally definitive secondary alterations in their external conformation in accordance with mathematical laws)을 발표하면서 본격적인 외부의 물리적 힘과 생체의 상관관계의 중요성에 대해 발표하였고, 마침내 1970년대 초반부터 본격적으로 근골격계나 심장혈관계의 모델링 및 스포츠 역학 등 관련 연구를 통해 독립적인 학문적 분야로서 자리를 잡았다.

그 중 세포역학(Cell mechanics)은 세포수준에서 세포의 운동성 및 기계적 성질 그리고 세포와 기계적 환경과의 상호관계 등을 다루는 학문으로 다양한 광학기술과 미세공정기술의 발달과 더불어 최근 20여 년 사이 학계에서 큰 관심을 얻게 되었다. 세포역학연구는 다음과 같이 크게 네 분야로 구분될 수 있다. 첫째, 세포 단위의 탄성 및 점탄성과 같은 기계적 성질을 연구하는 분야; 둘째, 세포를 구성하는 세포 내 구성 요소들(세포골격구조(cytoskeletons), 세포막, 핵 등)의 기계적 성질을 연구하는 분야; 셋째, 기계적 자극(인장력, 압축력, 전단응력, 진동, 열, 초음파 등)에 대한 세포의 반응과 기작을 연구하는 분야; 넷째, 물리화학적 복합 환경(표면의 강성, 패턴, 세포외기질(ECM)단백질의 종류, 분포, 농도 등)에 대한 세포의 반응과 기작을 연구하는 분야 등이다. 이 중 아래 두 분야를 묶어 세포 메케노바이올로지(cellular mechanobiology)라는 분야로 구분될 수 있는데 메케노바이올로지는 생명과학과 공학의 접점에 있는 융합학문의 하나로 세포나 조직에 물리적 힘이 미치는 영향과 자극 전달 및 반응 기작에 대해 역학적 기반 위에 다양한 분자 세포 생물학적 연구 방법 및 해석법을 적용한 학문이다. 좀 더 구체적으로는 기본적인 역학적 동기와 지식을 바탕으로 생체 내

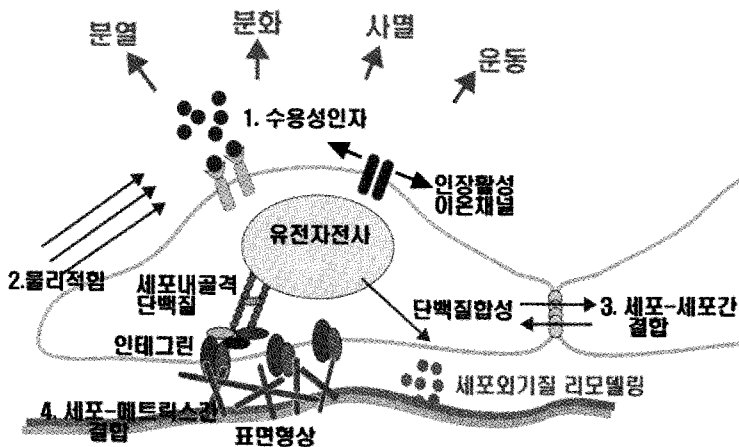


그림 1 세포에 인가되는 다양한 자극

세포나 조직의 생리학적 특성이나 질병 발현 및 치유 과정 등을 생물학적 관점과 방법으로 연구해 가는 분야이다.

Cellular mechanobiology의 중심이 되는 테마는 세포에 물리적 자극이나 기계적 힘이 가해졌을 때 세포가 어떻게 반응하느냐 하는 것이다. 자극과 세포 사이의 상호 반응에 대한 현상적인 보고뿐만 아니라 이를 조절하는 역학적 전이(Mechanotransduction) 메커니즘의 규명이 중요하다. 외부로부터 인가되는 힘은 세포 종류와 자극의 종류에 따라, 인장에 의해 활성화 되는 이온 채널(stretch activated ion channel), 세포막 함입구조인 caveolae, 다양한 종류의 세포-세포/세포-Matrix 간 부착단백질, 성장인자수용체, 등 다양한 종류의 수용기작에 의해 감지되고 역학적 전이를 통해 세포내부에 생화학적 신호로 전달된다(그림 1). 그 중 가장 널리 알려진 역학자극 수용체는 인테그린(integrin) 단백질로 세포를 세포외기질(ECM)에 연결시켜주는 부착단백질(adhesion protein) 중 하나이다. 인테그린은 이러한 부착기능 외에도 부착면에 인가되는 인장이나 표면의 강성(stiffness), 거칠기(roughness), 및 표면형상(topological patterns)을 감지하여 세포 내부로 전달하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 외부자극의 종류

와 세기에 따라 반응하는 인테그린의 종류, 발현 정도, 그리고 리간드에 대한 친화성(ligand affinity) 등을 조절하여 각기 다른 신호를 세포내부로 전달하는 매개체 역할을 하게 된다(그림 1). 흥미로운 것은 외부의 조건이 동일한 경우라도 세포자체의 물리적 특성에 따라 자극을 감지하여 반응하는 양상이 다르게 되는데 이는 세포가 세포 내 골격단백질(cytoskeleton)에 의해 조절되는 세포 내부의 사전응력(prestress)과 세포자체의 점탄성(viscoelasticity) 정도에 따라 세포가 외부의 힘에 반응하는 정도와 특성이 달라지게 되기 때문이다. 이에 따라 세포의 물리적 성질에 영향을 미치는 질병이나 분화상태 등에 따라 세포의 물리적 특성이 달라진 경우 세포의 자극 수용 정도와 반응이 달라지게 되는 것이다.

뼈세포, 연골세포, 혈관내피세포, 근세포, 피부세포 및 표피세포 등 우리 몸의 대부분의 세포는 세포와 세포 주변 조직의 기능적, 구조적 특성에 따라 다양한 물리적 자극과 기계적 힘에 노출되어 있으며 자극의 세기나 변화 정도 등에 따라 민감하게 반응한다. 한 예로 진피 내 섬유아세포(fibroblast)는 인장, 압축력, 전단력 등에 노출되어 있고 힘줄(tendon)과 인대(ligament)에 존재하는 섬유아세포는 특히 인장에 민감하게 반응하여 주변 결합조직(connective tissue)을 이루고 있는 세포외기질(ECM)의 재생과 리모델링에 필요한 구성 단백질(collagen types I, III, elastin, laminin, proteoglycans and glycosaminoglycans(GAGs) 등)을 비롯한 여러 성장인자와 효소들을 합성 및 분비한다.

건강한 세포의 경우 이러한 자극과의 상호작용을 통해 세포의 기능을 조절하고 항상성을 유지하게 되며 비정상적으로 인가되는 외부로부터의 힘은 세포막 수용체에 전달되어 세포 내부의 신호체계에 영향을 주어 세포의 여러 가지 표현형의 변이(phenotypic variation)를

약기시킴으로써 세포의 생리학적, 병리학적 기능을 조절하게 되고 경우에 따라 질병의 직간접적인 원인이 되기도 한다. 예를 들면 앞서 언급한 죽상동맥경화나 압 등 매우 흔한 질병의 원인이 주변의 물리적 환경 및 자극과 밀접한 관계가 있음이 밝혀진 바 있고 수많은 다른 질병도 그 발생과 진행 그리고 치유과정에 주변환경의 기계적인 자극이 중요한 역할을 하는 것에 대한 연구가 발표되면서 학계에 기계적인 힘과 세포 및 조직의 반응에 대한 관심이 크게 증가하였다. 따라서 기계적인 환경과 세포의 상호작용을 이해하고 역학적 전이(mechanotransduction) 기전에 대한 이해를 통해 물리적 환경에 의해 민감하게 반응하는 다양한 질병의 원인 규명에 기여하고 이에 기반한 질병 완화 및 치료 방법의 개발에 적용할 수 있어 그 중요성이 더 부각된다.

메케노바이올로지의 조직공학에의 응용

이미 의학계에서는 물리적 힘의 원리를 이용한 역학적 치료방법(mechanical therapies)의 효용성에 대해 임상치료를 통해 증명한 바 있다. 예를 들면 확장이 가능한 스텐트(stent)로 관상동맥의 협색을 방지하는 기술을 하고, 미숙아의 폐 발달을 돕기 위해 표면장력제어 원리에 기반한 폐표면활성제(pulmonary surfactant)를 사용하고 있으며, 급성 폐 손상 환자의 경우 기계호흡 장치의 일회환기량을 조절함으로써 폐의 기능의 회복을 돕고, 다양한 물리적 자극기를 이용한 연골과 뼈, 피부의 재생을 활성화시키는 등이 그 예이다. 특히 역학적 원리에 기반한 조직의 재생 촉진 및 제어 기술의 개발은 치료기기의 개발뿐만 아니라 인공조직 및 장기개발 등에 유용하게 사용될 수 있다.

최근에는 세포 수준의 메케노바이올로지 관점의 연구가 혈관, 심장, 및 뼈 재생 및 치료 분야에 다양하게 응용되고 있다. 특히 조직공학의 관점에서 인공조직을 만들고 조직재생을 활성화시키는 데 다양한 물리적 자

극과 기계적 힘을 적용하여 좀더 효과적이고 경제적인 치료 및 증상완화 방법을 제안하고 있다. 예를 들면 줄기세포를 이용한 세포치료의 경우도 기존에 줄기세포를 심장과 같은 손상조직에 직접 주입하여 인체 내에서 자연스러운 분화를 유도했던 것에 반해 최근에는 줄기세포의 분화 및 적절한 기능회복에 주변조직의 생화학적 배합뿐만 아니라 물리적 성질이 중요하다는 연구결과를 바탕으로 줄기세포 주입 시 재생하고자 하는 조직과 유사한 물리적 특성을 갖는 지지체(scaffold)를 활용하여 분화 및 재생효율을 높이고 있다. 골격근의 경우 체외에서 scaffold와 세포를 인장력, 압력, 전단력, 전자기력 등 다양한 물리적 자극을 인가할 수 있는 바이오리액터(bioreactor)에 함께 넣어 짧은 시간에 효율적으로 기능을 갖춘 조직을 배양한 후 손상된 조직에 이식하는 기술도 사용되고 있다. 혈관이식을 위한 혈관배양의 경우도 in vitro에서 연근육세포(smooth muscle cell)와 혈관내피세포(endothelial cell)를 콜라겐(collagen) 젤 안에 넣고 생체 내 조건과 유사한 유동조건에서 배양하여 혈관의 구조적 기능적 특성이 효율적으로 갖춰지도록 유도하여 활용하고 있다. 인체 내에서 손상되면 재생이 거의 불가능한 것으로 알려진 연골의 경우 연골 내 윤활유 역할을 하는 히알루론산(hyaluronic acid)을 직접 손상된 연골에 주입하여 마찰과 압력에 의한 마모를 완화시키는 단순한 완화 치료에 이어 최근에는 인공적으로 연골세포를 히알루론산이 포함된 히드로겔(hydrogel)에 넣고 생체 내와 유사한 압력을 인가하여 연골조직을 만들어 이식하는 치료 방법이 연구되고 있다.

조직공학에서 무엇보다 중요한 것은 이식된 조직 혹은 재생하고자 하는 조직이 역학적, 물리적 기능을 회복할 수 있느냐 하는 것이다. 이를 위해 최근 다양한 생체 적합한 자극들을 활용한 바이오리액터의 개발과 이를 이용한 조직의 재생이 다방면으로 시도되고 있다. 또한 이와 더불어 in vitro 환경의 세포 수준에서 물리적

자극이나 기계적 힘과 다양한 세포 사이의 상호작용에 대한 기초 연구가 활발히 진행되고 있다. 일반적으로 연구하고자 하는 세포가 in vivo 상황에서 노출된 자극환경을 모사하여 섬유아세포의 경우에는 피부, 힘줄, 심장, 인대, 폐 등 해당 조직의 특성에 따라 주기적 인장자극(cyclic tensile stress)을 다양한 조건에서(3-24%, 0.5-1Hz, 6-48hr) 연구하여 세포의 분열, ECM 단백질의 합성 및 분비 등에 대해 중점적으로 연구하여 시간과 자극세기에 따른 세포반응을 조직재생에 활용하기 위한 기초연구로 제시하였다. 연골세포, 혈관세포, 그리고 근육세포의 경우도 다양한 조건의 인장자극이나 정수압(hydrostatic pressure) 등의 자극을 가해 조직재생관련 인자와 TGF- β 1과 같은 성장인자 발현 및 합성에 대해 많은 연구들이 진행되고 있다.(Wang and Thampatty, Biomechan Model Mechanobiol, 2006, 5:1-16)

2006년 Engler 등은 줄기세포가 인장자극이나 정수압과 같은 자극 외에 표면의 강성이나 지지체의 구조적 물리적 특성에 따라 분화 효율의 향상 및 계통이 결정됨을 보고하여 조직공학계에 큰 관심을 받고 있는데, 특히 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)가 배양용기 표면의 기질 탄성(elasticity)과 같은 역학적 배양 조건의 차이에 의해 분화의 계통 결정이 영향을 받을 수 있다는 연구결과(Engler et al., Cell, 2006, 126:677-689)는 세포주변의 물리적 환경을 조절을 통해 줄기세포 분화를 촉진하여 세포치료나 조직공학에 응용할 수 있는 근거를 제시해 주고 있다. 줄기세포는 제1형 당뇨병, 심근손상, 척수손상에 의한 하반신 마비 등 현재로서는 해당 질병의 완치를 위해 조직 재생이 필수적인 난치병에 대한 세포치료제로서 활용이 가능하다. 따라서 효과적인 활용을 위한 줄기세포의 분리, 정제 및 특성을 규명하여 환자에 거부 반응 없이 줄기세포를 이식하기 위한 면역적합성 줄기세포 생산, 분화 유도 및 분



그림 2 다양한 기계적 힘을 인가하는 실험 모식도(인장, 유체전단응력, 바닥 면패턴)

화 효율 향상 기술 등에 다양한 물리적 자극과 기계적 힘에 기반한 바이오파크터의 활용을 위한 다양한 연구가 진행되고 있다. 하지만 기존의 세포배양 방법으로는 줄기세포의 제어와 분화의 최적화 조건을 찾는 데 많은 시간과 노력이 소요되어 최근 들어 MEMS 기술을 이용한 생체적합 조건의 세포배양 연구를 통해 여러 조건의 실험을 하나의 마이크로 칩 위에서 효율적이고 안정적으로 수행할 수 있게 되었다(이종민 정봉근, 2010, 50(11): 35-38). 이러한 마이크로 칩의 활용으로 적은 양의 미디어와 세포로 물리적 자극과 다양한 조건의 생화학적 자극의 농도구배(concentration gradient)를 이용하여 조직공학에의 응용을 위한 최적의 복합자극 조건을 찾는 연구도 진행되고 있다.

이렇듯 인체의 역학적 환경과 물리적 자극이 관상동맥질환, 암의 전이 등 수많은 질병의 발병 및 유지 과정에 중요한 역할을 함이 인식됨에 따라, 기계적인 환경과 세포의 상호작용을 이해하고 역학적 전이(mechanotransduction) 기전에 대한 연구의 중요성이 대두되고 있다. 특히 세포치료제나 인공조직개발에 핵심이 되는 줄기세포의 경우 생체역학적 반응성에 대한 규명은 조직재생 및 기능회복의 성공효율을 높일 수 있는 핵심이 될 것이다. 메케노바이올로지는 세포나 조직의 발생, 발달 및 생리적 반응에 물리적 힘이 미치는 영향과 자극 전달 및 반응 기작에 대해 연구하는 융합학문으로 역학적 요인들에 기인한 다양한 질병의 원인 규명에 기여하고 질병 완화 및 치료 방법의 개발에 적용할 수 있어 의학계에서도 큰 관심과 기대를 갖은 유망한 연구 분야로 자리매김하고 있다.