

세포 배양을 위한 전자재료 기술 연구 동향

한희탁, 신세라, 송재강, 이태윤*

연세대학교 전기전자공학부 나노바이오소재연구실

1. 서론

1.1 세포 배양의 중요성

유기체의 기본 구조 및 활동 단위인 세포를 체외(in vitro)에서 배양하며 관찰하는 것은 생화학, 생물학, 약학, 조직공학, 치료제 개발 등 다양한 분야의 연구 수행에 있어 매우 기초적인 동시에 필수적인 기술이다 [1]. 예를 들어 치료제 개발 분야와 관련하여 세포 배양 기술을 활용하는 경우, 개발 초기 단계에서 약물의 생체 적합성 및 신진대사 효과를 확인할 수 있기 때문에 개발의 지속적인 진행 혹은 중단을 판단하는 것에 있어 매우 효과적이며, 동물실험을 대체할 수 있기 때문에 윤리적인 논쟁을 피할 수 있다는 장점을 지니고 있다 [2,3]. 또한, 재생의학(regenerative medicine) 분야와 관련하여 최근 큰 주목을 받고 있는 줄기 세포를 배양하는 경우, 적절한 자극을 인가함으로써 원하는 세포로의 분화(differentiation) 및 성장 촉진을 유도할 수 있기 때문에 세포 배양 기술의 개발 및 활용에 대한 중요성이 점차 부각되고 있다 [4].

1.2 기존 세포 배양 기술의 한계

세포는 주변 환경에 따라 적응하는 특성이 있기 때문에 동일한 세포 종이라 할지라도 배양 환경에 따라 세포의 접착력, 성장, 이동, 분화 등이 달라질 수 있다 [5]. 따라서, 세포 배양의 기본 원리는 생물체내(in vivo)의 환경과 최대한 유사한 배양시스템을 제공하여 세포의 본래 기능을 보유하도록 하는 것을 목적으로 한다. 그림 1은 기존에 가장 널리 사용되고 있는 세포 배양 플랫폼으로써 일반적으로 세포를 배양할 때는 페트리 디쉬(Petri dish)나 홈판(well plate)에 세포를 시딩(seeding)하고 영양을 공급할 수 있는 배지(media)를 채운 후에 인큐베이터 내에서 성장시키는 방법이 일반적이다. 이러한 세포 배양 방법은 대부분 시간에 따른 주변 환경의 변화가 발생하지 않는 정적인(static) 환경을 제공하기 때문에 순환기, 신경계, 근육 등의 다양한 자극이 존재하는 실제 체내의 환경과는 차이를 나타낸다 [5]. 또한 현대 기술의 흐름이 마이크로 및 나노 사

이므로 점차 소형화되고 집적화 되어 가는 것에 비하여 기존의 세포 배양 플랫폼의 경우 아직까지 매크로 스케일에 머물러 있기 때문에 배지, 세포, 약물 등 시료의 사용량이 많고 배지를 구성하는 물질의 조성, 약물 주입 등 세포 배양 단계에서의 여러가지 테스트에 대한 결과를 도출하기까지 오랜 시간과 많은 비용이 든다는 한계가 있다.

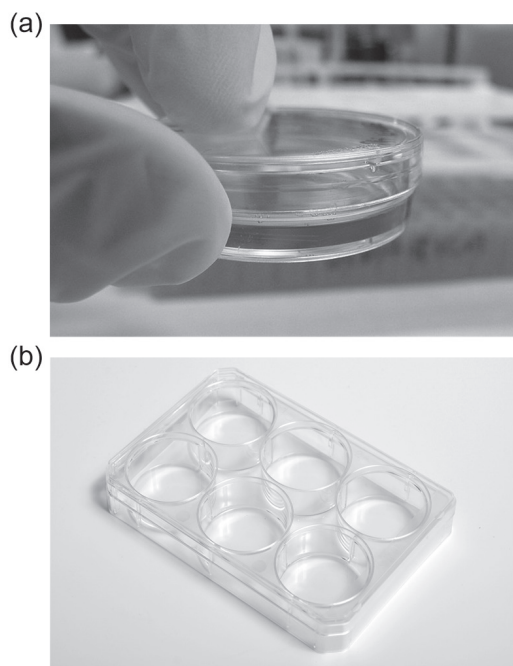


그림 1. 세포 배양을 위해 일반적으로 사용되는 (a) 페트리 디쉬(Petri dish)와 (b) 홈판 (well plate).

1.3 새로운 세포 배양 기술의 대두

세포 배양 기술은 재료, 전기, 전자, 기계 등 다양한 학문과의 융합을 통하여 한층 더 발전되고 보다 더 진보된 형태로 변모해가고 있는 추세이다. 특히 혈관 내 혈액의 흐름을 모사하거나, 기계적, 전기적 자극을 인가할 수 있는 전자재료기술의 개발은 세포 배양 기술과의 융합을 통하여 세포 배양 환경에 다양한 동적(dynamic) 자극 제공이 가능하게 되어 이전보다 더 체

내와 비슷한 환경을 조성하는 것을 용이하게 하였고 또한 물리적 자극을 이용한 세포 배양 효율 증진 등 새로운 바이오 연구의 지평을 여는 것에 토대가 되었다. 본 논문에서는 이러한 세포 배양을 위한 전자재료 기술의 동향 및 흐름 분석을 통해 세포 배양 기술 분야의 현재와 미래 발전 방향을 간략히 제시하고자 한다.

2. 본론

2.1. 미세 유체 플랫폼(Microfluidic platform) 기반의 세포 배양 기술

최근 반도체 제조 기술 중 하나인 포토리소그래피(photolithography)와 소프트 리소그래피(soft lithography) 기술의 발전으로 인하여 미세한 크기의 구조를 제작하는 것이 가능해졌고 이에 따라 미세 채널을 형성하여 매우 적은 양의 액체 시료를 조작하는 것이 가능해졌다. 몇몇 연구진에서는 혈관과 유사한 형태의 미세 유체 채널을 형성하고 혈액의 흐름과 유사한 환경을 조성한 상태에서 세포를 배양함으로써 기존 기술보다 한단계 더 발전한 형태의 세포 배양 기술 보여 주었다. 이러한 미세 유체 플랫폼 기반의 세포 배양 기술을 구현하기 위해서는 다음과 같이 크게 3가지 사항을 고려해야 한다.

2.1.1. 미세 유체 플랫폼을 구성하는 물질

첫 째는, 미세 유체 플랫폼을 구성하는 물질이다. 미세 유체 플랫폼을 구성하는 물질의 가장 중요한 점은 세포가 성장할 수 있는 환경이어야 하므로 생체 적합성을 지니고 있어야 한다는 것이다. 현재까지 체외 실험에서 가장 많이 사용되고 있는 물질은 폴리스티렌(polystyrene)으로, 이 물질은 우수한 생체적합성으로 인하여 전통적인 세포 실험용 기기를 포함하여 산업용 음식 및 음료 저장 용기로도 널리 사용되고 있다 [6]. 폴리스티렌은 언급한 생체 적합성 외에도 기계

적, 화학적으로 안정적이며 또한 투명한 특성으로 인하여 세포의 관찰이 용이하다는 장점이 있다. 그러나 폴리스티렌 제품의 경우 대학이나 소규모 연구기관에서 제작하기에는 제조 과정이 다소 복잡하고 특히, 미세 유체 채널 등의 마이크로 레벨의 가공을 위해서는 레이저 커팅(laser cutting) 장비나 밀링 머신(milling machine) 등의 장비를 필요로 하는 어려움과 번거로움이 있다 [7,8]. 이에 비하여 실리콘 기반의 탄성 물질인 poly(dimethylsiloxane)(PDMS)는 폴리스티렌과 마찬가지로 세포독성(cytotoxicity)이 거의 없는 우수한 생체 적합성을 나타내는 동시에 유연하고 신축 가능한 기계적 특성을 지녔으며, 무엇보다도 액상 기반의 공정을 통하여 미세 유체 채널을 포함하여 다양한 구조로 제작하는 것이 용이하다 [9]. PDMS는 또한 세포 호흡을 위한 산소 및 이산화탄소 등의 기체 통과가 가능하며 광학적으로 투명하여 세포 관찰이 가능하고, 세포 배양 시스템으로서의 여러가지 이점을 지니고 있기 때문에 미세 유체 채널을 구성하는 물질로 선호되어 현재까지 수많은 미세 유체 채널 관련 연구가 PDMS 기반으로 이루어지고 있다. 이밖에도 폴리우레탄(polyurethane), 폴리이미드(polyimide) 등 다양한 생체 적합성 물질이 미세 유체 채널을 구성하는 물질로 사용되고 있다 [10].

2.1.2. 미세 유체 플랫폼의 구조

둘째는, 세포가 배양되는 미세 유체 채널의 구조이다. 미세 유체 채널의 크기는 목적으로 하는 바에 따라 수십 마이크로에서 수 미리 까지 다양한 크기로 제작할 수 있다. 예를 들어 단일 세포의 정렬 및 분석을 목적으로 하는 장치의 경우에는 세포 하나의 크기와 비슷한 수십 마이크로미터의 사이즈 크기로 미세 유체 채널을 제작하며, 일반적인 미세 유체에 의한 세포 영향을 분석하기 위해서는 충분한 양의 세포가 배양되어야 하기 때문에 상대적으로 더 넓은 형태로 제작된다 [11,12].

앞서 언급한 것처럼 상당 수의 미세 유체 채널 플랫폼은 PDMS로 제작 되고 PDMS는 유연성을 지니고 있기 때문에 다양한 구조를 구현하거나 밸브 및 펌프 등과 같은 장치와 연결하는 것이 용이하지만 다른 한편으로는 강한 압력에 의한 채널 크기의 변형 등도 야기할 수 있기 때문에 더욱더 미세 유체 채널의 구조를 설계할 때 주의해야 한다.

2.1.3. 미세 유체 플랫폼의 밸브 및 펌프

마지막으로 셋 째는, 유체를 조절하는 밸브 및 펌프이다. 미세 유체 플랫폼은 일반적인 관류(perfusion) 시스템과 마찬가지로 유체가 흐르도록 하거나 멈추거나 혹은 유체의 흐름의 정도를 조절하는 기술을 핵심으로 삼으며 이러한 특성은 밸브 및 펌프를 통하여 조절이 가능하다 [13]. 장치를 구성하는 밸브 및 펌프는 수동 혹은 자동으로 구성이 가능하며, 수동으로 구현하는 경우는 조작의 간편함을, 자동으로 구성하는 경우 짧은 시간 내의 높은 처리량(throughput)을 나타낼 수 있다는 각각의 장점을 지닌다. 미세 유체 채널 플랫폼 기반의 시스템에서는 펌프를 통해서 유체가 주입되는 입구(inlet)와 사출되는 출구(outlet)이 존재하는데 미세 유체 플랫폼 기반의 세포 배양 기술의 가장 큰 장점중의 하나는 이러한 입/출구를 다수로 형성하여 단시간 내에 다양한 화학물질 및 약물의 처리가 가능하다는 것이다 [14].

2.2. 미세 유체 플랫폼(Microfluidic platform) 기반 세포 배양 기술 활용의 예

미세 유체 플랫폼 기반의 세포 배양 기술은 상대적으로 적은 세포 수를 사용하며 배지의 조성을 실시간으로 변화시킬 수 있기 때문에 미세 환경 변화에 대한 세포 반응을 관찰하는 것에 훨씬 더 용이하다는 장점으로 인하여 주로 약물 스크리닝(drug screening) 및 진단(diagnosis) 시스템으로 활용 되었다 [15,16]. Kane 그룹은 약물의 간(liver) 독성을 알아보기 위하여 그림 2

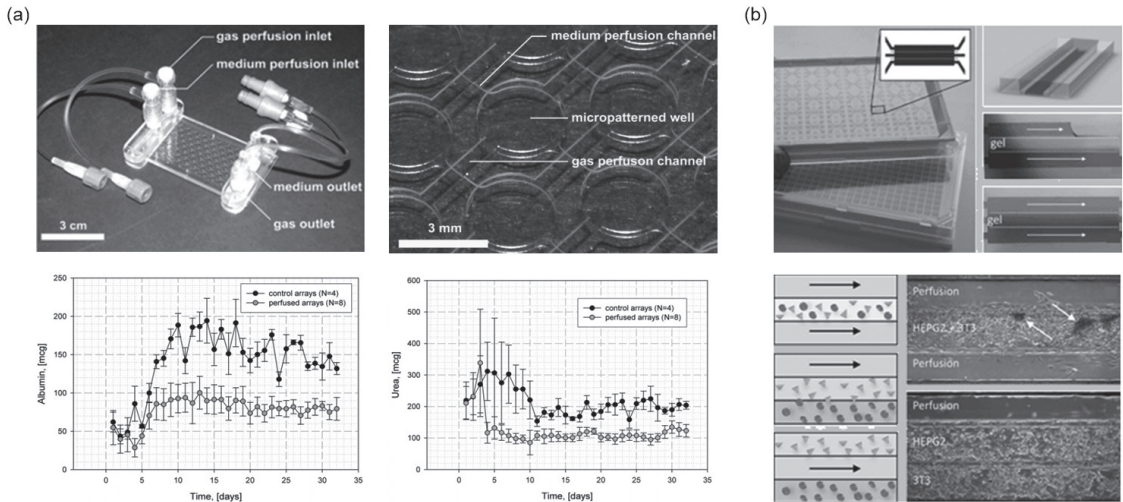


그림 2. 미세 유체 채널 기반의 세포 배양 플랫폼 연구 예시. (a) 8×8 배열의 미세 유체 채널 기반 세포 배양 플랫폼을 이용한 독성 연구 [17] (b) 미세 유체 채널 기반 3차원 세포 배양 기술 연구 [18]

의 (a)처럼 8×8 배열의 웰(well)을 포함하고 배지가 상시로 흐를 수 있는 미세 유체 세포 배양 플랫폼을 제작하고 쥐의 간세포(hepatocytes)와 3T3-J2 섬유아세포(fibroblast)를 함께 배양하였다 [17]. 정적인 상태에서 배양한 간 세포와 비교한 결과 미세 유체 플랫폼에서 배양된 간 세포가 비교적 일정한 알부민(albumin) 및 우레아(urea) 생성 속도를 나타내었고 이는 기존의 정적인 세포 배양 기술에 비하여 제작된 플랫폼이 보다 더 안정적이며 체내 환경과 유사함을 시사한다. Trietsch 그룹은 기존의 미세 유체 채널 기반의 세포 배양 기술에서 더 나아가 그림 2의 (b)와 같이 세포 배양 영역과 혈액 흐름을 모사하는 영역이 독립적으로 존재하는 미세 유체 채널 기반의 3차원 세포 배양 기술을 구현하였다 [18]. 연구진은 이 기술을 이용하여 혈액 속 리팜피신(rifampicin) 농도에 따른 간 세포(HEPG2 hepatocyte)에 대한 세포 독성 테스트를 진행하였고, 피부 세포(3T3 fibroblast cell)와 간 세포의 공배양(co-culture) 환경에 따른 차이를 확인할 수 있었으며, 암세포(4T1 breast cancer cell) 전이 과정에 대한 관찰

을 진행할 수 있었다.

2.3. 물리적 자극이 가능한 전자재료 기반의 세포 배양 기술

앞서 기술한 바와 같이 체외에서 세포를 배양할 때 구조적으로 체내와 유사한 환경을 제공하는 것도 이외에도 다양한 물리적인 자극이 인가될 수 있도록 기능적인 측면에서 모사하는 것 또한 중요하다. 여러가지 형태의 자극 중에서도 특히 전기적인 자극과 기계적인 자극은 간단한 형태의 장치 구성만으로도 구현할 수 있기 때문에 지금까지 수많은 연구가 이루어져 왔다. 또한 전자재료 기술과 바이오 분야 기술의 융복합이 이루어짐에 따라 새로운 형태의 물리적 자극 제공이 가능한 세포 배양 플랫폼들의 개발도 지속적으로 연구되고 있다.

2.3.1. 전기적 자극(Electrical stimulation)을 활용한 세포 배양 기술

체내에 존재하는 세포들은 여러가지 종류의 생리학

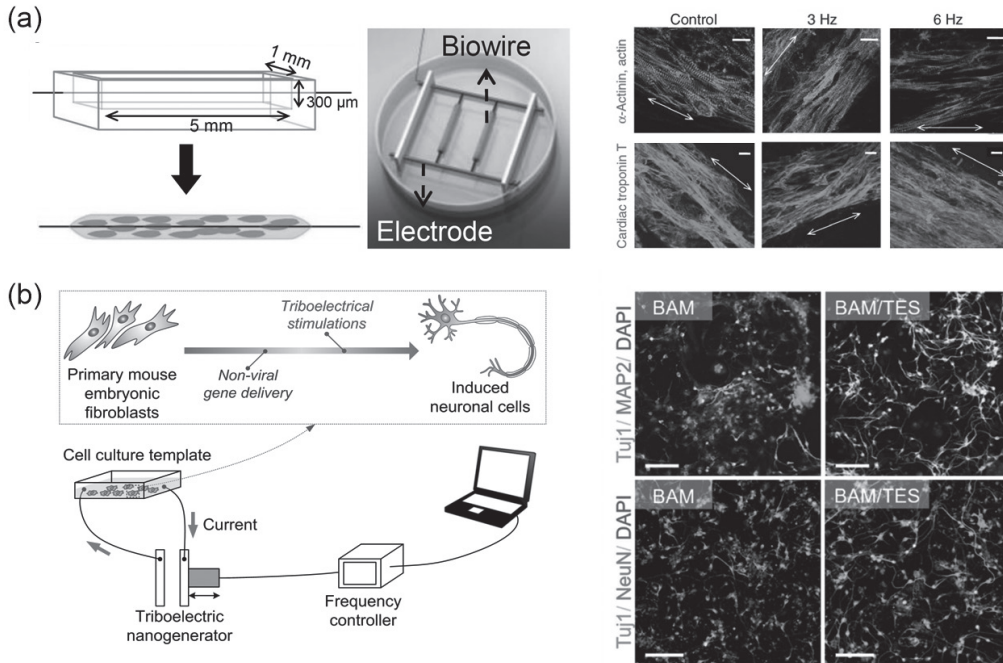


그림 3. 전기적 자극을 인가할 수 있는 세포 배양 플랫폼 연구 예시. (a) 전기 자극 인가형 3 차원 세포 배양 플랫폼을 이용한 줄기세포로부터 분화된 심장 근육세포의 성숙도 향상 연구 [28] (b) 마찰 전기 나노 소자 세포 배양 플랫폼을 이용한 체세포의 신경세포로의 직접교차분화 효율 향상 연구 [29]

적인 현상에서 발생하는 다양한 전기 자극에 노출된다. 이러한 전기 자극은 세포의 발달 과정에서 직간접적으로 관여하며 우리 몸의 기능을 유지하는데 중요한 영향을 미친다 [19]. 특히 연구 대상으로 삼는 세포가 심장 세포(cardiac cell)나 신경 세포(neural cell)와 같이 전기적 활동을 뚜렷하게 하는 세포라면, 온도, 습도, pH 등의 기본적인 체내 환경뿐만 아니라 전기적인 환경까지 고려해야 한다 [20 - 24]. 예를 들어 충분히 성숙한 심장 세포(mature cardiac cell)는 박동하며 전기장을 스스로 생성하지만, 세포의 발달 초기 단계에서는 심장 세포가 박동하지 않기 때문에 외부에서 전기장을 생성해 체내와 유사한 환경을 제공해주어야 한다. 전기적 자극을 구성하는 요소에는 전압, 전류, 주파수, 전기장

의 모양과 강도 등을 포함하며, 각 요소를 조절함에 따라 다양한 방식으로 세포에 영향을 줄 수 있다 [25]. 최근에는, 세포에게 체내와 비슷한 환경을 제공해주는 역할과 더불어, 줄기 세포 배양에 전기 자극이 강력한 도구가 될 수 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다 [20,23 - 27]. 줄기 세포는 재생 의학 측면의 질병 치료에 있어 잠재력이 매우 클 뿐만 아니라, 신약 개발 및 환자 맞춤형 치료제 시험 등에서 응용할 수 있어, 전기 자극 시스템 개발의 필요성이 더욱 강조되고 있는 추세이다.

캐나다 토론토 대학의 Radisic 그룹은 그림 3의 (a)와 같이 만능 줄기세포(human pluripotent stem cells, hPSCs)로부터 분화된 심장 근육세포(derived

cardiomyocytes)의 성숙도를 향상시키기 위하여 전기 자극 인가가 가능한 3 차원 구조의 세포 배양 플랫폼을 개발하였다 [28]. 해당 연구에선 3 차원 구조 세포 배양을 위해 가로 1mm, 세로 5mm, 깊이 300um를 가지는 우물 모양의 PDMS 템플릿을 제작하고, 외과 봉합용 실을 중앙에 위치시켰다. 그 후, 인간 배아 줄기세포 (Human embryonic stem cells, hESCs) 유래 심장조직과 인간 유도 만능 줄기세포(Human induced pluripotent stem cells, hiPSCs) 유래 심장조직을 콜라겐 겔(Collagen gel) 형태로 PDMS 템플릿 내에 넣어 약 7일 간 배양함으로써, 심장조직이 외과 봉합용 실 표면에서 자랄 수 있도록 하였다. 그 후, PDMS 템플릿을 제거하고, 전기 자극(3~4 V/cm, 3~6 Hz)을 인가함으로써, 심장조직의 성숙도를 관찰하였다. 전기 자극을 인가하며 7일 간 배양한 후 분석한 결과, 심장조직이 정렬된 모습으로 성장하였으며, 전기 자극을 받지 않은 대조군에 비해서 근 섬유의 미세 구조 조직이 현저히 증가할 뿐만 아니라, 전도 속도의 증가, 전기생리학적, Ca²⁺ 처리 특성이 모두 향상되었다. 기계적 자극의 경우 전기생리학적 성숙을 유도하지 못한다는 이전의 연구 결과를 토대로 볼 때, 전기적 자극이 심근 세포의 성숙도 향상에 좋은 환경을 제공한다는 점을 밝힌 연구로, 전기적 자극을 활용한 연구의 좋은 사례라고 할 수 있다. 그러나, 기존 줄기세포 분화 기술은 기형종(teratoma) 형성 가능성과 같은 안전성 및 윤리적 문제 등으로 인해 세포 치료나 임상 적용의 측면에 있어 여전히 한계점을 갖는다. 이에 최근에는 체세포로부터 전혀 다른 세포로의 전환을 유도하는 직접교차분화(direct reprogramming) 기술이 대두되며, 인간 배아 줄기세포(embryonic stem cell)를 비롯해 역분화 만능 줄기세포(induced pluripotent stem cell; ips)가 공통적으로 가지는 가지고 있는 기형종 유발 문제의 한계를 극복하는 새로운 세포 치료제로서 각광을 받고 있다. 이러한 직접교차분화 기술을 질병 모델링과 신약 개발

등에 실제 적용하기 위해, 세포 전환 효율 증대를 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

연세대학교 이태운 교수 연구팀은 그림 3의 (b)와 같이 전기 자극이 신경세포의 분화 및 기능 향상에 영향을 미친다는 기존에 보고된 사실에 착안하여 전기 자극 플랫폼을 개발하였다 [29]. 연구진이 개발한 전기 자극 시스템은 마찰 전기를 이용한 것으로, 마찰 시 접촉되는 면적, 접촉하는 빈도, 장치와 연결된 저항의 크기의 조절을 통해, 발생하는 전압, 전류, 주파수를 조절할 수 있었다. 연구진은 세포에 전기 자극을 가하기 위해, 고전도성의 티타늄(Ti)이 증착된 실리콘(Si) 기판을 구리선(Cu wire)을 이용하여 마찰 전기 발전 소자에 연결하였다. 그 후, 신경 세포의 활동 전위와 유사한 수준의 전기적 자극 (200nA, pulse type, 1Hz)을 체세포에 하루에 1 시간씩, 열흘 이상 인가하였다. 전기 자극이 인가된 쥐 배아섬유아세포(mouse embryonic fibroblasts)는 전기 자극을 받지 않은 대조군에 비해서 직접교차분화의 효율이 2.5배 이상 향상되고, 신경세포로의 유도 시간이 2배 이상 단축되었다. 교차분화된 신경 세포(induced neuronal cells)의 성숙도와 전기생리학적 특성 모두 향상되었으며, in-vivo 실험에서도 직접교차분화의 효율이 향상됨을 보고하였다. 이러한 결과는 전기 자극이 신경 퇴행성 질환의 치료를 위한 기능성 신경 세포를 배양하는 데 중요한 기술이 될 수 있음을 시사하는 동시에 전기자극을 제공하는 플랫폼이 의료용 목적으로도 사용될 수 있음을 보여준다.

2.3.2. 기계적 자극(Mechanical stimulation)의 제공이 가능한 세포 배양 기술

앞서 기술하였던 전기적인 자극과 더불어 세포 배양 단계에서의 기계적인 자극이 미치는 영향 또한 지난 수십년에 걸쳐 연구가 이루어져 왔다. 직관적으로 생각할 수 있는 생물체의 움직임 등으로 인해 발생하는 기계적인 자극 이외에도 체내에서는 다양한 방식의 기계적

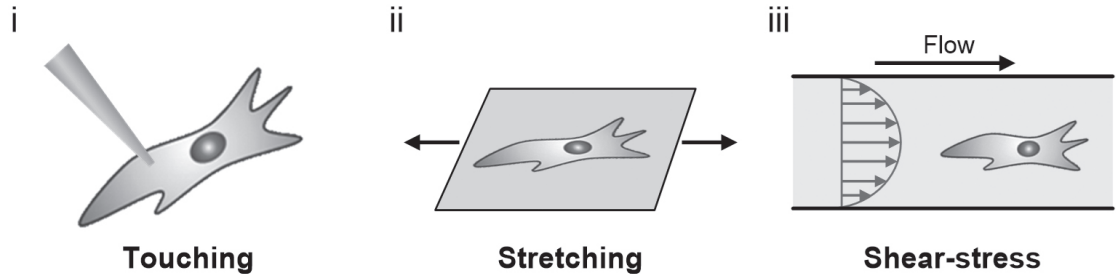


그림 4. 세포에 영향을 미칠 수 있는 기계적인 자극의 종류 대한 모식도, 세포 배양 단계에서 영향을 미칠 수 있는 기계적 자극의 종류에는 대표적으로 (i) 직접적인 접촉, (ii) 기계적인 신장, (iii) 전단 응력이 존재한다.

인 자극을 제공한다. 혈관 내의 환경을 예로 들면 혈액의 흐름에 의해 발생하는 유체 전단 응력 (fluid-shear stress) 및 주기적인 심장 박동에 의한 혈류로 인해 혈관 내벽에 인가되는 압력의 의한 자극이 지속적으로 발생하게 되고 이러한 기계적인 자극은 생물체의 특별한 움직임이나 활동 없이도 발생한다 [30]. 이렇게 혈관 내에서 자연적으로 발생하는 기계적 자극은 내피 세포(endothelial cell)나 근육세포의 형태, 기능 및 발달을 조절하고 그에 따라 세포의 이동이나 확산, 단백질 발현에 영향을 준다. 이밖에도 기계적인 자극은 다양한 세포에 대하여 세포의 증식, 사멸, 이동, 투과 등 전방위 적으로 영향을 끼치기 때문에 기계적 자극이 세포 기능에 미치는 영향과 메커니즘에 대한 이해는 비정상 상태에서 발생하는 질병 진행과 관련한 생리학적 과정을 밝히는 것에 있어서 필수적이며, 따라서 기계적 자극 요소를 인위 적으로 조절할 수 있는 세포 배양 플랫폼 구현을 통하여 기계적 자극과 세포 생리 사이의 상관관계에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있다.

세포에 인가되는 기계적인 자극의 종류는 그림 4와 같이 크게 3가지 종류가 존재한다. 첫 번째는 직접적인 접촉(touch)에 의한 자극이다. 접촉은 세포에 직접적으로 물리적인 힘을 인가하는 가장 간단하면서 고전적인 방식이다. 세포에 접촉 자극을 가하는 플랫폼의

경우 세포의 형태나 위치를 파악하기 위해서 광학 현미경과 결합하여 구성하는 것이 일반적이다. 예를 들어, Hayakawa 그룹은 기계적인 자극에 의해 세포의 기계 감응 채널(mechanosensitive channel)의 활성 정도가 달라지는 것을 관찰하기 위하여 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVECs)의 액틴 스트레스 섬유(actin stress fiber)에 파이브로넥틴(fibronectin)을 사용하여 10 μm 의 직경을 가지는 유리 구슬(glass bead)을 결합시키고 광학 현미경으로 관찰하면서 트위저(tweezer)를 이용하여 유리 구슬에 물리적인 힘을 인가하였다 [31]. 그 결과 광학 트위저를 통해 액틴 스트레스 섬유에 인가되는 물리적인 힘의 크기가 커질수록 Ca^{2+} 이온 농도가 증가하는 것 즉, 기계 감응 채널의 활성 정도가 증가하는 것을 확인하였으며, 기계적인 자극에 의해 세포 골격(cytoskeleton)이 변형될 때 기계 감응 채널이 활성화 되는 것에 대한 직접적인 증거를 최초로 제시하였다.

두 번째는 기계적인 신장(mechanical stretch)에 의한 자극이다. 기계적인 신장은 세포에 기계적인 자극을 인가하기 위하여 가장 널리 사용되는 방법으로 주로 세포가 부착되어 있는 기판을 늘리는 방식으로 구현된다. 기계적인 신장은 기판을 늘리는 방향에 따라서 기판을 한쪽 방향으로만 늘리는 단축형(uniaxial) 방식과 전



방향으로 늘리는 방사형(radial) 방식으로 세분화 할 수 있다. 미국의 Flexcell社は 전통적인 흠판과 유사한 형태의 기관 바닥 면을 신축성 있는 소재로 구현하고 기관 아래에 바닥 면을 밀어 올릴 수 있는 기계적인 장치를 구현하여 간단하게 방사형으로 기계적 신장 자극이 가능한 세포 배양 플랫폼을 제작하였다. Maksym 그룹은 이 플랫폼을 이용하여 기도 평활근(airway smooth muscle) 세포에 인가되는 기계적 자극의 유형을 조절하는 연구를 수행하였다 [32]. 그 결과 일반적으로 기계적 자극이 기도 평활근 세포의 수축 기능을 증진시킨다고 알려져 있는 사실과는 다르게 기계적 자극이 가해지는 유형이 매우 중요하며, 불균일하고 비대칭적인 기계적 자극 환경하에서 세포가 성장하는 경우 오히려 세포의 수축 기능에 변화를 일으켜 수축성 기능 장애와 관련된 천식과 같은 질병의 원인이 될 수 있음을 보고하였다. 이 밖에도, 많은 연구진이 이 세포 배양 플랫폼을 이용한 세포와 기계적 자극 사이의 상관관계에 대한 연구를 수행함으로써 전통적인 방법에서 벗어난 전자재료적인 기술을 이용한 세포 배양 플랫폼에 대한 새로운 접근이 상업적으로 성공할 수 있음을 보여주었다.

세 번째는 전단 응력(shear stress)에 의한 자극이다. 앞서 기술한 바와 같이 체내, 특히 혈관내 세포의 경우 혈류에 의한 전단 응력에 지속적으로 노출되고, 이는 혈관 내 세포의 부착, 증식, 이동 등에 지대한 영향을 미치게 된다. 따라서 전단 응력이 인가 될 수 있는 체내와 비슷한 환경을 체외에서 제공하여 세포를 배양하는 것은 세포 생리 분석에서 약물 개발까지 다양한 분야에 있어서 매우 중요하다. 전단 응력을 인가하는 것은 앞서 소개한 미세 유체 채널을 기반으로 하는 세포 배양 플랫폼을 통하여 구현할 수 있으며 현재까지 다양한 형태로 발전하였다. Fiddes 그룹은 기존의 세포 배양을 위한 미세 유체 플랫폼의 횡단면이 대부분 직사각형으로 구현되어 있어 실제 혈관과 다른 전단 응

력이 발생한다는 한계를 극복하기 위하여 소프트 리소그래피 방식을 통하여 원형 단면을 갖는 PDMS 기반의 미세 유체 채널을 구현 하였다 [33]. 연구진은 기존 방식으로 사각형의 단면을 가지는 PDMS 미세 유체 채널을 제작한 후 핵산에 희석 되어있는 액상의 실리콘 올리고머(silicone oligomer)를 채운 뒤 N_2 기체를 불어 넣어 기체의 압력에 의해 미세 유체 채널이 원형으로 형성되게 함으로써 실제 혈관의 크기뿐만 아니라 형태와 유사한 미세 유체 채널 기반의 세포 배양 플랫폼을 구현하였고 내피(endothelial) 세포를 벽면에 형성함으로써 보다 더 혈관과 유사한 환경을 구현하였다.

3. 결론

최근까지 정적이었던 전통적인 세포 배양 기술의 한계를 극복하고 체내와 비슷한 환경을 제공하고자 전기, 기계, 재료, 생명 분야 등 다양한 학제간의 융복합을 통하여 새로운 개념의 세포 배양 플랫폼의 발전이 이루어져 왔다. 본 논문에서는 재료, 전기, 기계적인 요소가 세포 배양에 있어서 가지는 중요성에 대해 설명하고 새롭게 개발된 세포 배양 기술들에 대한 소개를 진행하여 현재까지의 세포 배양 기술에 대한 연구 동향을 정리하였다. 현재까지의 연구를 분석해 보았을 때 세포 배양 기술의 진행 방향은 생체와 비슷한 구조적, 물리적 환경 조성을 위한 기술 개발이 지속적으로 이루어질 것으로 예상된다. 특히, 최근까지도 세포 배양 단계에서 복합적인 자극을 인가하는 기술의 개발은 턱없이 부족한 실정이기 때문에 전기적/기계적 혹은 다양한 형태의 자극을 동시에 인가할 수 있는 세포 배양 플랫폼의 개발이 기대된다. 이러한 관점에 있어서 생체 적합성 재료의 개발과 더불어, 미소 전자 기계 시스템(microelectromechanical systems; MEMS) 등 과 같은 기술의 발전은 향후에도 소형화되고 효율적이며 다기능을 수행할 수 있는 세포 배양 기술 개발의 원동력

이 될 것으로 예상된다.

4. 참고문헌

1. Aoki S., Takezawa T., Sugihara H., Toda S., *Pathol. Int.* **66**, 554 (2016).
2. Nilesh G., Jeffrey R. L., Brijeshkumar P., Deepak E. S., Bhuvaneshwar V., Vivek G., *Bioeng. Transl. Med.* **1**, 63 (2016).
3. Yu F., Iliescu F. S., Iliescu C., *J. Microelectron. Electron. Components Mater.* **46**, 163 (2016).
4. Knight, E., Przyborski, S., *J. Anat.* **227**, 746 (2015).
5. Uto K., Tsui J. H., DeForest C. A., Kim D.-H., *Prog. Polym. Sci.* **65**, 53 (2016).
6. Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T., Montuori P., Lacorte S., *Food Control* **27**, 132 (2012).
7. Esther R., Irene F., Michael O., Thomas P., Steffen H., Johannes P., Peter H., Christoph R., Johannes H., *Biomaterials* **29**, 1796 (2008).
8. Rác B., Mulas G., Csongrádi A., Lóki K., Molnár Á., *Appl. Catal. A Gen.* **282**, 255 (2005).
9. Leclerc E., Sakai Y., Fujii T., *Biomed. Microdevices* **5**, 109 (2003).
10. Krishnamoorthy M., Hakobyan S., Ramstedt M., Gautrot J. E., *Chem. Rev.* **114**, 10976 (2014).
11. Carlo D. Di, Wu L. Y., Lee L. P., *Lab Chip* **6**, 1445 (2006).
12. Jang K.-J. & Suh K.-Y., *Lab Chip* **10**, 36 (2010).
13. Unger M. A., *Science (80-.)*, **288**, 113 (2000).
14. Zhang C., Zhao Z., Abdul Rahim N. A., van Noort D., Yu H., *Lab Chip* **9**, 3185 (2009).
15. Dittrich P. S. & Manz A., *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 210 (2006).
16. Mao X. & Huang T. J., *Lab Chip* **12**, 1412 (2012).
17. Bartholomew J. Kane, Michael J. Zinner, Martin L. Yarmush, Mehmet Toner, *Analytical Chemistry* **78**, 4291 (2006).
18. Trietsch S. J., Israëls G. D., Joore J., Hankemeier T., Vulto P., *Lab Chip* **13**, 3548 (2013).
19. Thompson D. M., Koppes A. N., Hardy J. G., Schmidt, C. E., *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **16**, 397 (2014).
20. Huang Y. J., Wu H. C., Tai N. H., Wang T. W., *Small* **8**, 2869 (2012).
21. Kim. S. W, Kim H. W, Huang W, Okada M, Welge J. A., Wang Y, Ashraf M., *Cardiovasc. Res.* **100**, 241 (2013).
22. Chang K. A., Kim J. W., Kim J. A., Lee S. E., Kim S. Suh W. H., Kim H. S., Kwan S., Kim S. J., Suh Y. H., *PLoS One* **6**, (2011).
23. Akhavan O., Ghaderi E., Shirazian S. A. Rahighi R., *Carbon N. Y.* **97**, 71 (2016).
24. Chan YC, Ting S, Lee YK, Ng KM, Zhang J, Chen Z, Siu CW, Oh SK, Tse HF, *J. Cardiovasc. Transl. Res.* **6**, 989 (2013).
25. Tandon N, Cannizzaro C, Chao PH, Maidhof R, Marsano A, Au HT, Radisic M, Vunjak-Novakovic G, *Nat. Protoc.* **4**, 155 (2009).
26. Yamada M, Tanemura K, Okada S, Iwanami A, Nakamura M, Mizuno H, Ozawa M, Ohyama-Goto R, Kitamura N, Kawano M, Tan-Takeuchi K, Ohtsuka C, Miyawaki A, Takashima A, Ogawa M, Toyama Y, Okano H, Kondo T, *Stem Cells* **25**, 562 (2006).
27. Wong N., Kam S., Jan E., Kotov N. a, Kam N. W. S., *Nano Lett.* **9**, 273 (2009).
28. Sara S N, Jason W M, Jie L, Roozbeh A-S, Yun X, Boyang Z, Jiahua J, Stéphane M, Mark G, Anne H, Nimalan T, Michael A L, Kumaraswamy N, Gil JG, Peter H B, Gordon K, Milica R, *Nat. Methods* **10**, 781 (2013).

29. Jin Y H, Seo JM, Lee JS, Shin S, Park H-J, Min SG, Cheong EJ, Lee T Y, Cho S-W, *Adv. Mater.* **28**, 7293 (2016).
30. Liu M., Tanswell A. K., Post M., *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **277**, L667 LP (1999).
31. Hayakawa K., Tatsumi, H., Sokabe M., *J. Cell Sci.* **121**, 496 (2008).
32. Maksym G. N., Deng L., Fairbank N. J., Lall C. A., Connolly S. C., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **83**, 913 (2005).
33. Lindsey K. F, Neta Raz, Suthan S, Ethan T, Craig A. S, Aaron R.W, Eugenia K, *Biomaterials* **31**, 3459 (2010).