

3D 생체 조직 칩 기술 소개 및 동향

최낙원*·차상훈**·최치훈**·조영재***·김세중****

I. 3D 생체 조직 칩 기술의 개요

II. 3D 생체 조직 칩 기술의 국내·외 산업 동향

3D 생체 조직 칩은 인체 유래 3차원 세포 공배양 기술과 혈류 모사 미세 유체역학 기술을 융합하여 조직 또는 장기의 세포 간 상호 작용 및 미세환경을 체외(*in vitro*)에서 재현하는 혁신 기술이다. 최근 미국에서 “미세생리 시스템 (microphysiological system; MPS)”으로 부르기 시작하였으며, 전통적으로 이 기술을 지칭하는 용어로는 장기-온-칩(organ-on-a-chip), 조직-온-칩(tissue-on-a-chip) 등이 있다. 또한, 오가노이드(organoid) 기술과 상호 이종 접합이 이뤄지면서 생체모사 칩(biomimetic chip), 미니 장기 기술로도 혼용되고 있다.

이 기술은 동물 실험의 대체, 체내 세포 활동 연구, 질환 메커니즘 연구, 신약 스크리닝, 줄기세포와 환자 맞춤형 의료 기술 등에 응용될 수 있어 향후 확장 발전 가능성이 상당히 유망하다.

2019년 정부부처 합동 ‘바이오헬스 산업 혁신 전략’을 발표하는 자리에서 ‘3D 생체 조직 칩(MPS) 기술’의 중요성이 부각되었고, 2020년 정부 차원에서 공식적인 연구 개발 사업이 개시되었다.

국내 연구 개발자들의 학문적, 과학기술적 성과는 전 세계적으로도 뒤지지 않으나, 상대적으로 3D 생체 조직 칩의 상용화 및 이를 위한 성능 평가/검증/실증 인프라는 성숙되기 전 발전 초기 단계라 할 수 있다. 향후 지속적인 정부 차원의 지원과 학-연-병-산 융합 연구 개발이 이어진다면, 우리나라가 바이오 산업에서 글로벌 선도 역할을 해나갈 수 있는 가능성이 한층 높아질 것이다.

* 한국과학기술연구원(KIST) 책임연구원 및 KU-KIST융합대학원 교수

** 충북대학교병원 영상의학과 교수

*** 분당서울대병원 호흡기내과 교수

**** 분당서울대병원 신장내과 교수

***** 본고의 내용은 집필자 견해로 당행의 공식입장이 아님

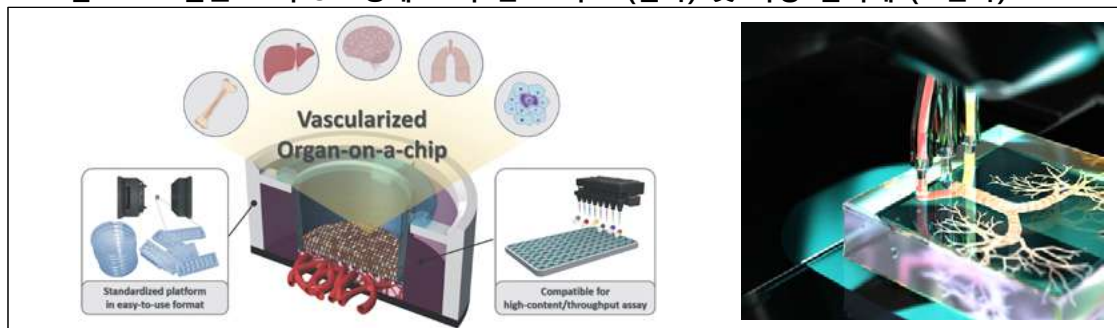
I. 3D 생체 조직 칩 기술의 개요

1. 3D 생체 조직 칩 기술의 정의 및 범위

□ 3D 생체 조직 칩의 정의

- 인체 유래 3차원 세포 공배양 기술과 혈류 모사 미세 유체역학 기술을 융합하여 조직 또는 장기의 세포 간 상호작용 및 미세환경을 체외(*in vitro*)에서 재현하는 혁신 기술¹⁾
- 최근 미국에서 “미세생리 시스템(**microphysiological system; MPS**)”으로 부르기 시작하였으며, 전통적으로 이 기술을 지칭하는 용어로는 **장기-온-칩(organ-on-a-chip)**, **조직-온-칩(tissue-on-a-chip)** 등이 있음
- 또한, 오가노이드(organoid) 기술과 상호 이종 접합이 이뤄지면서 생체모사 칩(biomimetic chip), 미니 장기 기술로도 혼용되고 있음

<그림 1> 혈관 모사 3D 생체 조직 칩 모식도 (왼쪽) 및 가상 실시예 (오른쪽)



자료: Lee *et al.*(2018), *Lab on a Chip*; Collection: Microphysiological Systems(2019) *Nature Biomedical Engineering*

□ 3D 생체 조직 칩 관련 기술 범위

- 크게 인체 유래 세포 3차원 공배양 기술, 미세 유체역학 기술, 조직·장기의 미세환경 모사 기술을 통합·활용하는 기술로 나눌 수 있음

1) Morgan *et al.*(2018) *Nature Reviews Drug Discovery*

<표 1> 3D 생체 조직 칩 관련 기술 설명 요약

관련 기술	기술의 설명
인체 유래 세포 3차원 공배양 기술	<ul style="list-style-type: none"> 세포외 기질(extracellular matrix; ECM)로 구성된 생체와 유사한 3차원 공간에서 여러 인체 유래 세포를 3차원으로 배양하는 기술 2차원 세포 배양 방식에 없는 세포 간 상호작용이나 세포-세포외 기질의 3차원 접촉으로 인한 상호작용 등을 관찰하는 기술 세포의 형상, 세포 분화, 약물 대사 등에서 기존 2차원 세포 배양 보다 높은 생체 대응성을 가짐
미세유체역학 기술	<ul style="list-style-type: none"> 수십~수백 마이크로미터 단위에서의 유체 유동(생체 혈류 역학 등)을 제어하는 기술 바이오와 진단학 등에서 적은 양의 샘플만으로 분석이 가능하여 기존 실험 방식의 패러다임을 바꿀 대안으로 주목받고 있음 특히, 3D 생체 조직 칩에서 약물동력학(PK/PD), ADME 등을 구현 하기 위한 핵심적인 요소임
조직·장기의 미세환경 모사 기술	<ul style="list-style-type: none"> 생체가 지닌 세포 간 상호작용(cell-to-cell interaction) 등을 모사하는 혁신 기술 동물 실험의 대안으로 조명받고 있는 기술로 표준화를 위해 성능/신뢰성/가치 검증이 필요

□ 산업 기술 분류 범위

- 3D 생체 조직 칩 기술을 활용하여 특화하고자 하는 산업은 바이오산업 분류 체계(KS J 1009) 중 바이오의료기기산업 분야의 ‘체외 진단’에 포함
- 질병의 진단 예후 관찰, 혈액 또는 조직 적합성 판단 등의 정보 제공을 목적으로 체외에서 사용되는 시약에 해당하며 그중에서도 물리화학적 기법이 아닌 인체의 세포를 이용하여 진단하는 첨단 정밀 진단 기술에 해당

<표 2> 3D 생체 조직 칩의 국가표준 바이오산업 분류코드

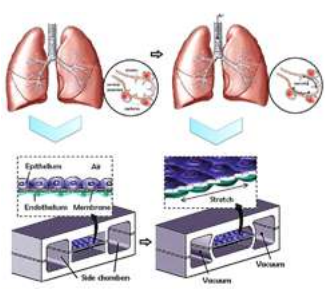
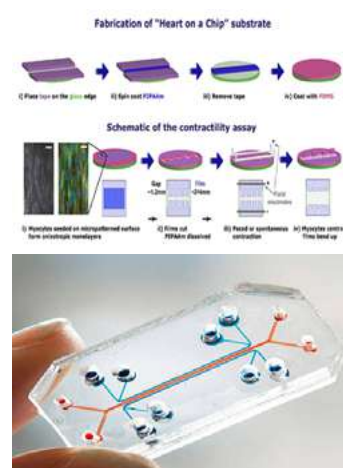
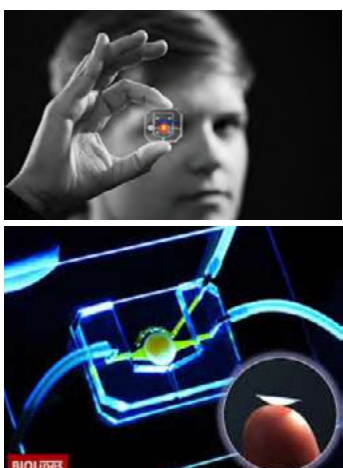
분류코드	5020	분류명	체외 진단
		분류명 (영문)	In-vitro diagnostics
설명	식품의약품안전처의 규정에 따르면, 체외 진단 의료기기란 인체에서 유래한 시료를 검체로 하여 검체 중의 물질을 검사하여 질병의 진단 예후 관찰 혈액 또는 조직 적합성 판단 등의 정보 제공을 목적으로 체외에서 사용 되는 시약을 의미(단, 실험실에서 조제하여 사용하는 조제 시약 제외) - 이하 생략 -		

□ 3D 생체 조직 칩의 종류

- 혈관, 폐, 신장, 눈, 뇌, 심장 등 다양한 종류의 3D 생체 조직 칩이 연구 개발 중
- 3차원적 구조에서 세포 간 상호작용 및 화학적, 물리적 반응의 매커니즘을 상세하게 연구할 수 있어, 신약 개발이나 정밀 의료에서 치료나 진단 기술에 활용 가능

<표 3> 생체 조직 칩(MPS) 대표 연구 기관과 관련 논문

연도	기술명	연구 기관	관련 논문
2010	Lung-on-a-chip	미국 하버드대학 비스연구소	Reconstituting organ-level lung functions on a chip
2011	Heart-on-a-chip	미국 하버드대학 비스연구소	Ensembles of engineered cardiac tissues for physiological and pharmacological study: Heart on a chip
2014	Eye-on-a-chip	미국 펜실베니아 대학	Multiscale reverse engineering of the human ocular surface

Lung-on-a-chip	Heart-on-a-chip	Eye-on-a-chip
 <p>폐세포와 모세혈관세포를 배양하면서 폐세포에 진공 펌프를 이용하여 물리적으로 호흡을 모사하는 팽창, 수축 운동을 반복적으로 조성</p>	 <p>심근, 심혈관 관련 질환 연구에 이용되며, 신약 개발 분야에서 이용</p>	 <p>스스로 눈 깜박임 운동을 수행하며, 패턴이 각인된 칩 위에 망막세포를 배양하여 구축한 모델</p>
<p>모세혈관세포 영역에는 혈액을 모사하는 배양액을 흐르게 하여 산소 공급과 영양분, 노폐물 교환 기능을 모방한 투명한 칩을 통해 호흡시 허파파리의 운동을 실시간 관찰</p>		

- 기술 활용 범위
 - 동물 실험의 대체, 체내 세포 활동 연구, 질환 메커니즘 연구, 신약 스크리닝, 줄기세포와 환자 맞춤형 의료 기술로 응용함

<표 4> 생체 조직 칩(MPS)의 기술 활용 범위와 설명

활용 범위	설명
동물 실험의 대체	<ul style="list-style-type: none"> • GLP시설을 갖추고 설치류, 토끼류, 영장류로 신약 개발 및 독성 평가를 하는 대신 인공 조직/장기 개발로 실험
<i>in vitro</i> 세포 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 기존의 2D 배양이나 3D 배양 시스템으로 재현할 수 없었던 조직/장기의 약물이나 화학 물질 등에 의한 반응을 세포 수준이 아닌 조직, 장기 수준에서 연구 가능
질환 매커니즘 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 특정 조직/장기에 발병되는 질환의 진행 상황을 실시간으로 관찰하고, 연구함으로써 정확한 치료 방법을 찾는 데에 이용할 수 있는 질환 모델로 사용함
신약 물질 독성/유효성 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 신약 물질에 대한 독성과 유효성을 인체에 대한 실험과 유사한 수준으로 연구 가능 • 동물 시험 대체법과 직결되어 동물 실험 윤리 문제를 해결할 수 있으며 비용적, 시간적 효율성 제고
환자 맞춤형 정밀 의료	<ul style="list-style-type: none"> • 세포 소재 확보 기술이 발전함에 따라 미래 의료의 패러다임 변화에 따른 환자 맞춤형 의료 기술의 연구 개발에 큰 역할이 기대됨

2. 3D 생체 조직 칩 기술의 특성

□ 3차원적 인체 특징 모사

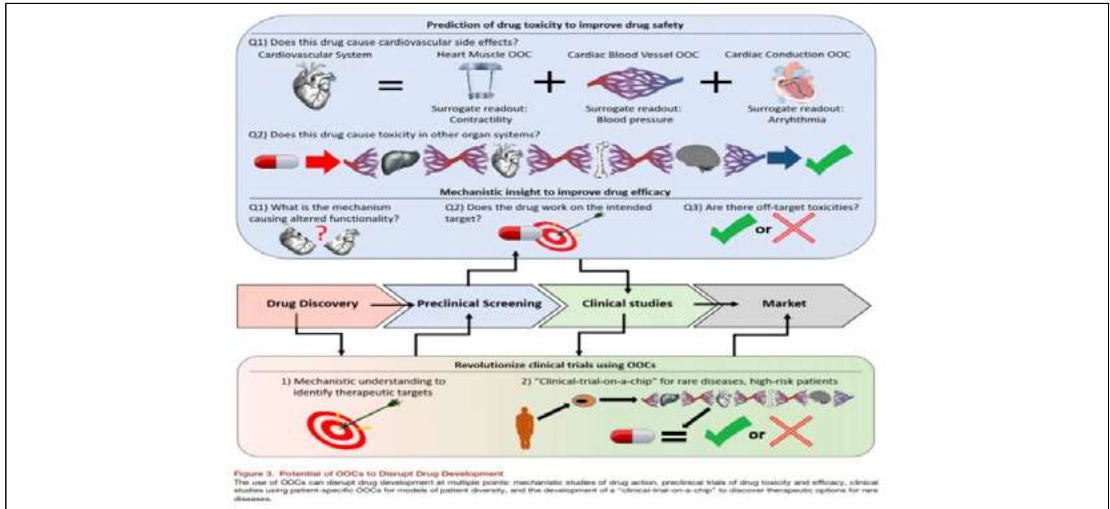
- 인체 유래 세포를 3차원 공배양하여 인체 조직·장기 미세환경을 모사함으로써 기존 2차원 세포 배양 모델로는 불가능한 연구가 가능

3차원 미세환경 모사의 내용

- ① 세포 간 3차원 접촉으로 인한 상호작용
- ② 세포와 세포외 기질의 3차원 접촉으로 인한 상호작용
- ③ 세포 분비물에 의한 측분비 신호 전달(Paracrine signaling)

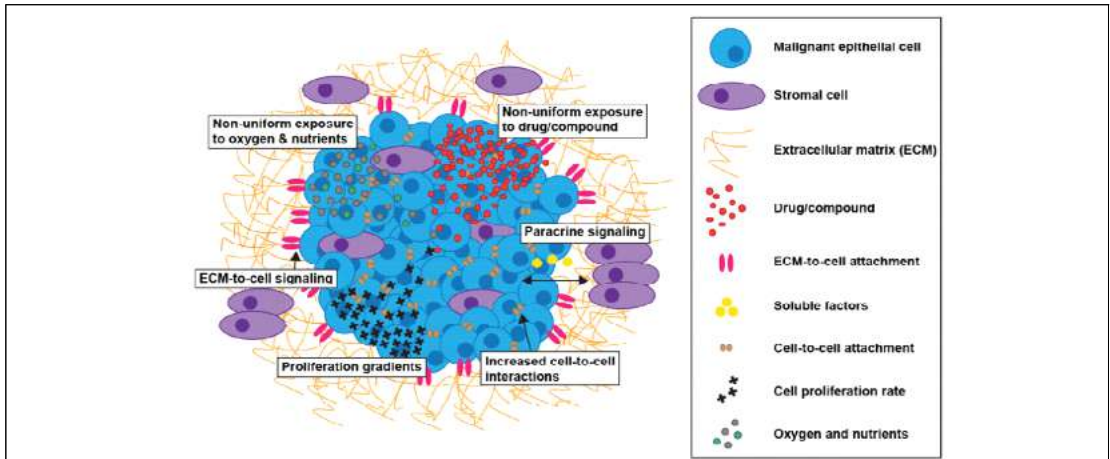
- 신약 개발 전 주기에서 약물의 독성, 효능, ADME(Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)를 비롯한 약물동력학(PK/PD) 평가 가능

<그림 2> 3D 생체 조직 칩을 활용한 신약 연구 개발 모식도



자료: Ronaldson-Brouhard and Vunjak-Novakovic(2018), *Cell Stem Cell*

<그림 3> 3차원 세포 배양 모델의 특징



자료: Lovitt *et al.*(2014), *Biology*

□ 약물 효과 및 부작용을 예측할 수 있는 정밀의료에 활용 가능한 기술

- 인체 시스템은 구조와 기능이 복잡하여 약물의 효능을 검증하기 매우 어려움
 - 동물이나 사람 대상으로 개체의 유전적 특징을 고려하여 약물 종류나 투여량을 결정하는 유전체학 분야가 있지만, 윤리적인 문제가 있으며 특히 동물 실험은 인체와 다른 반응을 보이는 것이 가장 큰 장애 요인임

□ 생명 윤리 준수에 부합하는 동물 실험 대체가 가능한 기술

- 식품의약품안전처는 「실험 동물에 관한 법률 5조 및 시행 규칙 2조」에 따라 동물 대체 시험법의 개발과 도입을 활성화하고 있고, 전 세계적으로도 유럽의 ECVAM, 미국의 ICCVAM, 일본의 JaCVAM 등 동물실험 대체에 관한 관심이 급증하고 동물 실험 대체법에 관한 연구 활발
- 동물과 사람의 생물학적 차이로 인해 동물 실험을 통한 연구 결과를 인체에서 재현하는 데 한계가 있고, 이로 인해 실험 결과를 정확하게 해석하고 적용하는 데 어려움이 따름

□ BT 분야의 미래 핵심 융합 기술

- 줄기세포 기반의 재생 의료 기술, 3D 프린팅 기술, 컴퓨터 모델링(*in silico*) 기술, 빅데이터 분석 기술과 더불어 3D 생체 조직 칩(MPS) 기술은 BT 분야의 미래 핵심 융합 기술

□ 관련 산업 및 기술

- 전방 산업: 임상 및 비임상 CRO, 합성·바이오 제약, 진단 및 치료 정밀 의료
 - 임상 및 비임상 CRO 서비스 산업
 - 합성 및 바이오 신약 개발 등 제약 산업
 - 진단 및 치료 정밀 의료 산업
- 후방 산업: 세포·세포외 기질 등 바이오소재, 바이오적합성 플라스틱, 미세 유체역학 기술, 정밀 제어계측 기술, 시험 분석 기술, 센서 기술, 3D 프린팅 기술 등
 - 세포·세포외 기질, 바이오적합성 플라스틱 등 바이오소재 유통 산업
 - 미세유체 기술을 정밀하게 통제하고 예측하는 데 필요한 정밀 제어계측 산업
 - 3D 생체 조직 칩의 제작과 성능 평가를 위한 3D 프린팅 및 이미징, 센싱, 시험 분석 산업
 - 유전체·의료 빅데이터를 활용한 정보 산업

□ 국가 산업 정책과의 연관성

- 제7차 산업기술혁신계획의 개인 맞춤형 스마트 건강 관리 3대 정책 ① 디지털 헬스케어, ② 맞춤형 바이오 진단, ③ 스마트 의료 기기 중 맞춤형 바이오 진단에 정확히 부합
- 2020년 4월 다부처 사업으로 개시된 <3D 생체 조직 칩 기반 신약 개발 플랫폼 구축 사업> 중 산업통상자원부 지원 제품화 연구 개발 과제와 연계하여 성과물 (3D 생체 조직 칩 시작품·시제품)의 실증 및 상용화 지원 인프라 필요성이 대두 되고 있음

<참고 4> 제7차 산업기술혁신계획 중 개인 맞춤형 스마트 건강 관리 정책

분야	<p>[축소] 일반 생활용품, 의료용 범용소재 ⇨ [집중] 디지털 헬스케어, 맞춤형 바이오 진단, 스마트 의료기기</p>
<p>○ (맞춤형 바이오 진단) 혁신적 개량형 의약품 개발, 맞춤형 체외 진단 핵심 기술 확보, 조직재생 산업화 기반기술 개발 집중</p> <p>* (목표) 글로벌 기술격차 : 3.6년(현재) → 1.5년('25), 세계시장 점유율 : 1.4%(현재) → 2.2%('25)</p>	

자료: 산업통상자원부(2019)

□ 중요성

- 국가 비전, 발전 방향 등에 부합하고 미래 성장 동력 사업으로써 국가의 비전에 부합하여 미래 바이오 생태계 먹거리 창출을 위한 기반 구축 필요
- 신약 개발 및 개인 맞춤형 정밀의료 패러다임의 변화에 선제적 대응 중요성 부각
 - 생체 외 독성 평가 시장 규모는 2019년 \$8.1B에서 2024년 \$12.7B로 연평균 9.3% 성장 전망
 - 세계 장기별 오가노이드 시장 규모는 2017년 \$11M이며, 2016년부터 2025년까지 예측기간 동안 CAGR 40.1% 수준으로 성장할 것으로 전망²⁾

- 오퍼링(Offering) 기준으로 서비스는 2017년 글로벌 장기-온-칩 시장에서 높은 점유율을 차지함. 특정 장기 배열을 가진 칩과 다양한 유형의 장기 세포에 대한 화학물질의 독성 테스트가 증가하는 추세이며, 국내 시장의 경쟁력 확보 필요
- 글로벌 제약사 및 CRO 기업들과 3D 생체 조직 칩(MPS) 주요 업체 간 협력³⁾이 증가 중
- 효과적인 신약 개발, 동물 대체 시험법 수요 증가, 약물 재창출을 위한 각국 정부의 연구 사업·보조금 및 민간 자금의 투자 확대 중
- 3D 생체 조직 칩(MPS)은 신약 개발 외에도 농업, 화장품, 환경, 분야 등 다양한 제품 분야에서 활용 가능
- 글로벌 3D 생체 조직 칩(MPS) 기업⁴⁾들은 제품 포트폴리오를 확장 및 출시 증으로 시장 규모는 지속적으로 증가할 전망

2) BCC Research

3) Charles River는 환자 유래 이종 이식(PDX: Patient-derived xenograft) 종양수집에 대하여 InShero AG의 라이선스에 동의함

4) 주요 업체: Emulate Inc., TissUse GmbH, Kirkstall Ltd., CN Bio Innovations Ltd., Ascendance Biotechnology Inc., Nortis Inc., Mimetas B.V., Hurel Corporation 및 Organovo Holdings Inc.

II. 3D 생체 조직 칩 기술의 국내·외 산업 동향

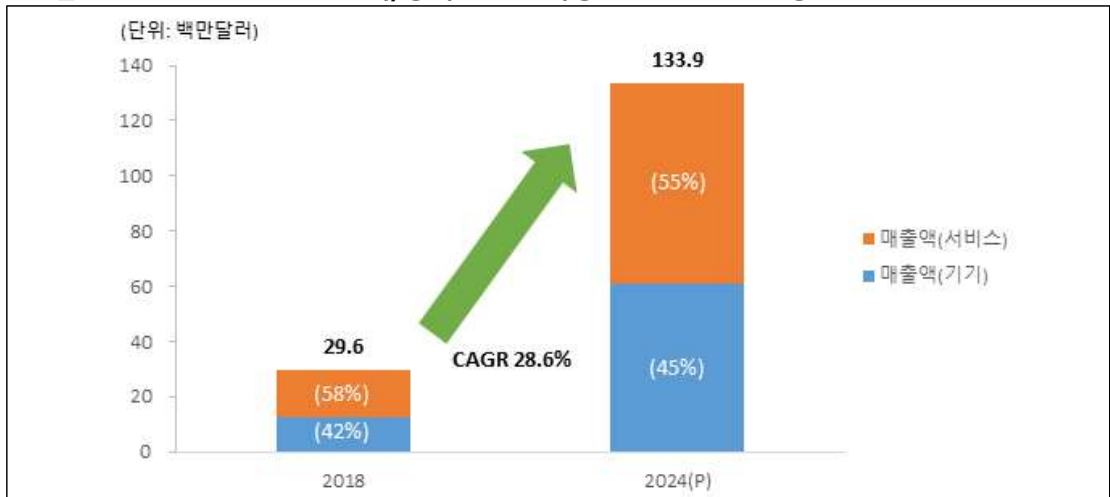
1. 시장 동향

□ 글로벌 시장 동향

○ 생체 조직 칩 시장

- 글로벌 생체 조직 칩 시장은 2018년에 \$29.6M에서 연평균 28.6% 성장하여, 2024년에는 \$133.9M에 이를 것으로 예상
- 2018년 현재 기기 시장은 \$12.5M(점유율 42%), 서비스 시장은 \$17.0M(점유율 58%) 수준이며, 이 중 기기 시장이 더 빠르게 성장하여 2024년에는 기기 시장이 45%, 서비스 시장이 55%를 차지할 것으로 예상

<그림 4> 조직/장기-온-칩 시장: 2018-2024 전망



자료: Yole Development

- 생체 조직 칩 개발사는 창업 5년 미만의 소규모 회사가 대다수이며 이중 소수만이 이윤을 창출하고 있고 대부분 프로토타입 제품을 생산 중이나, 고객의 요구 및 개발사 증가로 점차 대량 생산 체제로의 전환이 이루어질 것으로 전망
- 시장의 성장은 동물 실험 모델에 대한 대안의 개발에 관한 관심 증가로 이어지며 생체 조직 칩 개발을 위한 기술 발전이나 신제품 출시

○ 국내 3D 세포 배양 기술 시장

- 시장 규모가 증가 중이나, 글로벌 시장 규모의 2% 수준에 머물러 있어 산업화 초기 단계이며 지속적인 발전 필요

<표 5> 3D 세포 배양 기술에 대한 국내외 시장 규모

구분	2019년 시장 규모	2024년 예상 시장 규모
세계 시장 규모	\$892.0M	\$1,846.0M
국내 시장 규모	\$17.9M	\$36.7M
산출 근거	국내 시장 규모는 기타 바이오 의료기기 시장 규모에 근거하여 세계 시장 규모의 2%로 추산	

자료: Markets and Markets Analysis(2019), Report Code: BT 4414

○ 국내 시장 종합

- 산업통상자원부와 과학기술정보통신부 주관으로 2020년 3D 생체 조직 칩 기반 신약 개발 플랫폼 구축 사업을 진행 중이며, 이에 따른 개발 기반을 마련하여 향후 다양한 유사체 장기를 개발할 시발점과 참조 모델 확보 필요
- 영리 기업이 참여하여 2022년부터 기업을 통해 연구 개발 결과 성과물의 검증 체계, 기술의 실증, 신뢰성 검증 등을 수행할 기반 시설 필요
- 심장-온-칩 등 개별 장기를 대상으로 하는 3D 생체 조직 칩 개발에 R&D 투자가 집중되어 있어, 인간의 뇌와 심장 및 기타 장기가 하나의 칩에서 연결되는 human-on-a-chip에 대한 개발 부족
- 시장 형성이 미흡하여 글로벌 오가노이드 시장이 연평균 26.8%씩 성장해 2023년 \$214.9B 규모를 형성할 것으로 예상되는 반면, 국내 오가노이드 시장은 규모 추이가 존재하지 않음. 향후 3D 생체 조직 칩(MPS) 실증, 상용화지원센터를 구축하여 오가노이드 시장 형성 필요
- 2019년 세포 배양 기술의 글로벌 시장 규모는 \$892M 규모인 것에 비해 국내 시장 규모는 \$17.9M 수준으로 전체 시장 규모의 2%에 불과

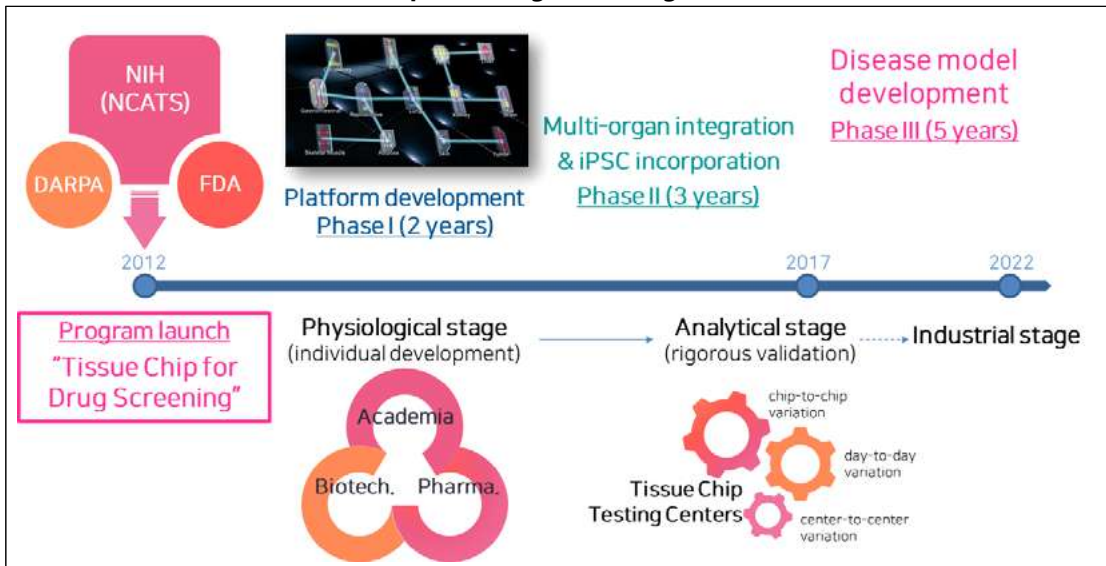
2. 기술 동향

□ 글로벌 기술 동향

○ 3D 생체 조직 칩(MPS) 기술

- 현재 장기-온-칩 기술을 선도하는 국가는 미국으로 2012년부터 정부 차원 다부처 프로젝트인 'Tissue Chip for Drug Screening'을 시작하면서 이 분야를 선도

<그림 7> 미국 NIH 'Tissue Chip for Drug Screening'의 과제 기획 및 진행 흐름도



자료: 자체 작성

- 미국 NIH 주도로 DARPA, FDA와 다부처 국가 프로젝트로 2012년에 프로그램이 시작되었고 총 3단계 10년(2+3+5) 계획으로 2018년부터 3단계 진입
- 정부 주도하에 프로그램 개시 시점부터 Academia, Biotechnology 기업, 제약 회사가 3축을 이뤄 역할 분담 및 계획을 수립하면서 서로 피드백을 주고받는 형태를 취하고 있음
 - Academia(대학, 연구소): 핵심 원천 기술 개발(lab scale)
 - Biotechnology 기업: Academia에서 개발하는 기술의 제품화
 - 제약 회사: 수요자, end user 또는 중개자의 입장에서 unmet need 전달

- 2단계(2016년 10월)에는 1단계 때 개발하는 개별·단일 조직·장기 칩들의 chip-to-chip variation, day-to-day variation, center-to-center variation 등을 객관적으로 테스트할 수 있는 Tissue Chip Testing Center(TCTC) 3개를 선정
 - 목표 1: NCATS Tissue Chip Program의 지원을 받은 과학 기술자들이 조직 칩 플랫폼들을 독립적으로 테스트하고 검증하기 위한 방법들을 제시
 - 목표 2: 정책/규제 기관들과 제약 회사들을 위한 조직 칩 기술의 폭넓은 가용성을 보장
 - 목표 3: 조직 칩 기술을 다양한 연구 커뮤니티에서 받아들일 수 있도록 촉진

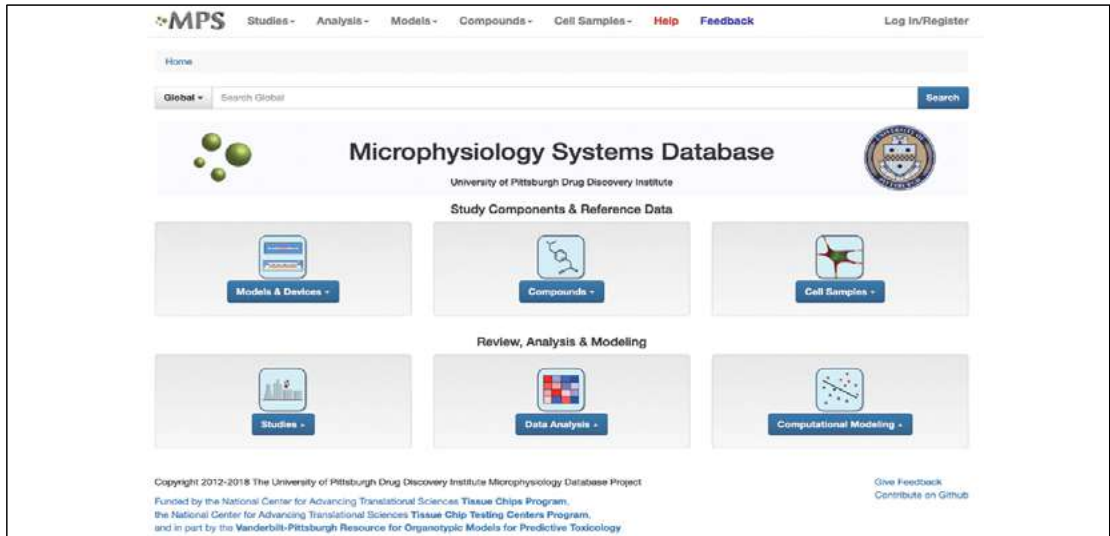
<표 6> Tissue Chip Testing Center

주관 기관	센터명
Texas A&M University, College Station	TEX-VAL: Texas A&M Tissue Chip Validation Center
Massachusetts Institute of Technology (MIT)	"Translational Center of Tissue Chip Technologies" for Quantitative Characterization of Microphysiological Systems
University of Pittsburgh	University of Pittsburgh Microphysiological Systems Testing Database Center

- 개별·단일 조직·장기 칩들을 서로 연결하는 멀티 조직·장기 칩에 단일 세포 리소스를 이용하기 위한 전략으로 iPSC의 도입을 적극 고려하여 적용 중
- 2단계까지 개발된 다양한 조직·장기 칩들을 기반으로 2017년부터 3단계로 넘어가면서 2022년까지 질병(희귀병 위주) 모델 개발, 약물의 유효성 테스트 및 사업화·제품화를 목표로 진행 중
- 현재 개발 및 검증 중인 조직·장기 칩 모델들은 3개의 Tissue Chip Testing Center들 중 하나인 University of Pittsburgh Microphysiological Systems Testing Database Center에서 데이터베이스를 구축 중
 - Microphysiology Systems(MPS) Database라는 오픈 공유 DB 웹사이트를 개설하여 누구나 정보를 획득하고 접근성을 높였음
 - 모델, 디바이스, 화합물, 세포 샘플, 연구 주제, 데이터 분석, 컴퓨터 모델링 까지 망라하여 조직·장기 칩과 관련된 여러 아이템들을 공유하고 있음
 - Tissue Chip Program에 참여하고 있는 기관에서 자체 개발한 디바이스를 사용하거나 기존의 상용화된 제품 또는 well plate 기반으로 활용 중

<그림 8>

Microphysiology Systems Database

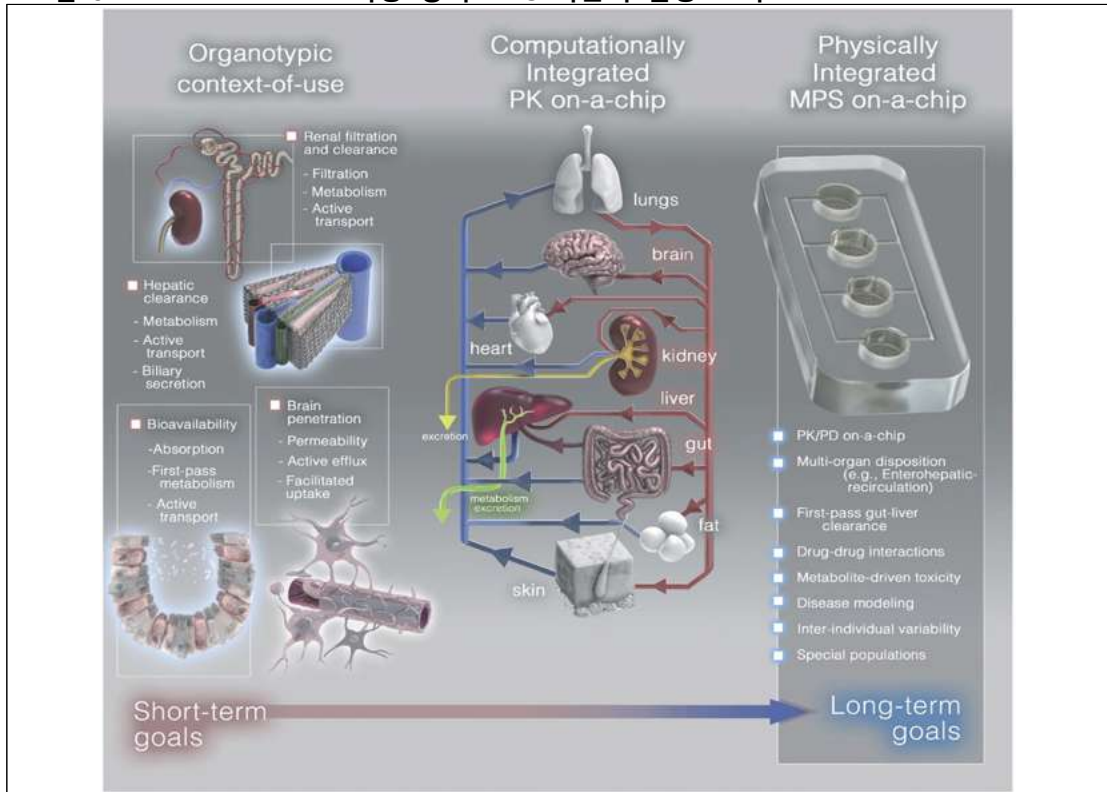


자료: mps.csb.pitt.edu

○ 다중 장기-온-칩 기술

- 신약 개발 과정과 질병 연구에 일반적으로 이용되는 기존의 2차원 세포 배양 모델의 경우 한 종류의 세포만 배양이 가능하기 때문에 확인 및 분석이 불가능했던 장기와 장기 사이의 상호작용이나 연속적인 물질 이동과 반응을 구현하고자 하는 기술
- 예를 들어, 인체에서 독성을 보이는 약물이라도 간에서 해독 작용을 거쳐 독성이 약화되는 경우가 있고 반대로 직접적으로는 무해하더라도 간 대사를 거쳐 생긴 대사 물질이 독성을 보이는 경우가 있음
- 약물이 체내에서 보이는 효능과 독성은 해당 물질의 시간에 따른 농도에 의해 결정됨. 즉, 동일한 물질이라도 농도가 지나치게 높으면 독성을 보이고 적절한 농도에서는 효능이 있지만 농도가 너무 낮으면 아무런 효능이나 독성을 보이지 않을 수 있음. 약물의 시간에 따른 농도는 장과 간, 신장, 기타 장기 기관들이 종합적이고 동시에 작용해서 나타나는 결과임
- 최근의 임상 및 동물 실험을 통해 장기 간 상호작용이 인체의 기능과 질병의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으나 장-뇌 축(gut-brain axis), 장-간 축(gut-liver axis) 등의 이름으로 불리는 이 개념은 장기와 장기 사이의 전기, 화학적인 신호 전달을 통해 서로 영향을 주고받을 때 이러한 상호작용이 잘못될 경우 질병으로 진행될 수 있음을 시사함⁶⁾

<그림 9> 다중 장기 MPS 기술의 활용 모식도



자료: Fowler *et al.*(2020), *Lab on a Chip*

- 2013년 독일 Technische Universitat Berlin의 Marx 연구팀이 간, 피부, 혈관 등을 연결한 다중 장기-온-칩을 발표
- 2015년 미국 MIT의 Griffith 연구팀에서 장, 간, 신장 등을 연결하고 약물의 약동학 특성을 재현하려는 시도가 발표되었지만 칩의 크기와 구동 시스템이 복잡하고 개별 장기의 생리적인 기능들이 완전히 구현되지 않는다는 한계
- 2020년 미국 하버드의 Ingber 연구팀이 장, 간, 신장 세포를 별도 배양하면서 배지 공급망을 연결하여 약물의 약동학 특성을 구현하려는 시도를 함⁸⁾
 - 하지만 이 시도는 한 개의 통합된 시스템이 아닌 개별 장기-온-칩 시스템의 연결체일 뿐이라서 시스템의 활용이나 제품화에 한계가 있음

6) Tripathi *et al.*(2018), *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; Dinan *et al.*(2017), *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*

7) Wagner *et al.*(2013), *Lab on a Chip*

8) Herland *et al.*(2020), *Nature Biomedical Engineering*

조직	국내 연구진 성명 (소속)	국내 연구진 기술 특징	관련 해외 기술 연구 동향
	박성수 (성균관대)	주기적 스트레칭이 가능한 피부칩 개발(3층 구조: 다공성 멤브레인-아교세포를 포함하는 콜라겐-각질층)	<ul style="list-style-type: none"> - 다공성 멤브레인 위에 세포가 혼합된 콜라겐을 올리고, 최상층에 각질층을 구현(유사 연구 다수 보고됨) - 국내 기술 수준과 유사
	성건용 (한림대)	주기적 스트레칭이 가능한 피부칩을 통한 피부 노화 연구	
	전누리 (서울대)	혈관망을 포함한 피부 모델 개발(혈관망과 아교세포를 포함하는 하이드로젤층 및 각질층)	
폐	조영재 (분당서울대병원)	신축성 있는 다공성 멤브레인을 이용한 폐 조직 모사칩 연구	<ul style="list-style-type: none"> - 폐의 호흡을 모사한 폐 칩의 개발 및 이를 이용한 담배 독성 연구(U. Penn, Dongeun Huh) - 국내기술은 폐의 운동환경은 구현하지 못함
신장	김세중 (분당서울대병원)	투과성 막에 신장세포의 단일층 배양을 통한 신장칩 제작	<ul style="list-style-type: none"> - 다공성 멤브레인 위에 신장 상피세포 단독배양을 통한 신장칩 개발(Harvard, Donald Ingber) - Emulate Inc.를 통한 약물효과 분석 서비스 상용화
간	성종환 (홍익대)	다공성 멤브레인에 간 세포 배양을 통해 타 장기칩과 연결할 수 있는 호환성 장기 칩 제작 다공성 멤브레인 기반 조직 모델의 제품화 시도	<ul style="list-style-type: none"> - 마이크로유체칩 기반 간 모델의 구현(UC Berkeley, Luke Lee) - Hepatocyte 뿐만 아니라 stellate cell, Kupffer cell 등을 공배양하려는 시도가 진행(U. Pittsbergh, Lansing Taylor) - 다종 세포의 공배양 측면에서는 국내보다 높은 수준의 기술 보유
눈	김정훈 (서울대병원)	하이드로젤을 이용한 세포 공배양을 통해 Blood-retina barrier 질환 연구	<ul style="list-style-type: none"> - Human blinking eye-on-a-chip 제작에 관한 연구가 진행중(U. Penn, Dongeun Huh) - 안구 혈관에 관한 연구는 국내 수준이 더 높음
	전누리 (서울대)	하이드로젤을 이용한 세포 공배양을 통해 Blood-retina barrier 제작	

조직	국내 연구진 성명 (소속)	국내 연구진 기술 특징	관련 해외 기술 연구 동향
장	성중환 (홍익대)	하이드로젤 microvilli/다공성 멤브레인을 이용한 장 칩 개발 약물 투과 및 흡수 분석 가능 다중 조직칩의 연결을 염두에 둔 디자인	<ul style="list-style-type: none"> - 다공성 멤브레인 기반 장 칩 제작 및 장내 미생물 공배양 환경 구현(Harvard, Donald Ingber 및 U. Texas Austin, Hyun Jung Kim) - 장내 미생물 서식이 가능한 환경 구현 측면에서 국내보다 보유 기술 수준이 높음
혈관	전성윤 (KAIST)	피브린의 하이드로젤 패터닝을 이용한 혈관모델 제작 및 이를 이용한 혈관-암 상호작용 연구	<ul style="list-style-type: none"> - 하이드로젤 패터닝을 이용한 혈관모델 제작 및 이를 이용한 혈관화 장기 모델 개발 (MIT, Roger Kamm) - 다공성 멤브레인의 한쪽면에 혈관세포를 배양하고 반대쪽면에 장기 세포를 배양한 혈관화된 장기 모델 개발 (Harvard, Donald Ingber) - 기술적인 수준에서는 국내와 유사 - 질병 모델 구현을 위한 세포 수급 측면에서는 해외 연구자가 강점 보유
	전누리 (서울대)	피브린의 하이드로젤 패터닝을 이용한 혈관신생 연구 및 뇌혈관장벽 연구	
	정석 (고려대)	콜라겐의 하이드로젤 패터닝을 이용한 신장혈관, 암혈관 연구	
	조승우 (연세대)	하이드로젤 패터닝 기반 혈관화된 Stem cell niche 제작	
	박태은 (UNIST)	다공성 멤브레인 기반 뇌혈관장벽 제작	
	김홍남 (KIST)	하이드로젤 기반 3차원 공배양을 통한 뇌혈관장벽 제작	
비장	강주현 (UNIST)	다공성 멤브레인 기반 비장 칩 제작 및 이를 이용한 패혈증 연구	<ul style="list-style-type: none"> - 다공성 멤브레인 기반 비장 칩을 이용한 패혈증 연구(Harvard, Donald Ingber) - 국내와 동일한 기술 수준을 보유 - 환자 혈액샘플 수급에서 해외 연구자가 강점 보유
자궁	김선민 (인하대)	태반장벽 칩의 제작 및 이를 이용한 임신중독증 연구	<ul style="list-style-type: none"> - 다공성 멤브레인 기반 비장 칩을 이용한 자궁 내막 모델 연구가 진행(U. Penn, Dongeun Huh) - 국내 대비 진보된 기술 보유

자료: 자체 작성

○ 다중 조직/장기-온-칩 기술

- 2000년대 초반 미세유체(microfluidics) 기술이 여러 분야에 활용되기 시작하면서 세포 배양 기술과 결합하려는 시도가 이루어졌고 세포-온-칩 또는 장기-온-칩의 개념이 생겨남
- 미세유체 기술을 활용하여 다른 장기 유래 세포를 연결하고 상호작용을 구현하려는 시도가 이루어지기 시작
- 개별 조직·장기를 대상으로 한 조직·장기-온-칩 기술이 발전하면서 개별 조직·장기의 구조·기능 구현이 보다 현실화되었고, 이러한 성과를 기반으로 2010년대 이후 멀티 조직·장기-온-칩을 구현하려는 시도가 활발하게 진행 중
- 2017년 홍익대 성중환 교수 연구팀에서 장-간을 연결하여 약물의 장 흡수, 간 대사와 약동학 특성을 구현한 결과를 발표함⁹⁾

3. 기업 동향

□ 글로벌 기업 동향


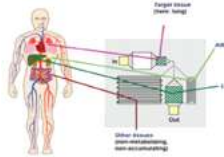
- 3D 생체 조직 칩(MPS)기술을 비롯한 장기-온-칩 시장은 2017년 \$9.6M 규모에서 2022년 \$45.6M 규모에 이를 것으로 예상¹⁰⁾
 - 주요 기업은 Emulate, Ascendance Bio, Hurel, SynVivo, AxoSim(이상 미국), CN Bio, Kirkstall(이상 영국), Mimetas(네덜란드), InSphero(스위스), TissUse(독일) 등이 있음
 - 대부분 3D 생체 조직 칩(MPS) 분야를 연구하던 MIT, Harvard, Cornell 등의 기존 연구진 기술에 기반하거나 연구진이 직접 설립한 회사들임
 - 독자적인 기술을 기반으로 특정 장기 또는 질병을 타겟으로 하는 생체 조직 칩 시스템을 판매하거나 이를 이용한 약물 스크리닝·독성 평가 서비스 제공
 - 다수의 회사들은 Merck, Novartis 등과 같은 제약 회사와 공동으로 연구 또는 제품 개발 작업 진행 중
-
- 이는 연평균 36.6% 성장률을 기록할 것으로 예측되며 많은 스타트업 회사 등 소규모 플레이어들이 기술 경쟁을 펼칠 것으로 예측됨

9) Lee *et al.*(2017), *Biomedical Microdevices*

10) Markets and Markets Analysis(2018), Report Code: BT 5883

<표 8> 장기-온-칩의 대표 회사와 주요 기술

회사명	대표이미지	주요기술
Emulate (미국)		<ul style="list-style-type: none"> 하버드 대학, Wyss Institute 연구진, 제약회사 Novartis 등과 약물 스크리닝 프로젝트 수행 신장, 간, 장, 폐 등 주요 장기에 대한 바이오 키트를 판매하며, 키트는 장기 칩 연구를 수행하기 위해 필요한 항목을 포함함
TissUse (독일)		<ul style="list-style-type: none"> Technische University Berlin 연구진과 human-on-a-chip 개발을 위해 multi-organ-chip 플랫폼 구축 자사 생체 칩인 'Humimic Chip'을 통해 2~4개의 서로 다른 장기 모델을 통합한 멀티 칩 제품
Mimetas (네덜란드)		<ul style="list-style-type: none"> 미세유체 칩 내 하이드로젤 기반 세포 배양 기존 바이오 연구에 널리 사용되는 microwell plate와 포맷이 거의 유사하여 HTS에 유리할 것으로 판단됨 OrganoPlate와 빠른 사용이 가능한 OrganoReady, 세포를 손상시키지 않고 측정할 수 있는 OrganoTeer 등 다양한 장기 칩 판매
Aim Biotech (싱가폴)		<ul style="list-style-type: none"> MIT, 하이드로젤을 미세유체 칩에 삽입, 세포 배양, 약물 테스트 즉시 3D 세포 배양이 가능한 미세 칩 및 칩을 더 편리하게 사용하기 위한 플레이트 홀더 등 부속품 판매
CN Bio (영국)		<ul style="list-style-type: none"> MIT 연구진이 개발한 기법 기반 설립 미세유체 간(liver) 칩 서로 다른 기관의 인공 조직을 성공적으로 연결하고 기관 간 상호 작용을 복제하는 3D 생체 조직 칩(MPS) 개발
Hesperos (미국)		<ul style="list-style-type: none"> University of Central Florida와 Cornell 연구진 설립 다중 장기 배양 칩 질병 모델링 및 약물 테스트를 위한 4가지 종류의 human-on-a-chip을 통해 약물을 식별하고 신약 개발을 지원
HepreGen (미국)		<ul style="list-style-type: none"> MIT, 인공 간 모델 시스템 실험을 위한 생체, 바이오 등에서 유래한 표본, 세포 등을 판매

회사명	대표이미지	주요기술
CellASIC (미국)		<ul style="list-style-type: none"> • 마이크로유체 플랫폼, 미세유체 플레이트 등 정교한 분석 도구 제공
Hurel (미국)		<ul style="list-style-type: none"> • 매사추세츠 종합병원 의학 공동 센터와 간 배양 공동 연구 진행 • 바이오 분석 도구 • 인간 장기 외에도 설치류, 영장류 등의 3D 생체 조직 칩(MPS) 개발

자료: 각사 홈페이지 등

- 장기 유사체 혹은 미니 장기라고 불리는 오가노이드 개발을 통해 희귀병 등을 앓는 환자별로 적합한 모델을 제공하며, 인체 장기 외에도 중앙 오가노이드를 통해 암 진단 및 항암제 치료 개발 분야에 활용될 수 있음
- 오가노이드 시장은 2017년 \$51.6B 규모에서 연평균 27.3% 성장하여 2023년도 \$214.9B 규모에 이를 것으로 예상됨¹¹⁾
- 특히 뇌 오가노이드 시장은 2017년 \$1.1B에서 2023년 \$9.1B로 연평균 41.8%의 높은 성장률을 보이며 전체 오가노이드 시장에서 가장 큰 규모를 차지할 것으로 예측

<표 9> 오가노이드 기업 및 공급 동향(국외)

회사명	위치	주요 사업 내용	공급
3Dnamics	미국, 볼티모어	<ul style="list-style-type: none"> • 3Dnamics는 2016년 존스홉킨스 대학 (Johns Hopkins University)의 줄기세포 개척자 및 신경과학자에 의하여 설립 • 3Dnamics Inc. 의 목표는 생물학적 질병을 3D 오가노이드 모델을 통해 가공하여 다루기 힘든 신경계 질환에 대한 새로운 치료법 및 의약품 발견과 개발을 가속화하는 것 • 현재 전임상 시험에서 사용된 약의 약 0.1%가 1상 임상 시험에 사용 	최첨단 줄기세포 및 3D 오가노이드 모델 제공

11) BBC Research(2019)

회사명	위치	주요 사업 내용	공급
Cellesce	영국, 카디프	<ul style="list-style-type: none"> 오가노이드 바이오뱅크에서 파생된 결장 직장 오가노이드 모델에 중점을 두고 있음 추가적 오가노이드(전립선, 유방 및 기타 조직) 유형을 개발할 예정 	결장·직장 오가노이드 모델 제공
Cincinnati Childrens's Hospital Medical Center	미국, 신시내티	<ul style="list-style-type: none"> 미국에서 유일하게 소아과 연구와 오가노이드 기술의 접목 시도 줄기세포와 오가노이드 의학(Organoid Medicine, CuSTOM)을 위한 센터를 운영하고 있으며, 배아의 장기 개발에 중점을 두고 연구 진행 	배아의 장기에 대한 연구 제공
Hubrecht Organoid Technology	네덜란드, 위트레흐트	<ul style="list-style-type: none"> Hubrecht 오가노이드 기술로 'Living Biobank'를 설립 환자별 유전자와 전임상 및 임상 약물 반응성 검증에 대한 표현형 정보 및 서비스 제공 	환자 유전자에 대한 약물 반응성 정보 제공
QGel	스위스, 로잔	<ul style="list-style-type: none"> QGel은 세포주 및 오가노이드 배양을 위한 100개 이상의 세포외 기질 샘플 라이브러리를 보유 QGel은 오가노이드를 형성할 수 있는 10가지 이상의 장기 조직 유형 및 세포주를 제공 	세포주 및 오가노이드 배양을 위한 샘플 세포 및 오가노이드 형성을 위한 장기 조직 유형과 세포주 제공
R&D Systems Inc.	미국, 미니애폴리스	<ul style="list-style-type: none"> R&D Systems는 재조합 단백질, 소분자 및 펩타이드에서 항체 및 세포 배양, 줄기세포 및 유기체 또는 3D 배양을 포함하는 세포 배양 시약 제조 	세포 배양 시약 제공
Stemcell Technology Inc.	캐나다, 밴쿠버	<ul style="list-style-type: none"> 세포 배양 및 저장 매체, 세포 분리 제공 배양 배지, 오가노이드 재배용 플라 스틱 및 기성품 냉동 오가노이드 및 오가노이드에 대한 키트 제공 	기성 냉동 오가노이드 및 오가노이드 키트, 오가노이드 재배용 플라스틱 제공
Trevigen Inc.	미국, 게이더스버그	<ul style="list-style-type: none"> Trevigen은 암연구 및 독성학 제품에 중점을 둔 생명 공학 회사로, 2016년 오가노이드 연구소(ORL) 설립 배아 형성 키트, 위장관 오가노이드 등의 제품 보유 	배아 형성 키트, 위장관 오가노이드 등 제공

자료: 각사 홈페이지 등

□ 국내 기업 동향

- 국내 3D 생체 조직 칩(MPS) 기업은 현재 대학 중심의 R&D 성과를 기반으로 제품화를 위해 노력하고 있는 초기 단계임
 - 대표 기업으로는 큐리오칩스, 맵스젠, 마이크로핏, 다인바이오, 티엔알바이오팸 등이 있으며 바이오프린팅 등의 기술을 활용한 3D 생체 조직 칩(MPS) 개발을 추진 중
- 분야별로는 HTS 기반의 암 조직을 활용한 약물 독성 평가, 간세포 이미징 및 유전체 정보 분석 등 이노비즈, 벤처 등 중소기업 등을 통해 기술이 성장하고 있는 단계

<표 10> 3D 생체 조직 칩 기술을 기반으로 하는 기업 및 제품화 동향(국내)

회사명	위치	주요 사업 내용	분야
(주) 큐리오칩스	서울	<ul style="list-style-type: none"> • Organ-on-a-chip, Stem cell • 약물 스크리닝 • MEMS 기술을 응용한 신약 개발 및 진단 활용 • 3차원 세포 배양 목적의 미세유체 칩 대량 생산 기술 개발 • 약물 및 물질의 체내 영향 평가 	의료기기 연구 개발
(주)맵스젠	서울	<ul style="list-style-type: none"> • 뇌-혈관 장벽(BBB) 칩 개발 및 판매 • 알츠하이머성 치매 치료제 개발 	의료기기 연구 개발 신약 개발
(주)넥스트엔 바이오	서울	<ul style="list-style-type: none"> • 대장암, 위암, 오가노이드, 마크로 디바이스 등 표준형 오가노이드 배양 • 마크로 디바이스를 바이오 3D 팬텀에 장착, 방사선치료 및 진단기술 유효성 검증 	원자력 연구 개발 (오가노이드 플랫폼 기술)
		<ul style="list-style-type: none"> • 고효율 스크리닝(HTS) 기반 오가노이드-온-칩 • 세포 미세환경 구현 활용, 당뇨병 분야의 다양한 발생 기전 평가 • 염증성 질환, 유효성 평가 • 인간 세포 리소스 확보하여 내분비계 조직 칩 제작 • 간세포 이미징 및 유전체 정보 분석 	바이오 진단 기기

회사명	위치	주요 사업 내용	분야
(주)로고스 바이오 시스템스 (얼라인드 제네틱스)	경기 안양	<ul style="list-style-type: none"> • 생체모사 칩, 미세유체 칩 암 종양 오가노이드 • 환자 유래 암 조직 활용 약물 독성 평가 • 약효 안정성 및 약물 스크리닝 테스트 • 미세환경, 공동 오가노이드 배양 SOP 확립 • 3차원 자동화 이미지 시스템을 활용하여 시제품 생산 	바이오 분석 기기 (세포 이미징 및 자동 형광 세포 카운터)
(주)마이크로핏	경기 하남	<ul style="list-style-type: none"> • 3차원 세포 배양 및 미세유체 시스템 • 반도체 공정기반 미세유체소자 시스템 개발 • 시제품 제작 및 테스트 • Plastic lab-on-a-chip 성형을 위한 SU-8 마이크로몰드 제작 	바이오.의료 (몰드 제작 및 칩 성형)
(주)다인바이오	경기 성남	<ul style="list-style-type: none"> • 기술의 융합을 통해 실제 인체 조직과 보다 유사한 인공 마이크로조직 개발 • 생체 내의 대사와 동태 연구에 이용 • 인체에 보다 근접한 체외 모델로 장기-온-칩 기술 이용 	장-간 모사 칩 피부 칩
(주)오간팩토리	충북 청주	<ul style="list-style-type: none"> • 줄기세포와 오가노이드 기반 연구 개발 • iPSC 기반 정밀 의료, 세포 치료, 신경세포 분화 연구 • GABA 뉴런, Parkinson 유발 연구 	Cerebral 오가노이드 MPS cell source 개발
(주)티엔알 바이오랩	경기 시흥	<ul style="list-style-type: none"> • 3D 바이오프린팅 • Airway-on-a-chip, 독성 테스트 • 관류성 혈관화된 점막조직 생체모사 칩 개발 • Live cell imaging • 바이오잉크 생화학적 특성 제어 소재 기술 개발 	정보통신.산업 진흥 (3D 바이오프린팅)

자료: 각사 홈페이지 등

참고문헌

[국문 자료]

관계부처 합동(2021), “첨단재생의료·첨단바이오의약품 기본계획 -첨단 바이오 재생 발전 전략 2025-”

남인순의원 등 16인(2020), “동물 대체 시험법의 개발·보급 및 이용 촉진에 관한 법률안”
보건복지부(2020), “첨단의료복합단지 제4차 종합계획”

산업통상자원부(2019), 7차 산업 기술 혁신 계획 - 개인 맞춤형 스마트 건강 관리 정책
한국과학기술정보연구원(2016), “KISTI 마켓리포트 2016-46”

[영문 자료]

BCC Research(2019), “Organoids Market: Global Industry Analysis 2014-2018 & Opportunity Assessment 2019-2029”

“Collection: Microphysiological systems”(2019), *Nature Biomedical Engineering*

Dinan *et al.*(2017), “Brain-gut microbiota axis - mood, metabolism and behaviour”,
Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 14, 69-70.

Fowler *et al.*(2020), “Microphysiological systems for ADME-related applications: current status and recommendations for system development and characterization”, *Lab on a Chip* 20, 446-467.

Grosberg *et al.*(2011), “Ensembles of engineered cardiac tissues for physiological and pharmacological study: Heart on a chip”, *Lab on a Chip* 11, 4165-4173.

Herland *et al.*(2020), “Quantitative prediction of human pharmacokinetic responses to drugs via fluidically coupled vascularized organ chips”, *Nature Biomedical Engineering* 4, 421-436.

Huh *et al.*(2010) “Reconstituting organ-level lung functions on a chip”, *Science* 328 (5986), 1662-1668.

Lee *et al.*(2017), “3D gut-liver chip with a PK model for prediction of first-pass metabolism”, *Biomedical Microdevices* 19(4), 1-13.

- Lee *et al.*(2018), "Microfluidic-based vascularized microphysiological systems", *Lab on a Chip* 18, 2686-2709.
- Lovitt *et al.*(2014), "Advanced cell culture techniques for cancer drug discovery", *Biology* 3, 345-367.
- Morgan *et al.*(2018), "Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca", *Nature Reviews Drug Discovery* 17, 167-181.
- Markets and Markets Analysis, Report Code: BT 2220 (2018)
- Markets and Markets Analysis, Report Code: BT 5883 (2018)
- Markets and Markets Analysis, Report Code: BT 4414 (2019)
- Microphysiology Systems Database, <http://mps.csb.pitt.edu>
- Ronaldson-Brouchard and Vunjak-Novakovic(2018), "Organs-on-a-Chip: a fast track for engineered human tissue in drug development", *Cell Stem Cell* 22, 310-324.
- Seo *et al.*(2019), "Multiscale reverse engineering of the human ocular surface", *Nature Medicine* 25, 1310-1318.
- Tripathi *et al.*(2018), "The gut-liver axis and the intersection with the microbiome", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 15, 397-411.
- Wagner *et al.*(2013), "A dynamic multi-organ-chip for long-term cultivation and substance testing proven by 3D human liver and skin tissue co-culture", *Lab on a Chip* 13, 3538-3547.
- Yole Development(2017), "Organs-on-chips: from technologies to market"