



THEME 05

뇌신경 신호 측정용 MEMS 뉴럴 프로브

조 일 주 | 한국과학기술연구원 바이오마이크로시스템 연구단 선임연구원 | e-mail : ijcho@kist.re.kr
윤 의 성 | 한국과학기술연구원 바이오마이크로시스템 연구단 책임연구원 | e-mail : esyoon@kist.re.kr

이 글에서는 마이크로머싱 기술로 제작된 뇌신호 측정용 초소형 MEMS 뉴럴 프로브 시스템에 대한 소개와 최신 연구 동향을 소개하고자 한다.

최근에 뇌의 기능 및 뇌회로 규명에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 아직까지도 뇌의 많은 부분은 미지의 상태로 남아 있고, 이로 인해서 여러 뇌질환 치료제의 개발도 어려움을 겪고 있다. 뇌회로 규명을 위해서는 뇌에서 여러 부위간 신호 전달을 위해서 사용되는 뇌신경 신호의 이해가 무엇보다도 필요하게 되고, 기존에 여러 방법을 통해서 이를 측정하고 분석하려는 연구가 진행되어오고 있다.

뇌신경 신호

뇌신경 신호는 그림 1과 액션 포텐셜(action potential)이 연속적으로 발생하는 스파이크 트레인

(spike train)으로 이루어져 있다. 이 때, 스파이크의 발생 빈도가 정보를 전달하는 역할을 하게 되며 외부 자극에 따라서 신호의 발생 빈도가 달라져 해당 신경 세포(neuron)가 발화(firing)을 하고 정보를 전달하고 있음을 알 수 있다. 발생된 뇌신경 신호는 액손(axon)을 통해서 주위의 신경 세포로 전달이 되며, 이러한 전달 과정을 통하여 뇌회로가 이루어지고 뇌가 동작을 된다. 우리는 이러한 신경 신호를 측정하고 분석하여 뇌의 동작을 연구하게 된다.

금속 전극

이러한 뇌신경 신호를 측정하기 위하여 기존에는

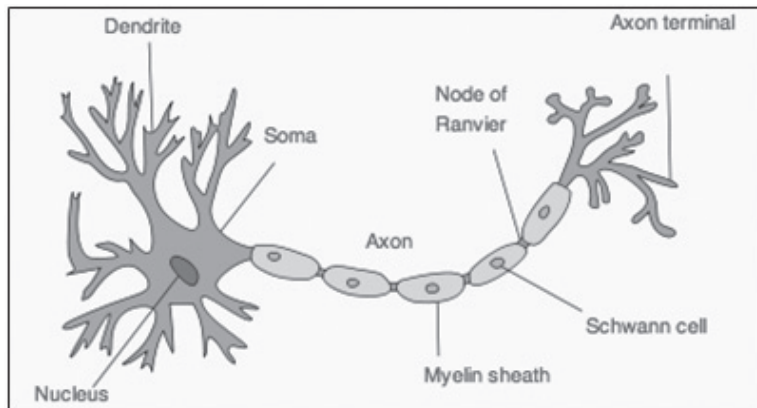
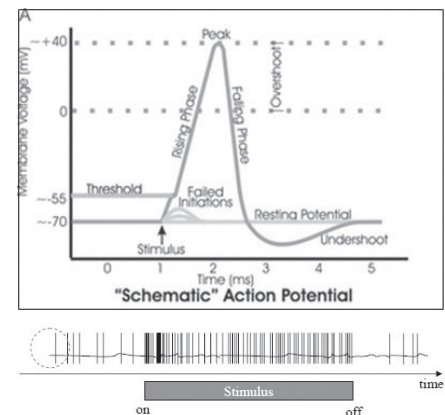


그림 1 신경 세포의 구조와 뇌신경 신호를 이루고 있는 액션 포텐션



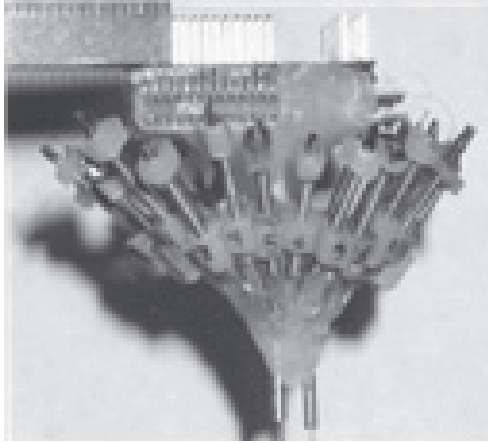


그림 2 뇌신경 신호를 측정하기 위한 금속 전극 어레이

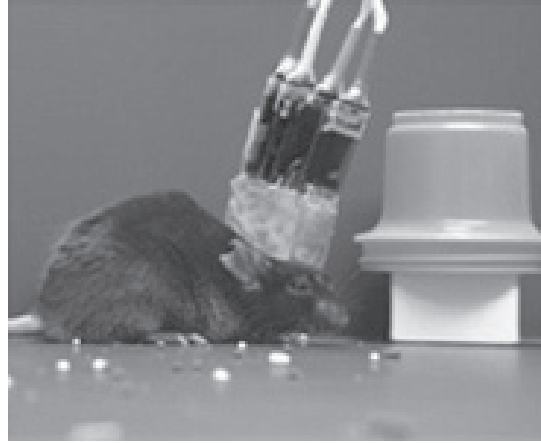


그림 2와 같은 금속 전극을 뇌의 해당 부위에 삽입하여 액션 포텐셜을 측정하였다. 여러 개의 금속 전극을 삽입하기 위해서는 그림과 같이 각각의 전극의 삽입 위치를 조절하기 위한 추가적인 장치들이 필요하여 전체적으로 시스템의 부피가 커지게 된다. 따라서, 행동하는 쥐에서 신경 신호를 측정하기 위한 용도 등에는 행동의 제약으로 인해서 제한적으로 사용되며, 삽입할 수 있는 전극의 개수에 제약이 있다. 하지만, 척추 동물의 뇌는 약 1,000억 개의 뉴런으로 구성되어 있을 정도로 복잡하여 뇌회로를 규명하기 위해서는 동시에 뇌의 여러 부위에서 신경 신호를 측정하기 위한 시스템이 요구되고 있고, 이를 위하여 뇌신호 측정용 초소형 MEMS 뉴럴 프로브가 개발되었다.

MEMS 뉴럴 프로브

MEMS(Micro-Electro Mechanical System) 기술은 반도체 공정을 이용하여 마이크로 미터 사이즈의 작은 기계적인 구조체를 제작할 수 있는 기술이다. 이러한 MEMS 기술을 이용하여 1970년에 K.D 와이즈(K.D Wise)에 의해서 최초의 실리콘 MEMS 뉴럴 프로브가 소개된 이후로 발전을 거듭하여 현재는 여러 분야에

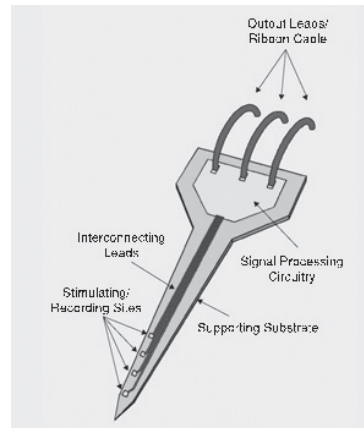


그림 3 MEMS 뉴럴 프로브

서 MEMS 뉴럴 프로브를 사용하고 있고, 연구가 계속 진행되고 있다. 대표적인 MEMS 뉴럴 프로브의 구조는 그림 3과 같다.

프로브의 몸체는 실리콘으로 이루어져 있고, 프로브의 끝부분에는 신호 측정을 위한 전극 어레이가 집적되어 있다. 전극으로부터 측정된 신호는 프로브를 따라서 형성된 도선을 통해 외부로 전달되게 된다. 이때, 몸체의 너비는 100 μm 내외이며 두께는 10~20 μm 내외로 기존의 금속 전극보다 작으며, 하나의 실리콘 프로브 몸체에 수십개의 전극을 집적할 수 있어서, 동시에 많은 뉴런으로부터의 신호를 측정할 수 있

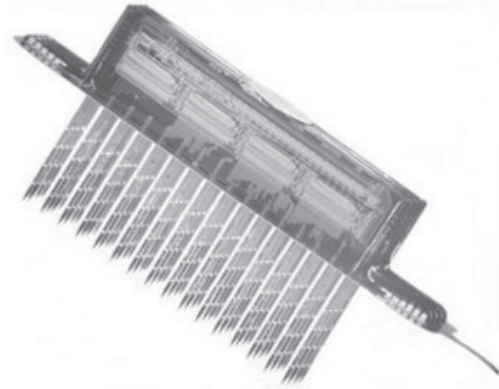
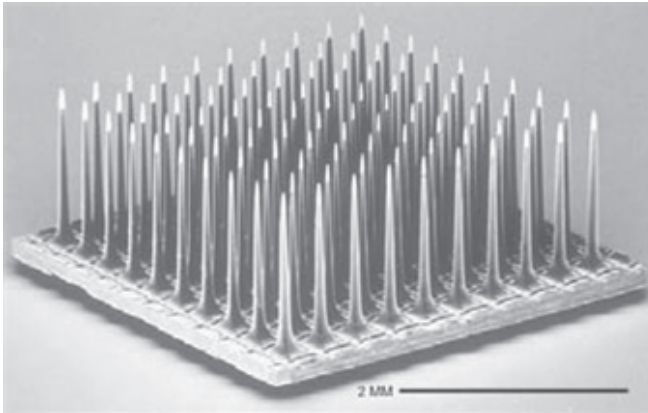


그림 4 대표적인 MEMS 뉴럴 프로브: 유타대학에서 개발한 프로브(좌), 미시간 대학에서 개발한 프로브(우)

다. 이러한, 프로브를 어레이로 제작하고 이를 적층하게 되면, 뇌의 여러 부위에서 동시에 수백개 이상의 전극에서 신호 측정이 가능하게 된다. 따라서, 기존의 금속 전극으로는 측정이 어려웠던 뇌부위간의 상관관계를 밝히는 양상불 신호를 측정하는 데에 큰 장점을 갖는다. 또한, 프로브의 크기가 작고 얇기 때문에 뇌에 삽입 시에 뇌세포의 손상을 크게 줄일 수 있다는 장점이 있다.

그림 4는 대표적인 MEMS 프로브들의 사진이다. 유타대학에서 개발한 프로브의 경우에는 바늘 모양의 프로브 하나에 한 개의 전극만 집적이 가능하지만 2D 어레이 제작이 용이하여, 뇌의 여러 부위에서 측정이 가능하다는 장점이 있다. 반면에 미시간에서 개발한 프로브의 경우에는 하나의 프로브에 여러 개의 전극을 집적할 수 있어, 뇌의 한 부위에서 깊이별로 다른 뇌신호를 측정할 수 있을 뿐만 아니라 신호처리를 위한 회로를 집적할 수 있다는 장점이 있다. 하지만, 뇌의 여러 부위에서 측정이 가능한 프로브를 제작하기 위해서는 프로브 어레이를 적층하는 공정이 필요하다.

이러한 MEMS 뉴럴 프로브는 생체에 삽입되어야 하기 때문에 생체에 적합한 물질들로만 이루어져 있어

야 하며, 이 때문에 보통은 실리콘 몸체로 구성되며 및 금/백금/이리듐 등을 전극으로 사용한다.

광자극 기법

이러한 뇌신호 측정을 위한 프로브 및 전극을 이용하여 뇌회로를 연구하기 위해서는 뇌의 일정부분에 자극을 가하고 이에 반응하는 신경 신호를 측정 및 분석해야 한다. 이를 위해서 기존에는 뇌에 전기 자극을 가하였지만, 전기 신호의 특성상 자극이 주위에 전파되어 특정 부위만 자극이 어려우며, 뇌신경의 손상을 가져올 수 있다는 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하기 위하여 2005년에 스탠포드 대학에서 광자극 기법(Optogenetics)을 개발하였다. 광자극을 위해서는 빛에 반응하는 로돕신(rhodopsin) 단백질을 유전자 조작 방법을 통하여 쥐의 뇌신경 세포에 삽입하는 과정이 필요하며, 단백질의 종류에 따라서 뉴런을 활성화시키기도 하고(Channelrhodopsin: ChR2) 뉴런의 활동을 억제시킬 수도 있다.(Halorhodopsin, NpHR)

ChR2단백질은 475nm의 파장을 갖는 빛에 반응하며 NpHR 단백질은 580nm의 파장을 갖는 빛에 반응하여, 해당 빛을 그림 5와 같이 뇌신경 세포에 인가해

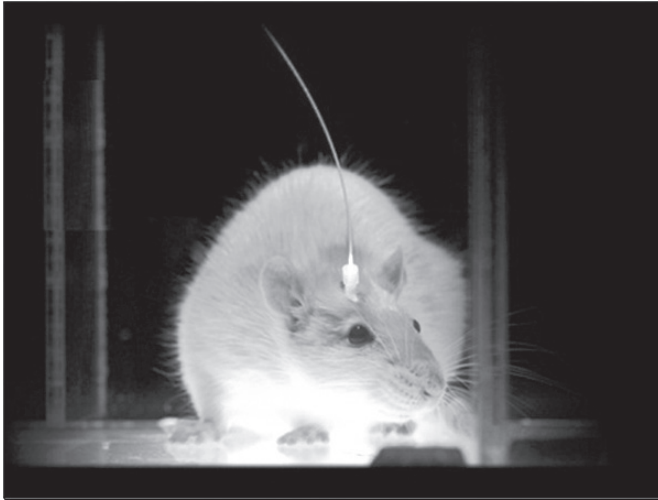


그림 5 뇌신경광자극 기법의 원리

주면, 해당 뉴런을 활성화 및 억제 시킬 수 있다. 이처럼 뉴런에 빛을 인가하기 위해서는 광섬유(optical fiber)를 삽입하거나 금속 전극 및 MEMS 뉴럴 프로브에 광섬유를 붙여서 삽입하는 방법을 사용하였다. 하지만, 이 경우는 프로브의 크기가 커지거나 프로브 내에서 자극 위치를 정확히 조정하기 어렵다는 단점이 있다.

광자극용 MEMS 뉴럴 프로브

이러한 단점을 해결하기 위하여 최근에 미시간 대학에서 그림 6과 같은 광자극을 위한 MEMS 프로브 시스템을 개발하였다. 기존의 MEMS 뉴럴 프로브와 같이 프로브의 몸체는 실리콘으로 이루어져 있고, 빛을 자극 부위까지 전달하기 위한 광도파로가 집적되어 있으며, 자극 부위 주위에는 뇌신경 신호 측정을 위한 이리듐 전극 어레이가 집적되어 있다. 또한, 광도파로의 반대편 끝에는 외부에서 빛을 전달하기 위한 광섬유와의 정렬을 위한 V자 홈피 생성되어 있어서 광섬유와 자동 정렬이 이루어진다. 이러한 광자극용 MEMS 뉴럴 프로브는 광자극 위치를 정확히 조정할

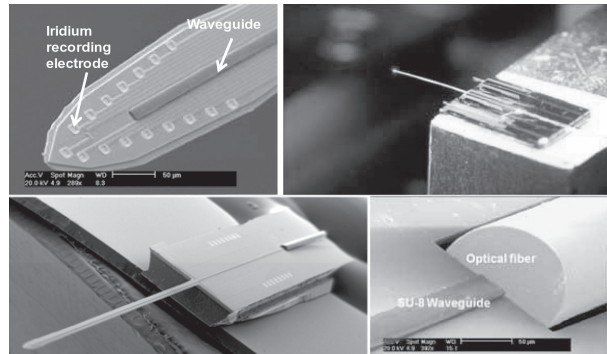
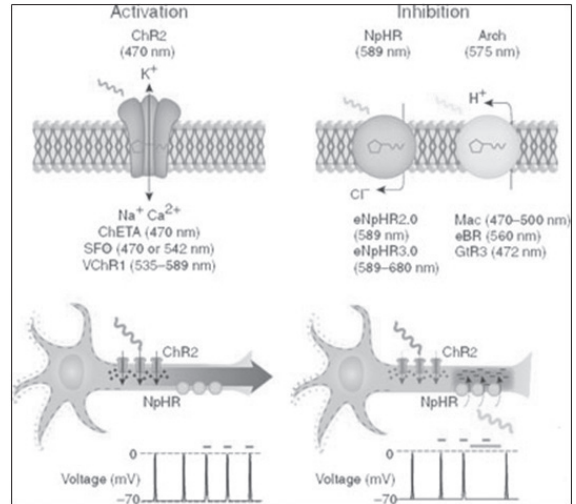


그림 6 광자극용 MEMS 뉴럴 프로브 시스템

수 있을 뿐만 아니라, 자극된 뉴런에서 발생한 뇌신경 신호를 집적된 전극을 통해서 측정할 수 있다. 또한, 프로브의 크기가 작기 때문에 뇌에 삽입 시에 뉴런의 손상을 줄일 수 있다는 장점이 있다.

최근에는 광자극 등 다양한 기능이 직접된 MEMS 뉴럴 프로브뿐만 아니라, 행동하는 쥐에서 자유롭게 신호 측정을 하기 위하여 무선 충전 및 무선 신호 전달이 가능한 시스템에 대한 필요성이 요구되고 있다. 또한, 삽입후의 뇌손상을 줄여서 장기간 신호 측정을 하기 위한 유연한 프로브 구조에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.