

세포 공배양 박막을 이용한 체내 환경 모사

Cell Coculture Membranes for Mimicking *in vivo* Microenvironments

노순중 · 류진 | Soon Jong Roh · Jin Yoo

Center for Biomaterials, Korea Institute of Science and Technology,
5, Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02792, Korea
E-mail: jyoo@kist.re.kr

1. 서론

신체의 모든 조직은 여러 종류의 세포로 구성되어 있으며 다양한 세포 종들로 이루어진 미세환경에 의해 유지된다. 따라서, 실험실 환경에서 체내 미세 환경의 모사를 위한 세포 공배양 시스템의 개발은 감염 질환, 약물 독성 및 효능 평가, 면역 반응, 줄기세포 분화 등에 기초가 되는 세포-세포 상호작용에 대한 이해를 증진 시키는데 필수적이라 할 수 있다.

다양한 공배양 시스템 중, 다공성 박막을 이용한 시스템의 경우 사이토카인부터 직접적인 세포 접촉까지 공배양 박막의 특성 제어를 통해 세포간 상호작용을 조절할 수 있다는 장점이 있다. 뿐만 아니라, 공배양 후 세포 분리가 가능하기 때문에 특정 세포 분석 및 응용에 용이한 플랫폼이라 할 수 있다.

상용화된 공배양 박막으로는 PC, PET 기반의 track-etch 방법을 이용한 다공성 박막이 범용적으로 사용되고 있는데(Transwell), 두께가 10 μm로 두껍고 공극률이 높지 않다는 한계점이 있다. 이를 극복하고 개선하기 위해 새로운 공배양 다공성 박막 제작을 위한 많은 연구가 수행되어 왔고, Si 기반의 무기소재부터 고분자 소재까지 다양한 생체적합 소재를 이용한 연구가 소개되었다. 본 특집에서는 생체 적합 고분자를 이용한 새로운 다공성 공배양 박막의 소재 및 제작 방법과 더불어 이를 이용한 바이오 분야 응용에 관하여 소개하고자 한다.

공배양 시스템을 이용한 다양한 바이오메디컬 분야의 응용 중에 약물 테스트, 티슈 베리어 모델 제작, 그리고 재생 공학 분야에 적용된 새로운 공배양 박막의 제작과 응용 방법에 관하여 소개하도록 하겠다.

2. 본론

2.1 공배양 박막을 이용한 약물 테스트

신약 개발 시 전임상(비임상) 데이터와 임상 시험 사이의 격차를 줄이기 위해서는 인간 세포를 기반으로 한 정교하게 설계된 생체모방 환경이 요구된다. 기존 기술의 한계를 극복하고 완성도 있는 공배양 모델을 개발하기 위해서는 공배양 박막의 엔지니어링 연구가 필요하다.

특히 항암제 스크리닝을 위한 이종 세포 군을 모방하는 공배양 시스템 개발을 통해 비용과 시간을 절감할 수 있다.¹ 종양은 일반적으로 유전적으로 돌연변이이거나 돌연변이가 아닌 부분모집단(subpopulation)을 포함한다. 넓게는 세포 스트로마(cellular stroma)는 상피세포, 정상 및 암 관련 섬유아세포(CAFs), 내피세포, 지방

Author



노순중
2016 한양대학교 식품영양학과 (학사)
2021 숙명여자대학교 기계시스템학과 (석사)
2022-현재 서울대학교 응용바이오공학과 (박사과정)
2022-현재 한국과학기술연구원 학생연수생



류진
2013 서울대학교 화학생명공학부 (학사)
2018 서울대학교 화학생명공학부 (박사)
2019-2021 한국과학기술연구원, Purdue University (Post-Doc.)
2021-현재 한국과학기술연구원 생체재료연구센터 선임연구원

세포, 침투면역세포, 말초세포를 포함하고 있으며, 이는 다양한 방법으로 압 진행을 돕는다.² 따라서 종양 진행과 암 치료에 대한 연구를 위해서는 종양 미세 환경을 설명 할 수 있는 보다 복잡한 공배양 모델을 합리적으로 설계하고 제어 하는 것이 중요하다.

TNT(transparent, nanoporous, transferable) 막은 세포 간 상호작용을 촉진하기 위한 세포 공배양 시스템을 개선한 것으로 기존의 막과 비교하여 종양을 둘러싸고 있는 종양 세포와 간질 세포(stromal cells)의 높은 사이토카인 수송 효율을 보여 주었다(그림 1a).³ TNT 막은 셀룰로오스 아세테이트 박막의 비용매 증기 유도 상분리(nonsolvent vapor-induced phase separation) 방법을 통해 제조되었으며, 나노 스케일의 두께(480 nm)와 기공 크기(< 150 nm)는 세포 배양 배지 내에서 막의 투명성과 유연성, 이동성을 개선시켰다. TNT 막 기반 공배양 플랫폼은 인간 유방 전이 암 세포(MDA-MB-231)와 세 가지 다른 유형의 간질 세포 유형(human mesenchymal stem cells, NIH-3T3, C2C12) 사이의 근거리 신호전달을 연구하는 데 사용되었다.

Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)는 FDA 승인을 받은 생체 적합성 고분자이며, 이를 전기 방사하여 만들어진 나노 섬유 박막은 폐포 미세 환경을 구축하는 데 사용되었다.⁴ 두께가 3 μm로 일정한 PLGA 나노 섬유 박막은 생체적합성과 분자 투과도가 우수하여 폐포 호흡막으로써 적용이 용이 하였다. 제작된 다공성의 PLGA 박막은 인간 비소세포성 폐암 세포(A549)와 인간태아 폐섬유아세포(HFL1)를 공배양 하여 표피성장인자 수용체(EGFR) 표적 항암제인 gefitinib를 평가하는 데 이용되었으며, 연구진은 HFL1 세포의 존재 하에 A549 세포의 약물 내성의 가능성 있는 원인을 발견 하였다.⁴

Polycarbonate(PC) 다공성 박막은 혈관 미세 환경을 구현하기 위한 미세 유체 장치에 활용되었다. 효과적인 근

생리학적 종양 혈관 미세 환경은 다공성 박막(구경: 5 μm, 두께: 10 μm)의 서로 다른 측면에 내피 세포(HUVEC)와 섬유아세포(NIH-3T3)를 공배양하였고, 유방암 세포(MCF-7)는 별도의 하이드로겔에서 배양함으로써 만들어졌다(그림 1b).⁵ 이 시스템은 항암제인 독소루비신(Doxorubicin, DOX)의 체외 약물 분석에 사용되었고, 실제 종양 세포가 체내 모방 미세 환경에서 배양될 때 약물에 다르게 반응한다는 것을 확인 하였다.

항암제의 부작용은 암 생존자의 생명을 위협할 수 있기 때문에 세포 독성 테스트는 약물 효능 검사만큼 중요하다.⁶ 이를 위해 심장 모방 세포로 구성된 다층 세포 시트(multiple-layered cell sheets)를 이용하여 보다 잘 구성된 3D 세포 배열의 약물 독성 평가 시스템이 개발되었다. 나노 다공성 박막으로 분리된 이러한 다층 배양 이중 세포들은 시험관 내 약물 독성을 평가 하고, 층(layer)의 개수가 약물 독성 평가 결과에 미치는 영향을 파악하는 데 도움이 된다.⁷ 예를 들어 스핀 코팅 방법으로 제조된 나노 다공성 PLGA 박막은 심근 세포와의 공배양 및 전기자극을 통해 인간 섬유아세포의 심장 직접교차분화(direct cardiac reprogramming)를 위해 이용 되었는데, PLGA 박막에 심장 모방 세포들을 두 겹 쌓음으로써 이중 인간 심장 모방 세포층을 제작하였다. 이후 약물의 독성을 평가하기 위해 FDA에서 승인 받은 항암제 5-fluorouracil(5-FU)를 단층 혹은 이중 층의 심장 모방 세포에 처리하였다. 이중 세포층의 세포 독성은 단층의 심장 모방 세포들 보다 더 낮았으며, 이는 세포 층 사이의 활발한 세포 간 상호작용이 세포 독성 억제에 기여할 수 있음을 보여 주었다.

Deng *et al.* 연구진은 다공성 투과막을 사용하는 퍼퓨전 시스템(prefusion liver system)에 기반한 간 독성 평가를 위해 간 굴모양혈관(sinusoid)의 복잡한 미세 환경을 모방 하는 liver sinusoid on a chip(LSOC) 모델을 개발하였다.⁸ 간 칩에는 기공 크기가 1 μm인 다공성 PC막 2개가 사용 되었으며, 이를 통해 아세트아미노펜의 간 독성이 측정되었다. 연구진은 또한 보조 약물(*ie* 리팜피신, 오메프라졸 등)를 적용했을 때 아세트아미노펜의 간 독성을 계산하였다.

2.2 티슈 베리어 모델

장기 모사 칩(Organ-on-a-chip)의 목표는 조직과 장기 수준의 기능을 하나의 단순한 시스템에 재현하는 것이며, 이러한 장기 모사 칩에서는 다양한 세포 유형이 장벽 조직의 기저막을 모방한 다공성 층에 의해 분리된다(그림 2a).⁹ 생리학적 관련성과 실험적인 제어를 향상시키기 위해서는 공배양 시스템의 장벽 모델에 사용되는 다공성 막을 선택하고 설계하는 데 기공 크기, 막 두께, 기계적 특성, 표면 특성 등과 같은 다양한 사항들을 고려해야 한다. 따라서, 연구자들은

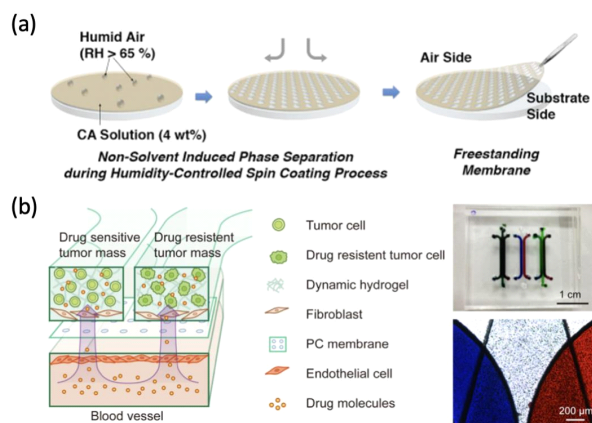


그림 1. (a) 비용매 증기유도 상분리를 이용한 다공성 박막 제조,³ (b) 약물 테스트를 위한 미세 유체 칩의 설계 및 장치.⁵

사용 목적에 따라 원하는 특성을 가진 조직 장벽 모델링을 위해 다공성 막의 특성을 합리적으로 설계하고 최적화하고자 하였다.

예를 들어, 다공성 막의 두께와 공극률은 조직 장벽 모델링에서 세포 간 상호작용을 증대하는 데 중요한 역할을 한다. Carter *et al.*은 공배양 되는 세포들의 접합을 위해 약 300 nm의 두께와 20% 이상의 공극률을 가진 광학적으로 투명한 초박막을 만들었다.¹⁰ 해당 연구에서 다공성 막은 tetraethoxysilane (TEOS)의 플라즈마 강화 화학 기상 증착법 (plasma-enhanced chemical vapor deposition)으로 제조되었다. 연구진은 인장력있고 견고한 다공성 이산화규소 막을 만들기 위해 증착 및 강화 조건을 최적화 하였으며, 이는 혈관 기저 막의 두께 (~300 nm)와 유사하다. 막의 초박형 특성은 막 기공들(기공 크기: 0.5 μm 와 3 μm)을 통해 내피와 지방 유래 줄기세포(ADSC) 사이의 간극 접합 또는 세포 외 기질을 통한 세포질 운반 물질의 이동을 촉진한다.

폐포 모세혈관 장벽은 까다로운 조건을 필요로 하기 때문에 적절한 체외 모델을 개발하는 데 어려운 과제이다. 이 문제에 대해 Dohle *et al.*은 합성된 기저막에 미세혈관 내피 세포와 상피 세포, 대식 세포들을 포함하는 폐포 모세혈관 장벽의 혁신적인 양극의 세포 배양 모델을 제안했다.¹¹ 연구진은 생체 적합한 poly(ϵ -caprolactone) (PCL)을 전기 방사하여 제작한 초박형 나노 섬유(섬유 직경 200 nm)로 평균 기공 크기가 직경 1.5 μm 이며 두께가 10 μm 인 막을 만들었다. 또 다른 연구에서는 인간 유도 다능성 줄기 세포(hiPSC) 유래 망막 색소 상피 세포 및 내피세포를 다공성 polylactide (PLA) substrates의 맞은편에 공배양하여 인공 혈액-망막 장벽 모델을 재구성하였다.¹ 다공성 막들은 breath figure method로 기공이 부여되었으며, Langmuir-Schaefer 기술에 의해 양쪽 표면이 콜라겐으로 코팅되었다.

다공성 나노 결정 실리콘(pnc-Si)은 초박형(두께 30 nm)에 투과성이 뛰어나고 광학적으로 투명하며 생체 적합성을 특징으로 하는 조직 장벽 모델의 구축을 위해 개발되었다.¹² pnc-Si 나노 막을 사용한 맞춤형 미세 유체 시스템의 trans endothelial electrical resistance (TEER) 값 해석은 기존 시스템과 비교하여 향상된 모습을 보였다. 다른 내피 장벽 모델은 미세 유체 시스템에서 최대 1 μm 의 초박막 두께로 매우 정렬되고 free-standing한 PCL 나노 섬유막을 가공함으로써 만들어졌다.¹³ 나노 섬유막을 Matrigel로 코팅하면 잘 정렬된 내피 단층 구축에 지형학적 시너지를 주었으며, 생화학적 효과를 나타냈다. 나아가 리소그래피법으로 제조된 다공성(~30%)이 높은 이중 스케일 나노 및 마이크로 다공성 silicon nitride (SiN)막은 두께가 100 nm 정도의 초박형으로 광학적으로 투명할 뿐만 아니라, 혈관 이행을 향상시키는 것으로 나타났다.¹⁴ 콜라겐 젤이 코팅되고 정렬된 PCL 나노

섬유막(두께: 4.5 μm)은 내피 장벽 기능을 향상시켰다(그림 2b).¹⁵ 막에서 배양된 HUVEC은 상용 트랜스웰 모델에 비해 세포 내 접합부의 높은 발현 수준을 보이며 내피 장벽 기능이 현저하게 향상되었다.

천연 중합체는 생체적합성 및 세포 상호작용 특성으로 인해 내피 기저막을 모방하는 데 적극적으로 사용되어 왔다. 1형 콜라겐은 세포 외 기질(ECM)에 가장 풍부한 단백질들 중 하나이며 세포 부착과 반응을 향상시킨다.¹⁶ 이러한 점으로 인해 동결 건조된 1형 콜라겐 막은 합성 후 미세 유체 장치에 접목되었다.¹⁷ 또 다른 연구는 실제 기저막의 주요 구성 성분 (e.g 2형 콜라겐과 라미닌)을 층별 조립하여 인공 기저막을 만드는 법을 제시하였다.¹⁸ 다층 나노 막(두께: 5-80 μm)은 세포 이동을 방지하지만 섬유아세포(normal human dermal fibroblast)와 내피세포(HUVEC) 사이의 효과적인 세포-세포 crosstalk를 허용하는 장벽 효과를 보여주어 보다 신뢰할 수 있는 조직 모델을 제시하였다. Tibbe *et al.*은 탈양성자화 (deprotonation) 시 겔 형태의 고체를 형성하는 다당류 중 하나인 키토산을 기반으로 하는 막을 제조하였다.¹⁹ 키토산 막(두께: ~80 μm)은 세포 배양을 위한 물리적 장벽으로 사용될 수 있으며, 키토산 임식 막은 세포 배양 24시간 후 산성 용액으로 씻어냄으로써 제거될 수 있어 보다 효과적인 공배양이 가능하다.

혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)은 중추신경계의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 시스템이다. BBB의 가장 분명한 특징은 뇌 미세혈관의 내피 세포들 사이의 팽팽한 접합이 신체의 다른 내피세포들보다 훨씬 더 강하게 세포 투과성을 제한함으로써 많은 분자들의 통과를 억제한다는 것이다. 많은 연구들이 이 특별한 장벽의 투과성을 적절하게 모방하기 위해 노력해왔다. Bayir *et al.*은 체외 BBB 모델의 기저막 물질로써 박테리아 셀룰로오스(bacterial cellulose, BC)를 선택했다.²⁰ BC는 세포 배양 조건에서 분해 없이 오랜 시간 동안 유지될 수 있다. 또한, BC는 세포 부착은 가능 하지만 세포의 이전은 막는 나노 다공성 구조 때문에 BBB 모델로의 이점이 있다. TEER 결과는 BC 기반 BBB 모델이 통계적으로 더 높은 경피 저항성을 부여하여 체외 BBB 모델링 연구에서 기저막으로 사용될 수 있는 가능성을 보여 주었다. 또 다른 연구에서는 이중 챔버 플랫폼에 적용된 초박형 SiN막(기공 크기 0.5 μm , 공극률 20%, 두께 400 nm)을 활용하는 BBB 모델을 제시하였다.²¹ 개발된 플랫폼은 인간 뇌 내피세포와 막의 반대편에서 배양된 1차 성상세포를 포함한다. 또한, 인간 뇌 미세혈관 내피세포와 인간 성상 세포의 공배양에 의한 체외 BBB 모델링에 두께 2 μm 의 광학적으로 투명한 polydimethylsiloxane (PDMS)막을 사용 하였다.²²

막의 강도를 포함하는 물리적 특성은 조직에 따라 고려

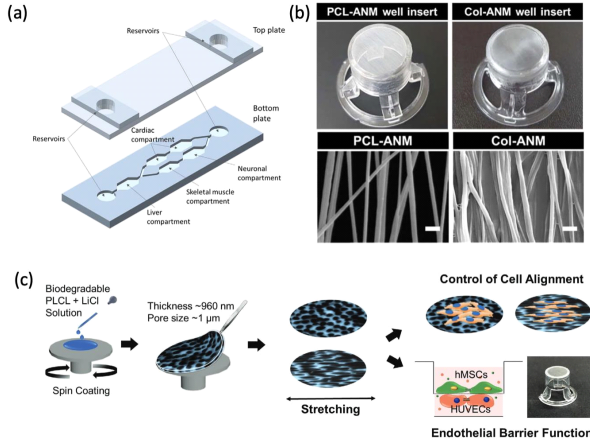


그림 2. (a) Organ-on-a-chip의 모식도,⁹ (b) 전기방사로 정렬된 Collagen-coated PCL 나노 박막,¹⁵ (c) Stretchable한 다공성 박막의 제조방법.²⁵

되어야 한다. 예를 들어, 탄성적인 다공성 막은, 특히 Lung-on-a-chip에 순환 신축성(cyclic stretching)을 가능하게 하기 위해서 필요하다. 대부분의 Lung-on-a-chip은 얇고, 다공성이며 신축성 있는 PDMS 막을 사용하지만²³ 폐포 기저막의 생화학적, 물리적 특성 뿐만 아니라 폐포 만의 특징적인 네트워크를 재현하기 어렵다. Zamprogno *et al.*은 최근 체내와 같은 구조를 모방한 콜라겐과 엘라스틴으로 구성된 생물학적이고 신축성 있는 생분해성 막(두께: 5–12 μm)으로 만든 Lung-on-a-chip을 선보였다.²⁴

다른 연구에서는 신축성 있는 탄성적, 다공성, 초박막(두께: ~1 μm)의 개발에 대해 보고하였다(그림 2c).²⁵ 상기 막은 기체유도 상분리 공정에 의해 다공성이 부여되는 poly(lactide-co-caprolactone)(PLCL)를 원료로 하여 가공되었다. 늘어난 막은 다공성 구조의 변형을 야기하여 세포 정렬을 유도하였고, 이는 궁극적으로 인간 간엽줄기세포(hMSC)와 HUVEC을 공배양할 때 향상된 내피 장벽 기능을 보여주었다.

2.3 티슈 엔지니어링

마지막으로 우리는 조직 재생과 조직 공학을 위해 새롭게 개발된 공배양 막의 적용을 소개하고자 한다. 줄기 세포를 이식하기 전에 원하는 세포 유형으로 분화를 유도하는 것은 줄기 세포 치료에서 최고의 치료 효과를 얻기 위해 매우 중요하다. 원하는 유형의 분화 세포를 가진 줄기 세포를 공배양하는 것은 세포 간 활발한 crosstalk를 제공하기 때문에 줄기 세포의 운명을 제어하는 데 매우 효과적인 것으로 보고되어 오고 있다. 기존 트랜스웰 막보다 20배 이상 얇고 25배 이상 높은 다공성을 가지는 나노 두께의 다공질막은 막 기반의 공배양을 이용하여 효율적인 줄기세포 분화를 달성하기 위해서 개발되었다.²⁶ 조절 가능한 막의 두께와 기공 크기는 공배양되는 세포들(*i.e.*, hMSCs와 H9C2) 사이의 상호

작용을 조절할 수 있게 한다. 나노 두께인 동시에 높은 다공성을 지니는 박막은 줄기세포의 효율적인 분화를 유도하고 궁극적으로 심장 분화 세포를 시트형태로 효과적으로 제작할 수 있음이 입증되었다. 다른 연구에서는 PLGA로 만든 생분해성, 나노 두께(~500 nm)이며 높은 다공성의 막을 사용하여 다층 세포(cellular layer-by-layer, cLbL) 공배양 플랫폼을 제시했다.²⁷ cLbL 공배양 플랫폼은 생체 내 3D 마이크로 환경을 더 잘 모방하였고, 공배양되는 세포들 사이의 crosstalk를 촉진하여 기존의 이중층 공배양 시스템에 비해 더 효율적인 줄기 세포 분화를 이끌었다. cLbL 공배양 플랫폼은 MSCs와 연골세포 사이의 증강된 상호작용을 보여주었고, MSCs의 비대화를 억제하여 연골 생성을 강화하였다.

Song *et al.*은 심장 직접 교차 분화(direct cardiac reprogramming)를 위해 심장의 미세 환경과 유사하며 심근세포와의 상호 작용 및 배양된 섬유아세포에 전기적 신호를 제공하는 심장-모방 세포 배양 시스템을 도입했다.²⁸ 구체적으로, 심장전사인자를 포함하는 인간 신생아 피부섬유아세포를 쥐의 심근세포와 함께 나노 두께의 다공성 PLGA막(~500 nm)에서 전기자극을 주며 배양하였다. 나노 사이즈의 두께로 인해 다공성 막은 공배양되는 동안 섬유아세포와 심근세포 사이의 활발한 상호작용을 가능하게 하였으며, 심장의 재프로그래밍 효율은 극적으로 향상되었다. 개발된 플랫폼은 최근에 직접 교차 분화(direct reprogramming)한 심장 세포들의 사전 혈관화 된(prevascularized) 다층의 세포 시트를 구성함으로써 심장 치료를 위해 더욱 발전하였다(그림 3).²⁹ 세포 시트는 층별로 배치되었고 층 사이에 내피 세포로 사전 혈관을 형성했다. 이러한 사전 혈관화된 다층 세포시트는 심장 기능 개선과 심근경색 후 역행하는 심장 리모델링의 감소를 보여주었다.

심장 조직 공학을 위해 Suhaeri와 공동 연구자들은 또 다른 다공성 막 기반 공배양 플랫폼을 만들었다.³⁰ 효과적인 심근아세포(H9C2)의 분화와 심근세포 표현형 개선 및 성숙을 유도하기 위해 전기 방사되어 정렬된 PLCL 박막과 섬유아

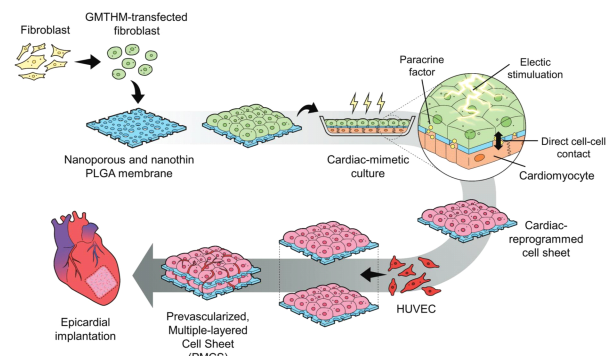


그림 3. 심근경색증 치료를 위한 prevascularized, multilayered cell sheets(PMCSs) 도면.²⁹

세포 유래 ECM(fibroblast-derived ECM, FDM)을 결합한 하이브리드 스캐폴드를 제안하였다. 섬유아세포는 PLCL 나노 박막에서 5-7일 동안 배양된 후 탈세포화 되어 PLCL/FDM 막이 형성되었다. 공배양 플랫폼은 기존 공배양 모델에 비해 표적세포의 더 높은 세포 생존률 및 용이한 수확 측면에서, 특히 심근 세포 표현형 및 성숙 마커가 현저히 증가했다는 점에서 실현 가능성을 입증했다.

3D 프린팅 된 PLA 다공성 막(두께 100 μm , 기공 직경 200 μm)은 뼈 조직 공학의 스캐폴드로 사용되었다.³¹ 인간 골수 기질 세포와 내피 전구 세포는 PLA막의 LbL 조립을 이용하여 3차원 구조로 공배양 되었다. 증가한 세포 증식과 골아세포 분화를 결과는 곧 세포화 된 PLA 층의 LbL 조립이 뼈 조직 공학에 적합할 수 있음을 나타낸다. 또한 각질세포 (HaCaT)와 섬유아세포(L929)의 공배양에 의한 피부 조직 공학을 위해 맞춤형 제작된 스캐폴드도 제안되었다.³² 구체적으로, 인서트의 양쪽 면 이중 세포 시딩용 세포 배양 인서트에 전기 방사된 실크 피브로인 스캐폴드(섬유 직경 0.88 μm)를 내장하였다. 이중 세포 시딩 접근법을 통한 다음의 공배양 연구들은 HaCaT 세포가 표피층을 생성하고 L929 세포가 진피층을 생성하며 피부 모델의 성공적인 제조를 보여주었다.

또한 나노미터 기공을 가진 free-standing PCL막은 혈관 구조와 외부 망막 사이의 대사 교환을 유지하기 위해 분자체 역할을 하는 세포 외 기질인 브루크 막(Bruch's membrane)을 모방하기 위해 적용된 바 있다.³³ 막은 액체 계면에 고분자 블렌드(PCL과 PEG)를 drop casting하여 제조되었다. 만들어진 초박형 다공성 박막은 망막 조직 공학에 의해 잠재적인 인공 브루크 막으로 활용될 수 있다는 것이 입증되었다.

3. 결론

다공성 막 기반 공배양 플랫폼은 모듈식 세포 및 조직 인터페이스를 가능하게 하고, tissue-on-a-chip에 대한 장벽 모델을 확립하는 데 도움을 줄 수 있어 세포 연구에 매우 중요하다. 두께가 얇고 높은 다공성의 새로운 막은 상업적으로 이용 가능한 공배양 막의 한계를 극복하는 동시에 향상된 세포 간 상호 작용을 보여주고, 네이티브 조직의 3D 환경을 모방하기 위하여 개발되고 있다. 세포 간 신호 전달은 염증, 종양 진행, 분화와 같은 다양한 생물학적 반응의 핵심 요소이며, 두 개 또는 여러 개의 인접한 세포 유형이 외부 신호와 동시에 반응한다. 전체적으로, 공배양 플랫폼은 세포-세포 상호작용에 대한 기본적인 이해를 추구하고 나아가 면역 반응과 질병 진행을 연구하는 데 필수적인 도구가 될 수 있다. 본 기고에서는 적용 분야를 세 가지(*ie.*, 약물 테스트, 조직 장벽 모델링 및 조직 공학)로 분류했지만 이에 국한되지 않고 다양한 바이오 분야에 적용 가능하다.

소개된 공배양막의 소재는 고분자(cellulose acetate, PLGA, PDMS 등)와 무기물(SiN, SiO₂ 등)을 포함한다. 각 재료는 서로 다른 화학적, 기계적 특성을 가지고 있으므로, 연구자들은 최적화된 재료를 채택하고 표면 코팅과 같은 후 처리를 수행하여 세포 친화적인 환경을 조성해야 할 것이다. 새로운 다공성 공배양 막의 개발과 필요성은 생체 재료 및 의공학 분야에서 부각되고 있지만, 상업적인 공배양 막이 표준으로 사용되어 왔기 때문에 다학제 분야 간 지식 격차가 존재한다. 앞으로는 생체 모방적인 다공성 막 기반의 공배양 시스템의 발전이 생체 내 실험 결과와 실험실 단계의 실험 결과 사이의 차이를 좁히는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

참고문헌

1. M. T. Calejo, J. Saari, H. Vuorenperä, E. Vuorimaa-Laukkanen, P. Kallio, K. Aalto-Setälä, S. Miettinen, H. Skottman, M. Kellomäki, and K. Juuti-Uusitalo, *Acta Biomater.*, **101**, 327 (2020).
2. L. J. Bray, D. W. Huttmacher, and N. Bock, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 217 (2019).
3. Y. Jang, H. Lee, K. Char, and J. M. Nam, *Adv. Mater.*, **27**, 1893 (2015).
4. X. Yang, K. Li, X. Zhang, C. Liu, B. Guo, W. Wen, and X. Gao, *Lab. Chip.*, **18**, 486 (2018).
5. S. Wang, S. Mao, M. Li, H. F. Li, and J. M. Lin, *Talanta*, **191**, 67 (2019).
6. L. Cai, X. Qin, Z. Xu, Y. Song, H. Jiang, Y. Wu, H. Ruan, and J. Chen, *ACS Omega*, **4**, 12036 (2019).
7. S. P. Kwon, S. Y. Song, J. Yoo, H. Y. Kim, J. R. Lee, M. Kang, H. S. Sohn, S. Go, M. Jung, J. Hong, S. Lim, C. Kim, S. Moon, K. Char, and B. S. Kim, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **18**, 807 (2021).
8. J. Deng, X. Zhang, Z. Chen, Y. Luo, Y. Lu, T. Liu, Z. Wu, Y. Jin, W. Zhao, and B. Lin, *Biomicrofluidics*, **13**, 024101 (2019).
9. D. Y. Park, J. Lee, J. J. Chung, Y. Jung, and S. H. Kim, *Trends Biotechnol.*, **38**, 99 (2020).
10. R. N. Carter, S. M. Casillo, A. R. Mazzocchi, J. P. S. Desormeaux, J. A. Roussie, and T. R. Gaboriski, *Biofabrication*, **9**, 015019 (2017).
11. E. Dohle, S. Singh, A. Nishigushi, T. Fischer, M. Wessling, M. Möller, R. Sader, J. Kasper, S. Ghanaati, and J. C. Kirkpatrick, *Tissue Eng. Part C Methods*, **24**, 495 (2018).
12. T. S. Khire, B. J. Nehilla, J. Getpreecharsawas, M. E. Gracheva, R. E. Waugh, and J. L. McGrath, *Biomed. Microdevices*, **20**, 11 (2018).
13. S. M. Park, H. M. Kim, K. H. Song, S. Eom, H. J. Park, J. Doh, and D. S. Kim, *Biomaterials*, **169**, 22 (2018).
14. A. T. Salminen, J. Zhang, G. R. Madejski, T. S. Khire, R. E. Waugh, J. L. McGrath, and T. R. Gaboriski, *Small*, **15**, e1804111 (2019).

15. D. Kim, S. Eom, S. M. Park, H. Hong, and D. S. Kim, *Sci Rep*, **9**, 14915 (2019).
16. J. Yoo, J. H. Park, Y. W. Kwon, J. J. Chung, I. C. Choi, J. J. Nam, H. S. Lee, E. Y. Jeon, K. Lee, S. H. Kim, Y. Jung, and J. W. Park, *Biomater. Sci*, **8**, 6271 (2020).
17. C. Wang, N. Tanataweethum, S. Karnik, and A. Bhushan, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **4**, 1377 (2018).
18. J. Zeng, N. Sasaki, C. R. Correia, J. F. Mano, and M. Matsusaki, *Small*, **16**, e1907434 (2020).
19. M. P. Tibbe, A. M. Leferink, A. van den Berg, J. C. T. Eijkel, and L. I. Segerink, *Adv. Mater. Technol.*, **3**, 1700200 (2018).
20. E. Bayir, M. M. Celtikoglu, and A. Sendemir, *Int. J. Biol. Macromol.*, **126**, 1002 (2019).
21. D. Hudecz, T. Khire, H. L. Chung, L. Adumeau, D. Glavin, E. Luke, M. S. Nielsen, K. A. Dawson, J. L. McGrath, and Y. Yan, *ACS Nano*, **14**, 1111 (2020).
22. M. Zakharova, M. P. Tibbe, L. S. Koch, H. Le-The, A. M. Leferink, A. van den Berg, A. D. van der Meer, K. Broersen, and L. I. Segerink, *Adv. Mater. Technol.*, **6**, 2100138 (2021).
23. A. Rodriguez-Garcia, J. Oliva-Ramirez, C. Bautista-Flores, and S. Hosseini, *Adv. Polym. Technol.*, **2020**, 6187048 (2020).
24. P. Zamprogno, S. Wüthrich, S. Achenbach, G. Thoma, J.D. Stucki, N. Hobi, N. Schneider-Daum, C. M. Lehr, H. Huwer, T. Geiser, R. A. Schmid, and O. T. Guenat, *Commun. Biol.*, **4**, 168 (2021).
25. J. Yoo, T. H. Kim, S. Park, K. Char, S. H. Kim, J. J. Chung, and Y. Jung, *Adv. Funct. Mater.*, **31**, 2008172 (2021).
26. S. Ryu, J. Yoo, Y. Jang, J. Han, S. J. Yu, J. Park, S. Y. Jung, K. H. Ahn, S. G. Im, K. Char, and B. S. Kim, *ACS Nano*, **9**, 10186 (2015).
27. S. Ryu, J. Yoo, J. Han, S. Kang, Y. Jang, H. J. Han, K. Char, and B. S. Kim, *Chem. Mater.*, **29**, 5134 (2017).
28. S. Y. Song, J. Yoo, S. Go, J. Hong, H. Su Sohn, J. R. Lee, M. Kang, G. J. Jeong, S. Ryu, S. H. L. Kim, N. S. Hwang, K. Char, and B. S. Kim, *Theranostics*, **9**, 6734 (2019).
29. S. Y. Song, H. Kim, J. Yoo, S. P. Kwon, B. W. Park, J. J. Kim, K. Ban, K. Char, H. J. Park, and B. S. Kim, *Biomater. Sci*, **8**, 4508 (2020).
30. M. Suhaeri, R. Subbiah, S. H. Kim, C. H. Kim, S. J. Oh, S. H. Kim, and K. Park, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 224 (2017).
31. V. Guduric, C. Metz, R. Siadous, R. Bareille, R. Levato, E. Engel, J. C. Fricain, R. Devillard, O. Luzanin, and S. Catros, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **28**, 78 (2017).
32. J. M. Ameer, R. B. Venkatesan, V. Damodaran, Nishad K.V., S. Arumugam, A. K. P. R. Asari, and N. Kasoju, *J. Sci. Adv. Mater. Dev.*, **5**, 207 (2020).
33. E. Y. S. Tan, S. Agarwala, Y. L. Yap, C. S. H. Tan, A. Laude, and W. Y. Yeong, *J. Mater. Chem. B*, **5**, 5616 (2017).