

식품 소재 개발을 위한 초소형 인공 장기 플랫폼

Microscale Organ-on-a-chip and Body-on-a-chip for Food Material Screening

성종환

Jong Hwan Sung

홍익대학교 화학공학과

Department of Chemical Engineering, Hongik University

I. 서론

기능성 식품은 일반적으로 사람의 건강에 유효하게 작용하도록 설계가 되어 건강의 유지, 증진, 질병의 방지 등을 목적으로 하는 식품을 말한다. 최근 경제성장 과 평균 수명의 연장으로 건강과 웰빙에 대한 관심이 커지면서 건강 기능성 식품에 대한 수요도 늘어나고 시장에서의 점유율도 높은 성장세를 보이고 있다. 예를 들면, 항산화 기능을 통한 노화 방지 및 미용 효과 증진, 다이어트를 위한 식욕 억제 및 항비만 효과, 암, 심혈관 질환 등 질병을 예방하는 기능 등 다양한 목적의 기능성 식품이 개발되어 시판되고 있다. 또한 천연물 유래의 새로운 물질을 발굴하거나, 조합화학 합성 기술 (combinatorial chemistry)을 통해 다양한 후보 물질들이 시도되고 있다.

이러한 추세 속에서, 많은 수의 후보 물질들 중에서 목표하는 기능을 가진 식품 소재의 발굴, 또는 발굴된 식품 소재의 기능 향상을 위한 효과적인 변형을 위해서는 식품 소재의 생물학적 기능에 대한 신속하고 정

확한 평가, 검증이 필수적이다. 그러나 현재 식품 소재의 생물학적 기능에 대한 평가는 동물 또는 임상 실험이 유일한 방법이며 세포 배양 모델을 통한 평가는 단기적이고 부분적인 효과만이 검증 가능한 현실이다. 신약 개발 과정에서도 조합화학 합성 기술과 생물학의 발전으로 인해 다양한 신약 후보 물질이 제시되고 있지만, 이러한 후보 물질의 효능 및 부작용을 신속하고 정확하게 예측하지 못해 동물 및 임상 실험 단계에서 많은 비율의 후보 물질들이 탈락하고, 이는 개발 과정의 시간 및 비용의 증가로 이어지고 있다(1). 그림 1에서 나타나듯이, 신약 개발 과정은 임상 전 단계 (in vitro), 동물 실험, 임상 실험 단계를 거쳐 승인을 받게 되는데 각 단계를 거치면서 점점 많은 숫자의 후보 물질들이 부작용, 효능의 부족 등을 이유로 탈락하게 되는 반면, 동물 및 임상 단계를 거치면서 개발 비용은 증가하는 경향을 가진다. 식품 소재 개발의 경우 신약 개발과 같이 엄격한 제약을 받지는 않지만 이와 유사한 과정을 거친다고 할 수 있다.

결국 개발 과정의 비용 및 시간을 줄이고 효율을 높

Corresponding author: Jong Hwan Sung
Department of Chemical Engineering, Hongik University, 72-1, Sangsu-dong, Mapo-gu, Seoul 121-791, Korea
Tel: +82-2-320-3067
Fax: +82-2-320-1191
e-mail: Jhsung22@hongik.ac.kr



그림 1. 신약 개발 과정의 모식도

이기 위해서는 상대적으로 초기에, 적은 비용이 드는 임상전단계에서 해당 성분의 효능 및 부작용을 정확하게 예측하는 것이 필수적이라고 할 수 있다. 현재 *in vitro*에서 쓰이고 있는 세포 배양 모델의 경우, 해당 장기 또는 조직에서 유래한 세포를 인공적으로 배양하면서 효능 및 부작용을 검증하게 된다. 예를 들면 인간의 간에서 유래한 HepG2 세포의 경우 간 대사 또는 간 독성을 검증하기 위해 널리 쓰이는 세포이고(2), 장 흡수율을 예측하기 위해서는 인간 장에서 유래한 Caco-2 세포가 널리 쓰이고 있다(3). 이러한 세포배양 모델의 용도는 해당 장기의 기능 일부를 재현하면서 약물 또는 식품 성분의 효능을 검증하는데 있다.

하지만 *in vitro*에서 배양되는 세포들은 장기에서 분리된 후 배양되는 과정에서 본래 조직 단위의 기능을 일부 상실하는 것으로 알려져 있다. 간세포 모델을 예로 들면, 간에서 유래한 HepG2 세포의 경우 대표적인 간 대사 효소인 cytochrome P450의 기능이 대부분 상실되는 것으로 보고된 바 있다(2). 이를 보완하기 위해 간에서 바로 추출된 primary hepatocyte을 사용하는 경우도 있지만 이 역시 배양 시간이 길어질수록 효소 기능이 저하되는 것으로 알려져 있다(4). 대표적인 장 흡수 평가 모델인 Caco-2 세포의 경우에도 장 상피 세포의 일부 기능과 성질이 발현되는 것으로 알려져 있지만, 대사 활성이나 흡수 과정에 따라 재현되지 않는 기능도 많은 것으로 밝혀져 있다(3).

최근 반도체 기술에서 유래한 랩 온어 칩 (Lab on a chip)을 이용하여 분석 속도와 해상도를 높인 기술들이 보고되고 있다. 특히 미세유체기술(Microfluidics)은 작은 크기로 인해 층류(Laminar flow)를 형성하면서 유체의 흐름을 제어하는 것이 용이하기 때문에 다양한 용도로 응용될 수 있다(5). 최근 몇 년간 미세유체기술, 또는 미세공정기술을 바이오에 응용하

여 인체 장기의 미세 조직 구조를 모사하는 기술들이 개발되고 있다. 장기 온어 칩 (Organ-on-a-chip)으로 알려진 이러한 기술은 기존의 단순한 2차원 평면 세포 배양 모델에서 탈피하여 인체 조직에 조금 더 근접한 *in vitro* 모델로 평가 받고 있다. 이러한 생체 모사 장기 온어 칩 *in vitro* 모델은 질병 연구, 조직 공학, 약물 스크리닝 등 다양한 분야에 응용이 가능하다고 할 수 있다. 여기에서는 장기 온어 칩 기술을 응용하여 기능성 식품 소재 또는 신약 후보 물질의 효능과 부작용을 검증하는 방법에 대해 살펴보고자 한다. 또한 개별적인 장기의 기능을 통합하여 인체의 종합적인 반응을 예측하는 기술에 대해서도 살펴본다.

II. 미세공정기술

미세공정기술은 본래 반도체 기술에서 유래하였다. 미세공정기술의 가장 기본적인 개념은 photolithography라고 할 수 있는데, 이는 빛(주로 자외선)과 마스크(mask)를 이용하여 원하는 모양(패턴)을 얻는 기술이라고 할 수 있다. 마스크에는 원하는 모양의 패턴이 새겨져 있으며, 위에서 자외선을 조사하면 마스크의 투명한 패턴을 통과하여 아래에 있는 photoresist가 감응하게 된다. Photoresist에 새겨진 모양대로 실리콘 웨이퍼를 녹이면 원하는 패턴이 새겨진 웨이퍼를 얻게 된다 (그림 2(가)). 이와 비슷한 기술을 응용하여 원하는 종류의 세포를 특정 지역에 패턴닝하여 배양하는 기술도 개발이 되었는데, 이러한 기술에서는 패턴에 새겨진 얇은 막을 장치한 후에 세포를 배양하고, 막을 제거하여 생긴 공간에 두번째 세포를 배양하여 원하는 세포 모양을 만들 수 있다 (그림 2(나)). 또한 2차원 평면 상에서 뿐 아니라 3차원 조직 구조를 흉내낸 모양도 자유롭게 만들 수 있다. 이 방법에서는 원하는 모양이 새겨진 형틀(mold)를 제작하여 젤을 그 안에 부은 후에 가교시키면, 형틀의 모양에 따라 원하는 3차원 조직 구조를 가진 젤 구조체가 만들어진다 (그림 2(다)).

미세유체기술에서 가장 널리 활용되는 물질은 polydimethylsiloxane (PDMS)라고 할 수 있다. 이 물질은 실리콘 계열의 신축성이 뛰어난 물질로, 특히 바이

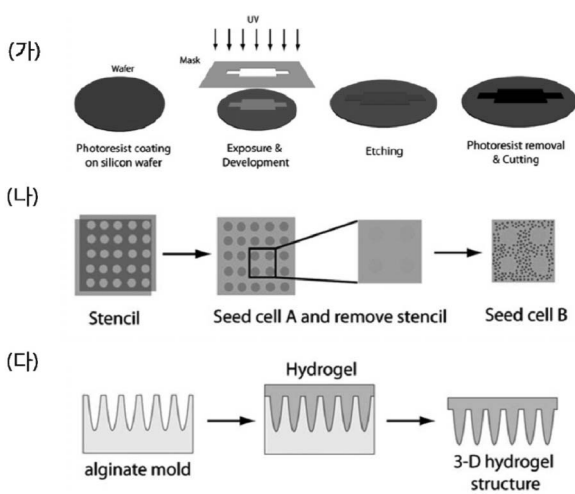


그림 2 Photolithography의 단계

오 분야에 적용하기에 좋은 여러가지 특징들을 가지고 있다. 일단 가교된 후에는 세포에 독성을 보이지 않고, 투명하기 때문에 시료의 관찰이 용이하며, 기체가 쉽게 투과하는 성질이 있어 세포 배양 시 산소나 이산화탄소의 이동이 원활하게 이루어진다. 또한 가격이 비교적 저렴하여 일회용 장치를 만들기 쉽고 마이크로미터 단위의 작은 구조까지 쉽게 제작이 가능하다는 이점도 있다. PMDS를 이용한 미세유체장치의 제작은 일반적으로 실리콘 웨이퍼 위에 SU-8이라는 고분자 물질로 형틀을 만들고, 그 위에 PDMS를 부어 열을 가하여 가교시킨 후 분리하는 과정을 따른다. 분리된 PDMS는 일반적으로 다른 PDMS나 유리 표면 위에 부착해서 유로를 형성하게 된다.

III. 미세유체기술과 각종 장기 모델 (혈관, 간, 소장)

미세유체기술의 장점은 미세유로의 크기와 길이를 정밀하게 조절하여 유체의 흐름을 제어할 수 있다는 데 있다. 이러한 장점을 이용하여 모세혈관 내에서의 혈액의 흐름을 연구하거나, 암이나 황반변성과 같은 각종 질병의 경우에 발생하는 혈관 생성(angiogenesis) 과정을 연구하는 플랫폼으로 사용할 수 있다. 일반적으로 유체의 흐름은 Navier-Stoke equation으로

다음과 같이 분석할 수 있다.

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} = -\rho \vec{u} \nabla \vec{u} - \nabla p + \eta \nabla^2 \vec{u}$$

여기서 좌변은 운동량의 시간당 변화량, 우변의 첫째 항은 대류로 인한 운동량의 변화량, 두번째 항은 압력에 의한 변화량, 세번째 항은 점성력으로 인한 변화량을 나타낸다. 비교적 간단한 상황인 반지름이 R인 원형의 파이프 내에서 위 식은 아래 식과 같이 나타낼 수 있고 이를 풀면 다음 식이 얻어지게 된다.

$$0 = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{u}$$

$$u = \frac{R^2 - r^2}{4\eta} \left(-\frac{dp}{dx} \right) = u_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2} \right)$$

여기서 R은 원형의 반지름, r은 중심에서의 거리, p는 압력, x는 파이프를 따라서 이동한 거리, u는 x축 방향의 유속, u_{max} 는 파이프 중심에서의 최고 유속을 나타낸다. 또한 위 식을 원형 단면적 전체를 통해 적분하면 전체 유량 Q를 나타낸 식이 얻어진다.

$$Q = \frac{\pi R^4}{8\eta} \left(-\frac{dp}{dx} \right) = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8\eta L}$$

위 식은 파이프 내에서의 거리에 따라 유속을 나타낸 식으로, 미세유체장치 내에서 유속을 파이프의 크기와 길이를 통해 제어할 수 있다는 것을 보여준다. 이러한 이론적 배경을 바탕으로 혈관의 모양을 모사한 in vitro 모델이 제작되어서 혈관세포의 이동 및 혈관 생성 과정에 대한 연구가 이루어지고 있다(6). 또한 이러한 모델은 혈관 생성을 억제하거나 반대로 촉진하는 물질을 찾는 데 사용될 수 있다.

비교적 단순한 모양의 혈관을 제작하는 연구 방법이 있다면, 혈관의 네트워크 구조를 재현하려는 시도도 이루어지고 있다. 이러한 기술들의 특징은 젤이나 당등을 이용하여 혈관의 네트워크 구조를 제작하고 이를 다른 종류의 젤로 감싼 후에, 처음 젤 성분을 온도나 화학적인 방법으로 녹여내는 것이다(7). 이를 통해 가운데 혈관 네트워크 구조가 유지된 젤 구조체를 얻을 수 있게 된다. 이러한 장치의 장점은 혈관과 세포

의 개별적인 반응보다는 혈관 네트워크의 전체적인 작용을 관찰할 수 있다는데 있다.

인체의 장기 중에서 가장 중요한 장기 중 하나는 간이라고 할 수 있다. 음식물 또는 경구 투여된 약물이 위와 장을 통해서 흡수/소화 과정을 거친 후에 간을 통과하게 되는데, 이 과정에서 대사 과정이 일어나게 되며 인체에 해롭거나 배출이 어려운 물질들이 변환되게 된다. 간은 장에서 직접 연결되어 이러한 외부 물질이 인체 전체에 퍼지기 전에 대사 과정을 거치도록 되어 있다. 따라서 식품 소재의 개발 시 간에서 어떠한 대사 과정을 거치는지 미리 예측하는 것은 상당히 중요하다고 할 수 있으며, 외부에서 이를 예측할 수 있도록 인공 모델을 개발하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 예를 들면 HepG2와 같은 세포주를 배양하면 간의 대사 활성을 어느 정도 재현 할 수 있는데, 이를 이용해 약물이 간에서 어떻게 변환되는지를 예측하는데 활용하기도 한다. 또한 간에서 직접 분리된 primary hepatocyte의 경우 보다 간과 유사한 성질을 보인다고 알려져 있으며, 간 조직 슬라이스 등을 직접 이용하기도 한다. 하지만 이러한 primary hepatocyte이나 간 슬라이스의 경우는 그 활성이 오래 지속되지 않아 비용과 시간의 제약이 큰 편이다. 반대로 간세포에서 추출된 성분을 모은 microsome이나 S9 fraction의 경우 간편하게 사용할 수 있어 대용량 스크리닝에 적용하기에 편리하지만, 실제 인체 간에서의 반응과는 어느 정도 차이를 보인다고 할 수 있다. 이러한 이유 중 하나는 복잡한 간의 대사 과정에 있다. 간에서 일어나는 대사 과정은 크게 phase I과 phase II의 두 가지 과정으로 나눌 수 있는데, phase I의 경우에는 cytochrome P450라는 효소에 의해 주로 산화 작용이 일어나게 된다. 이 과정을 통해 몸에서 제거하기에 힘든 화학적 성질을 가진 물질들이 좀 더 제거하기에 좋은 화학적 성질을 가지도록 변형이 일어난다. Phase II 반응의 경우 glucuronidation, sulfation 등 다양한 모양의 작용기가 부착되는 과정이 일반적이다. Phase I과 II반응을 어느 정도 거치는 지는 해당 물질의 화학, 물리적 성질에 따라 결정된다고 할 수 있다. 배양되는 간세포 모델과 실제 인체 간의 차이가 관찰되는 또 한 가지 이유는, 인공적으로 배양되는 간 세포의 경우 간

조직 내부의 환경과 판이하게 다른 환경에 노출되기 때문이라고 할 수 있다.

이러한 기존 기술들의 한계를 극복하기 위해 간 내부의 조직 구조, 세포 종류, 혈액의 흐름, 산소 및 영양분의 이동 등에 대한 생물학적인 지식을 바탕으로 이러한 환경 요인들을 구현하여, 인공적으로 배양되는 간세포의 활성을 개선하는 연구 결과들이 보고되고 있다. 대표적인 예로 MIT의 Bhatia 연구팀에서는 간 조직 내부의 산소 농도 구배를 재현하여 실제 간 조직과 유사하게 유지할 경우 간세포의 활성이 개선된다는 보고를 하였으며, 간세포를 주변 세포들과 적당한 간격으로 배열할 경우 역시 간 대사 활성이 개선되었음을 보여주었다(8, 9). 이러한 일련의 연구들은 미세유체 기술 또는 미세공정기술을 이용하여 간 조직 내부의 미세환경 요인들을 재현해 주면, 인공적으로 배양되는 세포의 경우에도 그 활성을 실제 인체 조직에 근접하게 개선할 수 있음을 보여준다고 할 수 있다.

장(intestine)은 입과 위장을 통해 소화된 음식물 성분의 흡수를 담당한다. 소장과 대장, 그리고 세부적인 위치에 따라 흡수되는 물질의 종류가 달라지지만, 물을 제외한 대부분의 물질들은 소장에서 흡수된다고 할 수 있다. 약물이나 기능성 식품 소재의 경우, 소장에서 흡수되는 속도 및 흡수 과정에서 일어나는 대사 과정에 대한 예측이 매우 중요하다고 할 수 있다. 이를 위해 가장 널리 사용되는 모델은 Caco-2 세포 모델로서, 반투과성 막 위에 세포를 배양하면서 약물을 처리하고, 세포를 통과하여 이동하는 약물의 농도를 측정한다. 하지만 이러한 모델의 경우 2차원 평면으로 배양된다는 단점이 있으며 실제 약물의 흡수에 관여하는 여러 효소가 발현되지 않는다는 단점이 있다.

소장의 구조적 특성은 기계적인 연동 운동을 한다는 점과, 흡수 표면적을 넓히기 위한 용모 구조가 존재한다는 점에 있다. 이러한 요인들을 인공적으로 구현하여 장세포 기능의 향상을 꾀한 연구가 보고된 바 있다. 미세유체장치에 널리 사용되는 PDMS의 경우 신축성이 뛰어나서 변형이 가능한데, 공기 압력을 이용하여 팽창 및 수축 운동을 가해줌으로써 장에서 일어나는 연동 운동을 재현한 연구가 보고되었다(10). 또한 장 용모의 3차원 입체 구조를 재현하여 하이드로젤로 된



하는 모양을 제작하는 기술이 개발되었으며, 이를 이용하여 약물의 흡수 속도를 측정하여 실제 인체와 유사한 측정치를 보임을 확인하였다(11, 12). 이러한 일련의 연구 결과들 역시, 인체 조직 내부의 환경을 모사함으로써 보다 인체에 근접한 반응을 보이는 인공 모델 시스템의 구현이 가능하다는 점을 보여준다. 또한 장 내부 환경의 주요 인자 중 하나는 미생물의 존재인데, 이에 착안하여 장상피 세포와 장내 미생물을 동시에 배양하는 기술이 보고된 바 있다(13).

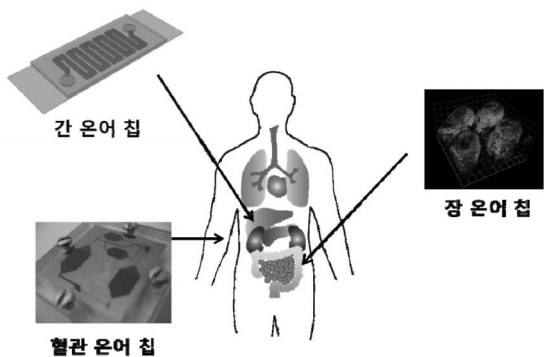


그림 3. 각종 장기의 구조 및 기능을 재현한 인공 장기 시스템

IV. 다중 장기 온어 칩 (Multi-organ-on-a-chip 또는 Body-on-a-chip)을 통한 인체 반응의 예측

음식물이나 약물의 경우, 소화/흡수 과정을 거친 후에 혈액 순환을 통해 몸에 퍼지게 된다. 이런 과정 속에서 대사 과정이 일어나며, 최종적으로는 간, 신장, 허파 등을 통해 다양한 경로로 몸 밖으로 배출되게 된다. 이러한 일련의 과정을 ADME (absorption-distribution-metabolism-elimination)이라고 부르며, 이 과정으로 인해 발생하는 인체 조직 내에서의 물질의 농도 변화를 약물 동력학 (pharmacokinetics, PK)라고 한다. ADME와 PK에 대한 정보는 신약이나 식품 소재를 개발하는 데 있어 매우 중요하다고 할 수 있다. 하지만 이러한 인체 종합적인 과정에 대한 정보는 직접 동물 실험 또는 임상 실험을 통해서만이 얻어질 수 있다는 단점이 있다.

신약 개발과정 또는 약물의 독성 검사 과정에서 널리 쓰이는 PK 모델링 기법은 인체의 장기 조직을 하나의 반응기(reactor)로 간주하여, 혈관을 통해 연결된 것으로 가정한다. 그럴 경우 각각의 장기 (또는 반응기)에 대해 물질 수지(mass balance)식을 세울 수 있고, 이를 각각의 장기에 대해 풀면 인체 조직 내에서의 시간에 따른 약물의 농도 변화를 예측하거나 분석할 수 있게 된다. PK 모델링 기법은 제약 산업과 약학 분야에서 널리 사용되는 기법으로 인정받고 있지만, 정확한 모델을 수립하기 위해서는 임상 및 동물 실험 결과가 부족한 경우가 많다. 또한 생물학적인 지식을 통해 이미 알려져 있지 않은 작용기작에 대한 연구는 불가능하다고 할 수 있다.

미세공정 기술을 이용하여 개별적인 장기의 기능을 인공적으로 구현하는 연구가 진행되면서, 이러한 장기 개별의 기능을 통합하여, 인체의 종합적인 반응을 예측하는데 응용하려는 시도가 이루어지고 있다. 가장 기본적인 방법으로는 개별 장기에서 유래한 세포들을 같은 공간, 또는 같은 배지 내에서 배양하면서 각 장기 세포 간의 상호작용을 관찰하는 방법이 있다(14). 이러한 방법의 경우 장기간 상호작용에 대한 기본적인 정보를 얻을 수는 있지만, 혈액을 통한 물질의 이동이 고려되지 않았기 때문에 복잡한 장기간 상호작용을 재현하기에는 무리가 있다. 또는 한 가지 장기에서 유래한 세포를 이용해서 배양을 한 후에, 그 물질을 두번째 장기에서 유래한 세포로 이동하여 상호작용을 관찰하는 방법도 있지만, 이 방법 역시 물질 전체가 이동하기 때문에 실제 조직 내에서의 혈액 순환과는 큰 차이가 있다고 볼 수 있다.

미세유체기술의 장점은 유체의 흐름을 제어함으로써 인체 조직 내의 혈액 순환 과정을 유사하게 재현할 수 있다는 점에 있다. 이 점에 착안하여 한 개의 칩 위에서 서로 분리된 구획 공간을 만들고, 각 공간에 서로 다른 장기의 세포를 배양하려는 연구가 시도되었다(15, 16). 이 경우 각 구획 공간(장기)은 유로로 연결되어 배지 성분들이 마치 혈액처럼 각 장기 사이를 이동할 수 있게 된다. 이러한 장치를 이용하여, 항암제와 같은 외부 물질들이 간과 암세포 등을 통과하면 일어나는 일련의 과정들을 재현하고, 기존의 세포배양모델로

는 관찰하는 것이 불가능했던 현상들의 관찰이 가능하다는 것을 확인하였다(17). 이러한 장치의 중요한 특징 중 하나는, 단순히 각 장기 또는 구획을 유로로 연결했을 뿐 아니라, 미세유체기술을 사용하여 각 장기에서의 체류시간을 실제 인체에서의 조직 체류시간과 일치하도록 제어했다는 점에 있다. 따라서 인체 내에서 벌어지는 현상들을 보다 정밀하게 추적할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 개념을 바탕으로 여러 종류의 미세유체장치가들이 보고되었으며, 3차원 세포 배양과 결합하여 보다 인체 조직의 환경에 근접한 장치가 개발된 바 있다(18, 19).

인체의 종합적인 반응을 예측할 수 있게 해주는 이러한 기술은 다중 장기 온어 칩 (multi-organ-on-a-chip) 또는 human-on-a-chip, body-on-a-chip과 같은 이름으로 알려지고 있으며, 각종 질병의 연구, 약물 스크리닝 등에 응용될 수 있다는 기대가 높아지고 있다. 최근의 유사한 예로는 유럽에서 당뇨병을 연구하기 위한 장치로 혈관, 간, 지방 세포 등을 한 개의 칩에서 배양하면서 배지에서의 당 농도 또는 인슐린의 주입에 따른 각 세포의 생화학적 반응을 분석한 연구 논문이 발표되었다(20). 또한 최근 일본에서는 위에서의 소화, 장 흡수, 간 대사 등 인체에서의 일련의 반응들을 차례대로 구현하는 칩이 개발되어 항암제의 효능을 시험하는데 이용되었다(21). 이 밖에도 마이크로솜(microsome)을 이용하여 간의 대사 과정을 재현하고, 그 후 세포에 노출시켜 세포 독성을 살펴보는 미세유체장치도 개발되어 보고되고 있다(22, 23).

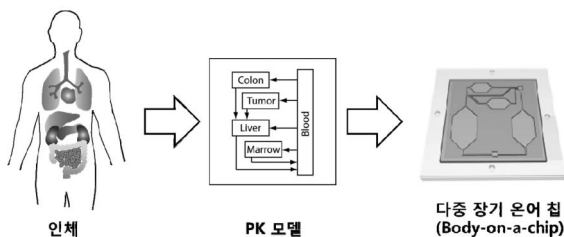


그림 4. 인체의 조직 구조와 혈액순환 구조를 바탕으로 세운 수학적 모델 (PK 모델)과, 이를 바탕으로 구현된 다중 장기 온어 칩 (body-on-a-chip)의 관계 개념도

V. 결론

장기 온어 칩 (organ-on-a-chip)이나 다중 장기 온어 칩 (multi-organ-on-a-chip 또는 body-on-a-chip)과 같은 기술은 본격적으로 연구가 이루어진 지 10년이 채 안 되는 새로운 분야라고 할 수 있다. 하지만 미세유체 기술과 바이오 기술의 접목으로 얻어지는 잠재적 효과는 매우 크다고 할 수 있고, 이러한 이유로 인해 각종 장기의 기능을 재현하고 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 심장, 신장, 간, 폐, 근육, 뇌신경 등 인체를 구성하는 다양한 장기 조직을 목표로 하는 연구가 활발히 진행되고 그 성과가 보고되고 있으며, 많은 경우에 미세유체기술을 통해 장기 조직 환경을 재현함으로써 세포의 기능이 향상되었음이 확인되고 있다. 미국에서도 이러한 기술이 신약 개발 및 질병 치료에 적용될 수 있는 가능성을 깨닫고 NIH(National Institutes of Health), DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency), FDA(Food and Drug Administration)등 정부기관들이 연계해서 “The Tissue Chip for Drug Screening initiative”이라는 이름으로 큰 규모의 연구비를 투자하고 있다(24). 향후 이런 기술들이 신약 개발 과정 및 질병 연구에 적용될 경우 기존의 연구 결과를 뛰어넘는 새로운 결과들이 나올 것으로 기대된다.

하지만 현재 보고되고 있는 장기 온어 칩 기술들은 개념의 정립 및 확인 단계에 머무르고 있는 것이 사실이고, 실제 산업 현장이나 의학 분야에 적용되기까지는 더 많은 시간이 걸릴 것으로 예측된다. 그러기 위해서는 우선 첫번째로 초고속, 대용량 스크리닝 (high-throughput screening)에 적합하도록 장치의 편리성이나 안정성이 향상되어야 한다. 현재 많은 경우의 미세유체장치들은 숙련된 기술을 가지지 않고서는 작동하기가 어려운 복잡한 장치인 경우가 대부분이고, 작동하는 과정에서도 유체장치의 밀폐, 미생물 오염, 기포의 형성 등 많은 장애 요인들이 있다. 이러한 요인들이 해결되고, 숙련되지 않은 일반인도 사용하기 쉽도록 장치를 디자인하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 두번째는 장치 안에 배양되는 세포들을 세포주 이외에 primary cell 또는 실제 장기 조직을 배양할 수 있

도록 하는 일이다. 세포주의 경우 대부분 암세포로, 배양하기에는 간편하지만 실제 조직에 존재하는 세포와는 그 성질이 다를 수 밖에 없고, 기능에 한계가 있을 수 밖에 없다. 따라서 실제 조직에서 채취한 세포나 조직 자체를 안정적으로 배양하는 기술이 필수적이라고 할 수 있다. 마지막으로 필요한 점은 이러한 장치들을 통합하여 최종적으로 여러 장기 간의 다양한 상호작용을 재현하는 것이다. 현재 보고되고 있는 다중 장기 온어 칩의 경우 3종류에서 4종류 정도의 세포를 배양한 것이 전부라고 할 수 있는데, 이는 실제 인체의 생리적 현상을 재현하기에는 부족한 수라고 할 수 있다. 보다 복잡한 현상을 재현하고 분석하기 위해서는 10개 내외의 장기 세포를 동시에 배양하는 기술이 필요하고, 이를 위해서 여러 종류의 세포에 공통으로 사용할 수 있는 배지의 개발도 필요하다.

VI. 감사의 글

위 연구는 한국연구재단(NRF, Grant no. 2012-0003408), 한국식품연구원(Korea Food Research Institute, grant no: E0121705), 홍익대학교 학술진흥연구비에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Kola I and Landis J, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 3: 711-5 (2004)
2. Westerink WM and Schoonen WG, Cytochrome P450 enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. *Toxicol In Vitro.* 21: 1581-91 (2007)
3. Artursson P, Palm K, and Luthman K, Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv Drug Deliv Rev.* 46: 27-43 (2001)
4. Brandon EF, et al., An update on in vitro test methods in human hepatic drug biotransformation research: pros and cons. *Toxicol Appl Pharmacol.* 189: 233-46 (2003)
5. Sung JH, Esch MB, and Shuler ML, Integration of in silico and in vitro platforms for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6: 1063-81 (2010)
6. Zheng Y, et al., In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109: 9342-7 (2012)
7. Golden AP and Tien J, Fabrication of microfluidic hydrogels using molded gelatin as a sacrificial element. *Lab Chip.* 7: 720-5 (2007)
8. Allen JW, Khetani SR, and Bhatia SN, In vitro zonation and toxicity in a hepatocyte bioreactor. *Toxicol Sci.* 84: 110-9 (2005)
9. Khetani SR and Bhatia SN, Microscale culture of human liver cells for drug development. *Nat Biotechnol.* 26: 120-6 (2008)
10. Kim HJ, et al., Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow. *Lab Chip.* 12: 2165-74 (2012)
11. Sung JH, et al., Microscale 3-D hydrogel scaffold for biomimetic gastrointestinal (GI) tract model. *Lab Chip.* 11: 389-92 (2011)
12. Yu J, et al., In vitro 3D human small intestinal villous model for drug permeability determination. *Biotechnol Bioeng.* (2012)
13. Kim J, Hegde M, and Jayaraman A, Co-culture of epithelial cells and bacteria for investigating host-pathogen interactions. *Lab Chip.* 10: 43-50 (2010)
14. Li AP, Uzgare A, and Laforge YS, Definition of metabolism-dependent xenobiotic toxicity with co-cultures of human hepatocytes and mouse 3T3 fibroblasts in the novel integrated discrete multiple organ co-culture (IdMOC) experimental system: Results with model toxicants aflatoxin B1, cyclophosphamide and tamoxifen. *Chem Biol Interact.* 199: 1-8 (2012)
15. Sin A, et al., The design and fabrication of three-chamber microscale cell culture analog devices with integrated dissolved oxygen sensors. *Biotechnol Prog.* 20: 338-345 (2004)
16. Viravaidya K, Sin A, and Shuler ML, Development of a microscale cell culture analog to probe naphthalene toxicity. *Biotechnol Prog.* 20: 316-323 (2004)
17. Tatosian DA and Shuler ML, A novel system for evaluation of drug mixtures for potential efficacy in treating multidrug resistant cancers. *Biotechnol Bioeng.* 103: 187-98 (2009)
18. Sung JH, Kam C, and Shuler ML, A microfluidic device for a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model on a chip. *Lab Chip.* 10: 446-55 (2010)
19. Sung JH and Shuler ML, A micro cell culture analog (microCCA) with 3-D hydrogel culture of multiple cell lines to assess metabolism-dependent cytotoxicity of anti-cancer drugs. *Lab Chip.* 9: 1385-94 (2009)
20. Iori E, et al., Glucose and fatty acid metabolism in a 3 tissue in-vitro model challenged with normo- and hyperglycaemia. *PLoS One.* 7: e34704 (2012)
21. Imura Y, Yoshimura E, and Sato K, Micro total bioassay system for oral drugs: evaluation of gastrointestinal degradation, intestinal absorption, hepatic metabolism, and bioactivity. *Anal Sci.* 28: 197-9 (2012)
22. Ma B, et al., Characterization of drug metabolites and cytotox-

- icity assay simultaneously using an integrated microfluidic device. *Lab Chip*. 9: 232-8 (2009)
23. Mao S, et al., Imitation of drug metabolism in human liver and cytotoxicity assay using a microfluidic device coupled to mass spectrometric detection. *Lab Chip*. 12: 219-26 (2012)
24. NCATS. Tissue Chip for Drug Screening. 2012; Available from: <http://www.ncats.nih.gov/research/reengineering/tissue-chip/tissue-chip.html>.