다인바이오 34th 기초실험방

바이오 장기칩 (Organs-on-chips)을 이용한 생체모사 질병모델 개발

1. 바이오 장기칩이란?

인체는 자연에 존재하는 가장 정교하고 복합한 생물학적 시스템의 대표적인 예이다. 특정한 기능을 지닌 분화된 세포들이 다양한 조합과 패턴으로 군집을 이루어 조직을 형성하고, 다른 종류의 조직과 만나 장기를 만들며, 이러한 장기들이 유기적으로 연결, 작동되어 생명유지를 가능하게 하는 계층적 시스템이다. 인체 장기의 기본 유닛을 미세공학과 세포생물학 기술의 접목을 통해 칩 내에 생리적, 기계적 환경을 구현해낸 것을 바이오 장기칩이라 한다.

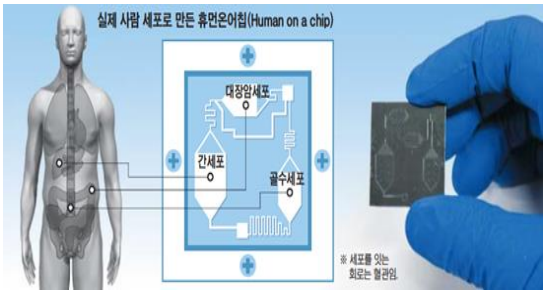


그림 1 항암제의 체내 효능을 평가하기 위한 장기 온어 칩
(Sung, Lab on a chip, 9(10), 1385-94, 2009)

2. 바이오 장기칩 모델의 중요성

생명과학 접근법의 한계:

- 배양접시 혹은 플라스크에서 세포 배양 후 다양한 외부자극에 대한 반응을 관찰하고 이를 통해 인체 내 반응을 유추하나, 인체장기의 복잡한 구조와 기능을 파악하기에 어려움이 존재한다.
- 최근 언급되고 있는 3 차원 세포배양 모델의 경우 세포 외 기질단백질로 형성된 하이드로젤 안에 세포를 배양하여 3 차원 조직의 구조적, 기계적 특징을 좀 더 정확히 모사할 수 있게 해준다. 또한 세포의 분화와 그에 따른 생리학적 구조와 기능을 장시간 유지하는데 기존의 방법보다 효과적인 것으로 나타났다. 하지만 이러한 3 차원 세포배양 모델에서도 생체내의 기계적, 생화학적 미세환경을 모사하지 못하는 단점을 지니고 있다. 예를 들어, 결합조직 내에서의 미세혈류 흐름이나, 면역세포의 이동에 관련하는 화학주성인자의 농도구배 등은 3 차원 세포 배양모델에서 구현하기가 쉽지 않다.

윤리적 한계:

- 동물모델을 이용한 연구의 경우, 동물모델의 확립과 유지에 장시간과 고비용을 요구되며, 또한 최근 동물복지에 대한 인식이 높아져 동물실험에 대해 윤리적 문제가 대두되고 있다. 실제로 EU 에서 2013 년 3 월부터 화장품 개발을 위한 동물실험을 전격 금지하고, 동물실험을 통해 생산된 화장품의 수입을 금지하였다. 국내에서도 2015 년 11 월 동물실험을 통해 개발된 화장품을 국내에서 유통 판매금지하는 법안이 통과되었다.

  동물모델을 이용한 연구의 가장 큰 문제는 인체와 실험동물간에 생물학적으로 많은 차이점이 있으므로 인체 내 현상을 이해하는데 있어 직접적인 적용이 어렵다.

학술 상담 및 제품 문의 / 다인바이오㈜

TEL. 031-748-8166 FAX. 031-748-8265 E-mail. dyne@dynebio.co.kr
URL. www.dynebio.co.kr SNS. www.facebook.com/dynebio

다인바이오 34th 기초실험방

바이오 장기칩 (Organs-on-chips)을 이용한 생체모사 질병모델 개발

- 따라서 기존의 대리모델들의 문제점을 보완하고 인체를 더 잘 모사할 수 있는 새로운 모델개발이 시급하며, 바이오 장기칩은 새로운 대체모델로 적합하다 할 수 있다.
- 개발약물에 문제가 있어 신약개발이 실패할 것을 저비용과 단시간에 예측 가능하게 하여, 임상실험의 성공확률을 높일 수 있는 장점을 지닌다.

3. 바이오 장기칩의 연구동향

현재 바이오 장기칩의 연구동향은 생체 내 폐, 간, 신장, 심장, 신경, 피부, 뼈 등 다양한 장기를 칩에서 모사하여 각 장기와 관련된 질환이나 표적 약물 스크리닝에 활용하기 위한 연구가 진행되고 있다.

1) 폐칩(Lung-Chip)
폐의 기본 구조인 허파꽈리와 주변혈관의 복합조직 구조를 모사하고, 기계적인 동작을 유도하여 호흡에 의한 허파꽈리의 운동을 모사하고, 혈관조직 쪽으로 유동을 형성하여 폐와 흡사한 미세환경을 칩 내에 구현하였다. 나아가 폐에서 일어나는 염증/면역반응과 같은 복잡한 생리학적 현상을 모사 가능하게 해준다.
관련 논문: *Science 09 Nov 2012: Vol. 338, Issue 6108, pp. 731*

2) 간칩 (Liver-Chip)
미세 유체 칩 내에서 간세포를 7 일간 배양하게 하여 간세포의 특징적 생리활성을 측정할 수 있다. 이를 통해 약물이 간세포에 미치는 영향을 장시간 관찰 할 수 있으며, 칩에서 배양된 cell junctions, glycogen storage, bile canaliculi 를 포함한 간 모사 조직을 통해 생리적 현상을 관찰 할 수 있다.
www.liverchip.com
관련 논문: *Xenobiotica. 2015 Jan;45(1):29-44.*

3) 신장칩 (Kindney-Chip)
물질여과 및 재흡수의 기능을 지니고 있는 신장의 기본 구조인 네프론(nephron)의 모사칩을 제작하여 상피조직과 혈관조직을 구현하였다. 혈류를 모사한 미세유체를 통해 약물의 흡수 및 이에 따른 생리적 반응을 관찰할 수 있다.
관련 논문: *Integr Biol (Camb). 2013 Sep;5(9):1119-29.*

4) 심장칩 (Heart-Chip)
심혈관 미세생리적 시스템을 구축하고 심혈관 줄기세포를 배양하여 미세 유체 흐름을 구현하고, 이를 통해 심혈관 약물독성평가의 스크리닝을 가능하게 하여 약물발굴 및 심혈관 질환의 모델개발에 대한 가능성을 제시하였다.
관련 논문: *Sci Rep. 2015 Mar 9;5:8883.*

5) 신경칩(Nerve-Chip)

학술 상담 및 제품 문의 / 다인바이오㈜

TEL. 031-748-8166 FAX. 031-748-8265 E-mail. dyne@dynebio.co.kr
URL. www.dynebio.co.kr SNS. www.facebook.com/dynebio

다인바이오 34th 기초실험방

바이오 장기칩 (Organs-on-chips)을 이용한 생체모사 질병모델 개발

근육세포와 운동신경을 동시에 배양할 수 있는 미세유체 플랫폼을 제작하여 3 차원 신경돌기의 형성을 관찰과 근육세포와 신경분포를 조절 가능하게 하였다. 또한 칩 내의 구조물에 근육세포를 부착하여 근육세포의 운동역학을 측정 가능케 하였다.
관련 논문: *Science Advances 03 Aug 2016: Vol. 2, no. 8, e1501429*

4. 바이오 장기칩의 향후 전망

전임상 약물실험에서 기존의 세포배양법, 동물모델과 함께 제 3 의 대리모델로 개발할 수 있는 가능성 제시한다. 인체세포를 이용한 모델이므로 동물모델의 단점을 보완하고, 미세유체기술 등 마이크로 기술을 융합하여 인체의 복잡한 조직 구조를 모사하였기 때문에 기존의 세포배양 모델의 단점을 극복할 수 있다. 따라서 장기칩을 사용할 경우 개발 약물의 효과와 독성에 대해 전임상 단계에서 신뢰성 있는 결과를 제시하고, 비용과 시간의 단축을 유도하는 효과를 얻을 수 있다.

또한 인체 내의 생리학적, 병리학적 현상을 실시간으로 관찰, 분석, 조작이 가능하며 이를 통해 질병발생 및 진행 인체 반응의 기전연구에 효율적인 플랫폼으로 사용 가능하다.

그리고 바이오 장기칩은 배양에 적은 양의 세포가 필요하고, 인체와 유사한 생리학적 환경을 제공하기 때문에 인체 내에서 추출한 원시세포의 배양이 용이하다. 따라서 이러한 기술적인 요인을 통해 개인맞춤형 의학에 활용 가능하여, 환자 개개인에 맞춤화된 약물의 효용성과 안전성을 좀 더 정확히 테스트 하는데 유용하게 사용 가능하다. 또한 약물에 긍정적으로 반응하는 환자군을 찾게 해 줌으로써 결국에는 임상실험의 중요한 기술로 발전될 잠재성을 지니고 있다.

최근 많은 연구자들이 하나의 장기칩에서 나아가 다장기(multi-organ) 모델들을 약물개발의 플랫폼 기술로 상용화를 추진하고 있다. Wyss Institute 는 이 분야에서 선두그룹으로 미국국방성 DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency)으로부터 2012 년 370 억원 규모의 연구비를 지원받아 human body-on-a-chip 시스템 개발을 진행하여, 현재 Emulate 사를 통하여 상용화되고 있다. 또한 독일에서 TissUse 사가 다장기칩(multi-organ chip) 플랫폼을 개발하여 약물스크리닝 목적으로 연구와 상용화를 추진하고 있다.

5. 다인바이오 바이오 장기칩

다인바이오 연구개발본부에서는 2014년과 2015년 중소기업청의 융복합기술개발사업 과제에 선정되어 홍익대학교 산학협력단과 공동연구개발을 진행하고 있다.
- 2014년 선정된 [in vitro 인체 모사 플랫폼을 이용한 안정성, 유효성 평가 및 기능성 식품개발] 과제에서 3차원 장융모조직을 모사한 장-간칩을 이용하여 기능성 물질의 효능을 평가하는 시스템을 개발하였다.
- 2015년 선정된 [나노, 바이오 융합기술 기반 동물대체 스킨 온어 칩] 과제에서 3차원 인공피부와 혈관조직을 구현한 마이크로 스킨온어칩을 개발 연구진행하고 있다.

학술 상담 및 제품 문의 / 다인바이오㈜

TEL. 031-748-8166 FAX. 031-748-8265 E-mail. dyne@dynebio.co.kr
URL. www.dynebio.co.kr SNS. www.facebook.com/dynebio