신약 개발의 새로운 패러다임, 생체 모사 장기칩 (Organ-on-a-chip) 기술 동향

서수영, 한국산업은행

요약문

최근 미국 정부가 신약 개발 단계에서 동물실험 의무 조항을 삭제하면서 실험동물을 대신할 수 있는 대체시험법에 대한 관심과 필요성이 커지고 있다. 동물대체시험법으로 장기 칩, 오가노이드, 컴퓨터 시뮬레이션, 빅데이터 등 여러 기술이 제시되고 있다. 그중 장기 칩은 체내 장기의 물리적·생리적 환경을 체외에서 구현할 수 있고, 2 차원 세포배양법과 동물실험의 한계를 극복할 수 있다는 점에서 국내외에서 미래 유망 기술로 여겨지고 있다. 지금까지 폐 칩, 혈관 칩, 눈 칩 등 다양한 종류의 단일장기 칩과 장기 간 상호작용 연구를 위한 다중장기 칩에 대한 연구 성과가 발표되면서 비임상 플랫폼으로서 장기 칩의 잠재성이 주목받고 있다. 현재 글로벌 장기 칩 시장은 미국, 유럽 등 주요국이 우수한 기술력을 바탕으로 우위를 점하고 있다. 주요국 대비 국내는 아직 시장 형성 초기 단계이지만 원천기술 개발과 정부의 지원 노력이 지속되면서 앞으로 점차 성장할 것으로 예상된다. 기술의 상용화까지 해결해야 할 과제는 많지만, 연구기관과 정부, 유관 산업(제약, 화장품 등) 간의 조직적인 협력체계를 통한 전략적 연구개발이 지속된다면 강화된 경쟁력을 바탕으로 글로벌시장에 안정적으로 진입할 것이라 기대된다.

동물대체시험법, 체외 플랫폼, 장기 칩, 정밀의학, 질병 모델링

Alternatives to animal testing, In-vitro platform, Organ-on-a-chip, Precision medicine, Disease modeling

1. 개요

1.1. 장기 칩 개발 배경

오랫동안 연구진들은 동물실험을 통해 여러 화학물질의 독성이나 유효성을 평가해왔다. 하지만 유럽 등 선진국을 중심으로 동물복지 실현을 위한 대상이 실험동물로 확대되면서 동물실험을 지양하고자 하는 움직임이 전 세계적으로 일어나고 있다. 세계 최초로 동물실험에 대한 규제를 시작한 영국의 동물학자인 윌리엄 러셀과 미생물학자 렉스 버치는 동물실험에 대한 '3Rs'라는 원칙을 제시하였다. '3Rs'는 동물실험을 비동물실험으로 대체(replacement)하고, 동물실험에서 동물 수를 최대한 줄이며(reduction), 동물실험에서 실험동물의 통증과 스트레스를 완화(refinement)시키는 것을 의미한다. 동물실험을 최소화하면서 연구의 목적을 달성하기 위해서는 신뢰도가 높은 대체시험법이 개발되어야 하며, 그 시험법 중 하나로 장기의 특징을 체외에서 구현할 수 있는 장기 칩

이 등장하였다.

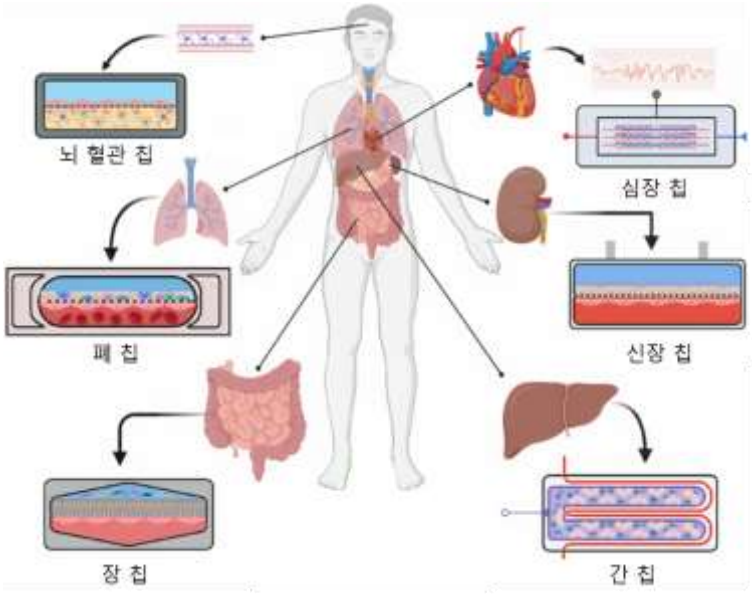

그림 1. 장기 칩[3]

1.2. 장기 칩의 정의 및 특징

1.2.1. 장기 칩 정의

장기 칩(organ-on-a-chip)이란 인체 장기 유래 세포들을 3 차원 환경에서 배양한 뒤 미세유체역학(microfluidic) 기술 등을 활용하여 장기의 구조나 특징을 구현한 체외(in vitro) 플랫폼을 의미한다. 예를 들어, 혈관 칩(vessel-on-a-chip)은 혈관세포를 실제 혈관의 구조와 비슷한 관(lumen) 형태로 배양한 뒤 관 내부에 배양액을 일정한 속도로 흘려주어 실제 혈관과 비슷한 구조와 물리적 특징을 재현한 모델이다.

1.2.2. 장기 칩 요소기술

장기 칩은 3 차원 세포배양(3D cell culture) 기술, 세포 공배양(cell co-culture) 기술, 미세유체역학 기술이 주요 핵심 기술로 융합되어 나타난 영역이다. '3 차원 세포배양'이란 세포외기질(extra-cellular matrix, ECM)로 구성된 스캐폴드(scaffold)나 바이오리액터(bioreactor) 등을 이용하여 세포를 생체내(in vivo)와 유사한 3 차원 형태로 배양하는 기술을 의미한다. 전통적인 세포배양법은 세포를 페트리디시(petri dish) 등의 단단하고 평평한 세포배양 접시에 2 차원으로 배양하는 것이다. 이러한 방식은 배양 및 시험 과정이 편리하다는 장점이 있지만 세포가 유래된 생체 환경과 생리적 연관성이 낮아 세포의 증식, 분화, 유전자발현 등에 차이를 유발하는 단점을 가진다. 3 차원 세

포배양을 위해서는 세포가 유래된 조직과 특성이 유사한 재료를 활용해야 한다. 콜라겐(collagen), 알기네이트(alginate), 젤라틴(gelatin), 아가로스(agarose), 매트리겔(Matrigel) 등의 재료들이 많이 활용되고 있으며, 최근에는 조직에서 세포를 제거하는 탈세포화(decellularization)를 통해 얻은 세포외기질이 세포배양을 위해 스캐폴드로 활용되고 있다.

우리 몸의 세포는 세포외기질뿐만 아니라 주변에 있는 다른 종류의 세포들과 상호작용하며 존재하고 기능하며 반응한다. 따라서 장기 칩에는 생리적 연관성(physiological relevance)을 더욱 높이기 위해 장기를 구성하는 여러 종류의 세포를 함께 배양하는 '세포 공배양' 기술도 활용된다. 세포의 분화 및 증식, 면역반응, 약물반응 등 체내에서 일어나는 여러 생리적, 병리적 반응이 세포 간 복잡한 신호체계에서 영향을 받는 것으로 알려졌다. 즉, 단일세포만을 배양하는 것보다 조직을 구성하는 여러 세포를 함께 배양하였을 때 약물에 대한 반응성 등을 정확히 예측할 수 있다. 세포 공배양을 위해서는 단순히 세포를 섞어 배양하는 것이 아니라 여러 종류의 세포가 성장하고 정상적으로 기능할 수 있도록 배양 조건(세포 농도, 배양액 조성 등)을 최적화하는 것이 핵심이다.



그림 2. 장기 칩에 적용된 3차원 세포 공배양 기술[10]

마지막 주요 기술인 '미세유체역학'은 마이크로, 나노 스케일의 미세한 환경에서 적은 양의 시료를 이용하여 유체의 특성이나 물질의 이동, 반응 등을 분석하는 기술이다. 앞서 기재된 바와 같이 미세유체역학을 활용하면 장기의 기계적, 물리적인 특징을 생체외에서 구현할 수 있다. 칩상에 있는 미세한 채널에 세포를 배양한 뒤 일정한 속도로 배양액을 주입하여 세포에 전단응력(shear stress)을 인가할 수 있으며, 이러한 기술을 이용할 경우 혈관이나 림프관 등 유체의 흐름이 존재하는 장기의 환경을 재현할 수 있다. 뿐만 아니라 세포가 배양된 미세한 채널의 양옆에 있는 채널의 압력을 조절하여 중앙 채널을 반복적으로 수축(compression) 혹은 팽창(expansion)시켜 폐와 같이 움직임이 있는 장기의 환경을 구현할 수 있다. 이러한 기계적인 자극이 세포의 성숙, 재생, 생리적 반응 등에 영향을 끼치는 것으로 알려지면서 생체 미세환경을 유사하게 구현하는 것이 세포배양에 있어서 중요한 요소로 여겨지고 있다.

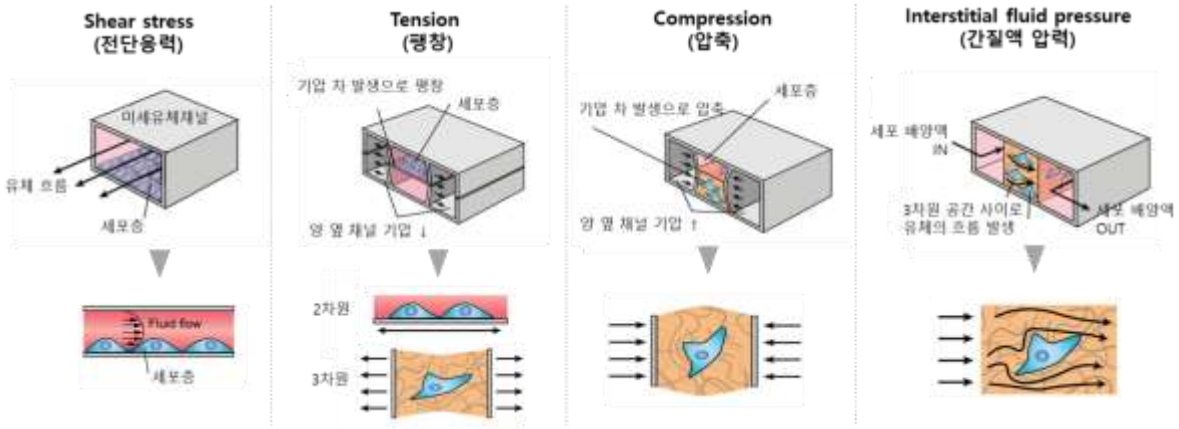

그림 3. 장기 칩에 적용된 미세유체역학 기술[5]

1.3. 장기 칩의 필요성

앞서 언급된 바와 같이 기존의 2 차원 세포배양법은 생리학적 연관성이 낮으며, 동물실험은 사람과 다른 종(species)이라는 본질적 한계와 동물복지 이슈 등 여러 장벽이 있다. 동물실험을 지양하고자 하는 움직임이 세계적으로 점차 확대되면서 앞으로 높은 신뢰도를 보이는 동물대체시험법에 대한 수요와 필요성은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 생체 환경과 유사한 조건에서 배양된 세포가 생리·병리학적 연구에서 높은 정확도를 보이는 것으로 알려지면서 장기의 유형별로 특징적인 미세환경을 칩상에 반영하기 위한 세밀한 디자인이 요구되고 있으며, 이를 바탕으로 개발된 장기 칩은 동물실험을 대체할 수 있는 장래성 있는 기술로 여겨지고 있다.



그림 4. 장기 칩 비교(2차원 세포배양, 동물실험)

장기 칩은 약물 개발 단계에서 후보 물질의 유효성이나 독성을 판별하기 위한 비임상 체외 플랫폼뿐만 아니라 환자 세포 기반의 맞춤형 플랫폼(personalized in vitro platform)으로도 활용 가능

하다. 동일한 질병군에 속하더라도 환자마다 증상과 약물에 대한 반응이 다른 경우가 많아 환자별 맞춤의학(personalized medicine)에 대한 필요성이 증가하고 있다. 환자의 유전정보를 담고 있는 세포로 제작된 체외 모델은 환자 개인별 맞춤형 치료법의 효용성과 안전성을 테스트하고, 환자에게 유효한 치료법을 디자인하기 위한 도구로 사용될 수 있다.

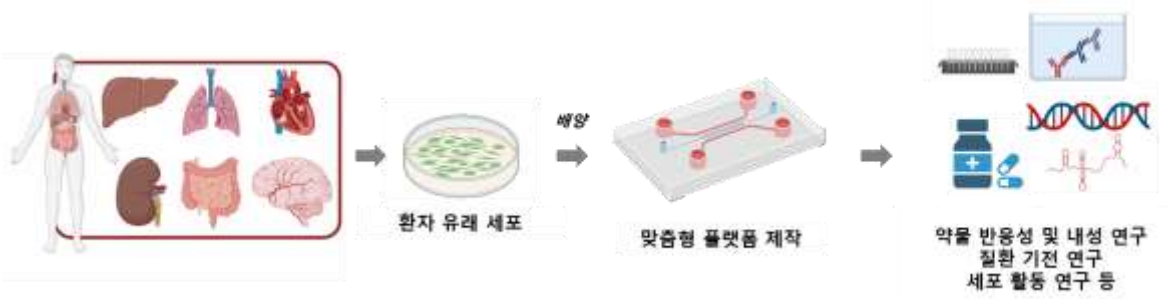

그림 5. 장기 칩 활용 영역[12]

기계적 움직임이 존재하는 대표 장기인 폐를 시작으로 체내 다양한 장기를 모사하는 칩이 개발되고 있으며, 생리적 연관성과 칩의 신뢰도를 높이기 위한 연구개발이 활발히 진행되고 있다. 따라서 다음 장에서는 대표적인 사례들을 중심으로 현재까지 개발된 장기 칩 기술 동향을 개괄적으로 살펴보고자 한다.

2. 장기 칩(Organ-on-a-chip) 기술 동향

최초의 장기 칩은 2010 년 미국 하버드대학의 위스연구소(Wyss Institute)에서 개발한 '폐 칩(lung-on-a-chip)'이다. 폐 칩은 세포가 배양된 채널을 중심으로 양쪽에 있는 채널의 압력을 조절하는 방식으로 폐의 움직임을 구현한다. 이때 세포가 배양된 분리막이 반복적으로 수축되거나 인장되면서 세포에도 동일한 기계적 자극이 가해진다. 이러한 기계적 움직임은 세포의 생리적 반응뿐만 아니라 미세먼지와 같은 나노입자의 이동, 폐 암세포의 증식이나 약물에 대한 반응성에도 영향을 끼치는 것으로 알려졌다. 따라서 호흡을 통해 폐로 유입되는 미세먼지의 독성 연구나 폐암 치료제 연구에 있어서 폐의 움직임(수축·팽창)을 구현하는 것이 중요한 요소로 고려되고 있다.

'혈관 칩(vessel-on-a-chip)'을 제작하는 대표적인 방법으로는 하이드로겔 내부에 마이크로 니들 등을 이용하여 원기둥 형상의 공간을 만들고 그 내부에 혈관세포를 배양하는 방법과 혈관형성(vasculogenesis)과 혈관신생(angiogenesis) 과정을 유도하여 제작하는 방법이 있다. 이와 같은 과정으로 형성된 체외 혈관에 펌프를 이용하여 일정한 속도로 배양액을 주입하면 혈관에 존재하는 혈액 흐름 환경을 모사할 수 있다. 혈관세포가 유체의 흐름에 노출되었을 때 혈관 특이적인 마커의 발현이 증가하며, 형성된 혈관의 투과도가 낮아지는 등 혈관의 기능이 강화되는 것으로 보고

되었다. 장기 칩에 적용되는 기계적 움직임은 장기의 기능을 실제와 유사하게 유도하기 위한 목적으로 사용되기도 하지만 장기에 발생하는 병적인 환경을 재현하기 위해 활용되기도 한다. 2018년에 《Nature communications》에 소개된 혈관 칩에서는 혈관세포가 배양된 채널의 일부분에 기계적 자극을 인가하여 혈관이 손상되는 현상과 지혈 과정을 재현하고, 지혈 과정에서 전단응력과 특정 인자 간의 영향을 분석하여 출혈 모델로서 임상적 유용성을 보여주었다.

2019년에 《Nature medicine》에 게재된 '눈 칩(eye-on-a-chip)'은 안구의 표면 구조와 실제 사람의 눈 깜빡임, 눈물층까지 모사하면서 학계에서 큰 주목을 받았다. 사람 안구의 곡률반경을 가지는 고분자 틀에 각막세포와 결막세포를 공배양하고, 하이드로겔로 제작된 인공 눈꺼풀이 인공안구 위에서 일정한 속도로 움직일 수 있도록 컴퓨터로 제어하였다. 그리고 눈꺼풀이 움직이면서 눈물 채널을 통해 인공눈물이 자동으로 나올 수 있도록 구현하여 실제 사람의 눈물층과 두께가 유사한 인공눈물층이 형성되도록 했다. 본 연구에서는 눈 깜빡임이 각막 조직의 분화, 유지에 영향을 끼치는 것을 확인하였고, 안구건조증과 같은 환경을 유도한 뒤 약물 후보 물질을 처리하여 약물의 효과를 검증하였다.

초기에 개발된 '피부 칩(skin-on-a-chip)'은 피부세포만을 한 층으로 배양하는 형태였으나 최근에는 피부의 다층 구조와 혈관 구조를 함께 모사하는 모델로 점차 고도화되었다. 혈관화 피부 칩은 피부에 도포된 시험 물질에 의한 알레르기 반응이나 아토피 증상 등을 연구할 수 있어 추후 화장품 원료나 제품의 안전성 평가에서도 활용 가능한 모델로 기대되고 있다. 이외에도 최근 미국 연구진에 의해 치수(pulp)와 상아질(dentin)의 경계면을 모사하는 '치아 칩(tooth-on-a-chip)'과 곰팡이성 뇌 감염 연구를 위한 '뇌-혈관 장벽 칩(blood-brain barrier-on-a-chip)'도 개발되면서 기존의 영역을 벗어난 새로운 분야에서도 장기 칩의 활용 가능성이 나타나고 있다.

표 1. 단일장기 칩 종류 및 내용

종류	주요 내용	참고
폐 칩	- 중앙 채널의 분리막을 사이에 두고 폐포세포와 혈관세포를 공배양한 뒤 각각 공기와 배양액에 노출시켜 실제와 유사한 환경 조성 - 중앙 채널의 양옆 채널의 압력을 조절하여 중앙 채널을 수축, 확장시켜 폐의 움직임을 구현	[13]
혈관 칩	- 하이드로겔에 세포를 섞어 배양한 뒤 혈관생성·혈관신생 과정을 유도하여 실제 혈관 구조와 유사한 형태의 혈관 제작 - 혈관 구조가 존재하는 공간의 양쪽 배양액 레저버(reservoir)에 배양액의 높이 차를 발생시켜 겔 내의 혈관에 배양액의 흐름 제공	[14]
눈 칩	- 사람의 안구와 곡률반경이 유사한 고분자 틀에 각막세포, 결막세포를 공배양한 뒤, 기계 시스템을 이용해 실제와 같은 눈 깜빡임과 눈물층 구현 - 칩상에서 눈의 깜빡임을 조절하여 안구건조증과 같은 환경을 모사한 뒤 약물을 처리하여 약물의 효능 테스트	[15]

이와 같이 장기 칩은 초기에 장기별로 특징을 구현하는 단일장기 모델로 시작하였다. 혈관, 뇌, 피부 등 체내의 다양한 장기를 모사하는 칩이 개발되면서 여러 장기가 연결된 형태인 다중장기 칩도 개발되었다. 최근 국내 연구진에 의해 개발된 인공신장은 3 차원 바이오프린팅 기술과 미세유체역학 기술을 활용하여 인공 장-신장 모듈을 연결시킨 체외 이중장기 모델이다. 배양액이 장 모듈과 신장 모듈을 순환하면서 유기적으로 연결되며, 장 염증, 신장결석 형성, 결석으로 인한 신근위세뇨관 손상과 같은 병리생태학적 특징을 칩상에 재현하고, 신장결석 억제제의 결석 용해 효과까지 확인하였다. 장, 간, 신장, 혈관 등 한 칩에 배양되는 장기의 수가 많아지면서 '보디온어칩(body-on-a-chip)', 더 나아가 '휴먼온어칩(human-on-a-chip)'이라는 개념도 등장하였다. 단일장기 칩은 한 장기 내에서 일어나는 현상만을 예측하고 분석할 수 있는 반면에, 다중장기 칩을 활용하면 신체에서 일어나는 장기 간의 상호작용과 약물의 대사 과정까지 시뮬레이션할 수 있다는 특징을 가지며 다양한 장기에서 여러 증상을 나타나는 약물의 유해 반응을 예측할 수 있는 유효한 플랫폼으로 여겨진다.

표 2. 다중장기 칩 종류 및 내용

종류	주요 내용	참고
장-신장 칩	- 3 차원(3D) 바이오프린팅 기술을 이용하여 사구체 혈관세포, 지족세포층, 사구체 기저막층 등을 포함하는 사구체 미세혈관 칩 제작 - 미세유체 시스템을 통해 장 모듈과 신장 모듈이 연결된 이중장기 칩 - 장과 신장에 걸쳐 나타나는 '장성 과수산뇨증' 질환의 병리학적 현상을 칩상으로 모델링하고 약물의 효과 확인	[16], [17]
장-간 칩	- 장-간이 연결된 미세유체 기반의 이중장기 칩으로, 칩상에 장과 간을 순환하는 면역세포(Treg, Th17 세포)를 함께 배양하여 면역반응 연구 - 궤양성대장염 및 기타 염증성질환에서 면역세포의 반응 연구 및 단쇄지방산(Short chain fatty acids, SCFA)에 의한 염증 완화 효과 확인	[18]

3. 결론

최근 미국 정부는 신약 개발 단계에서 동물실험 의무 조항을 삭제하였고, 이로 인해 동물실험을 대체할 수 있는 시험법에 대한 관심이 국내외에서 점차 커지고 있다. 동물대체시험법에 대한 연구는 미국, 유럽과 같은 주요국을 중심으로 일찍이 시작되었고, 해당 국가들은 연구기관-기업-제약회사 간의 긴밀하고도 조직적인 연구개발 네트워크를 통해 현재 세계 장기 칩 시장에서 우위를 점하고 있다. Emulate(미국), Mimetas(네덜란드) 등 현재 글로벌시장에서 선두에 있는 기업들은 대부분 원천기술을 개발한 연구진들에 의해 직접 설립된 스타트업으로, 자체 개발한 우수한 기술력을 바탕으로 막대한 투자금을 유치하고 로슈, 아스트라제네카, 머크 등과 같은 빅 파마들과 파트너십을 맺으면서 적극적으로 제약 시장에 발을 내딛고 있다.

이와 마찬가지로 국내 또한 대학, 정부출연연구기관 등을 중심으로 활발한 연구개발이 진행되고 있다. 일부 연구진들은 직접 개발한 칩을 사업 아이템으로 하여 스타트업을 설립하였지만, 전반적으로 보았을 때 제품화 및 상업화는 초기 단계로 국내시장은 규모가 작은 편이다. 하지만 설립 초기부터 기술력을 인정받으며 투자금 유치에 성공하는 등 앞으로의 성과가 기대되고 있다. 뿐만 아니라 최근 정부에서도 대체시험법의 활성화를 위해 제도를 마련하는 등 지원체계를 구축하고 있다. '인체 조직/장기 특성 모사 가능 맞춤형 세포 제어 칩'을 첨단 바이오 분야 미래 소재로 채택하였으며, '첨단 바이오의약품(면역 항암제)의 3D 인체 모사 융합 플랫폼 기반 유효성 비임상 평가법 구축'을 위한 지원사업을 추진하는 등 글로벌 트렌드에 맞추어 장기 칩의 기술개발을 지원하고 있다. 정부 차원의 장기적 관점의 전략적 로드맵이 수립되고 이행된다면, 추후 우수한 원천기술을 바탕으로 기술경쟁력을 확보할 수 있을 것이라 예상된다.

물론 장기 칩이 실제로 신약 개발 단계에서 사용되기 위해서는 기술적, 제도적으로 넘어야 할 산이 아직 많다. 장기 칩의 미세한 공간에 유체 시스템을 연결하고 세포를 배양하는 것의 성공

여부가 실험자의 숙련도에 의해 결정되는 경우가 꽤 많기 때문이다. 칩이 비임상 플랫폼으로서 범용적으로 사용되기 위해서는 사용자 간, 칩 간의 편차를 줄이고, 재현성과 일관성이 확보될 수 있도록 해야 하며 기술의 표준화 문제도 해결해야 한다. 하지만 장기 칩과 같은 동물대체시험법의 필요성에 대해 전 세계적으로 공감하고 있으며, 각 국가별로 정부 지원 하에 적극적으로 연구개발을 추진하는 만큼 보다 빠른 시일 내에 안정적으로 기술이 상용화될 것이라 기대된다.

참고문헌

1. 김종란, 임경민, *동물대체시험법* (KISTEP 기술동향브리프 2020-8 호, 2020).
2. 윤문석, *실험동물의 복지를 고려한 동물실험의 기본원칙(3R)* (대한수의사회지, 2011), 842-851.
3. Driver, R., et al., *Organ-On-A-Chip Technology: An In-depth Review of Recent Advancements and Future of Whole Body-on-chip* (BioChip J 17, 2023), 1–23.
4. 최낙원 외, *3D 생체 조직 칩 기술 소개 및 동향* (산은조사월보 제 784 호, 2021), 26-55.
5. 서수영, *동물대체시험법 기술 및 산업 동향* (산은조사월보 제 809 호, 2023), 22-51.
6. Caliari, S., et al., *A practical guide to hydrogels for cell culture* (Nat Methods 13, 2016), 405–414.
7. Seo S, et al., *Microphysiological systems for recapitulating physiology and function of blood-brain barrier* (Biomaterials 232, 2020), 119732.
8. Goers L, et al., *Co-culture systems and technologies: taking synthetic biology to the next level* (Journal of the Royal Society, Interface, 11(96)), 20140065.
9. Vis, Michelle A M et al. *Impact of Culture Medium on Cellular Interactions in in vitro Co-culture Systems* (Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 8, 2020), 911.
10. Liu R, et al., *From 2D to 3D Co-Culture Systems: A Review of Co-Culture Models to Study the Neural Cells Interaction* (International Journal of Molecular Sciences 23(21). 2022), 13116.
11. 성종환, 보건의료산업에 활용 가능한 장기칩 기술 동향 (KHIDI 전문가 리포트, 2017).
12. Cecen B, et al., *Multi-Organs-on-Chips for Testing Small-Molecule Drugs: Challenges and Perspectives* (Pharmaceutics 13(10), 2021), 1657.
13. Huh D, et al., *Reconstituting organ-level lung functions on a chip* (Science 328(5986), 2010) 1662-8.
14. Kim, S., et al., *Engineering of functional, perfusable 3D microvascular networks on a chip (*Lab Chip 13, 2013), 1489-1500.
15. Seo, J., et al., *Multiscale reverse engineering of the human ocular surface* (Nat Med 25, 2019), 1310–1318.

16. Singh NK, et al., *Coaxial cell printing of a human glomerular model: anin vitroglomerular filtration barrier and its pathophysiology* (Biofabrication 15(2), 2023).

17. Yoon J, et al., *3D bioprinted in vitro secondary hyperoxaluria model by mimicking intestinal-oxalate-malabsorption-related kidney stone disease* (Applied Physics Reviews, 2022).

18. Trapecar M, et al., *Gut-Liver Physiomimetics Reveal Paradoxical Modulation of IBD-Related Inflammation by Short-Chain Fatty Acids* (Cell Systems 10(3), 2020), 223-239.

과학기술정보통신부의 지원을 받아 한국과학기술정보연구원(KISTI)에서 수행하는 KOSEN 과제의 일환으로 발간되며, 공공누리 제4유형에 따라 이용하실 수 있습니다.
* 해당 저작물은 'KOSEN(kosen.kr)'에서 무료로 다운받으실 수 있습니다.