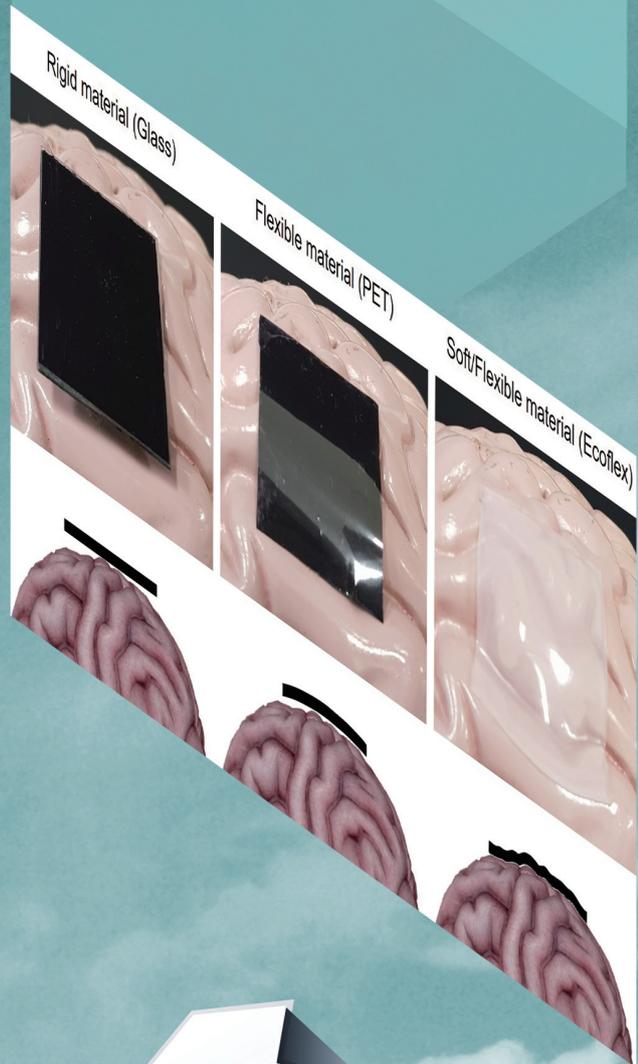
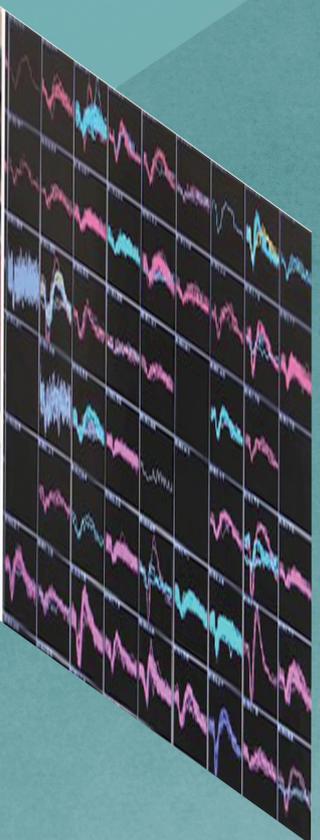


# THEME

## 뇌과학과 기계공학

● 담당위원 : 조일주 책임연구원(한국과학기술연구원)

- THEME 01 뇌를 이해하기 위한 공학 기술
- THEME 02 뇌 자극술 및 임상 시험 동향
- THEME 03 뇌 모사를 위한 오가노이드 및 생체 조직칩 기술
- THEME 04 최소 침습적 BMI를 위한 뇌 피질 표면 전극
- THEME 05 뇌 신호 정밀 측정용 뉴럴 프로브 기술



이 글에서는 뇌의 기능 및 질환에 주요한 역할을 하는 신경망을 구성하는 가장 기본 단위인 신경 세포의 종류에 따른 활성을 측정하기 위한 최신 기술을 소개하고자 한다.

우리의 뇌는 1,000억 개에 달하는 신경 세포(뉴런)로 이뤄져 있고, 신경 세포마다 평균 1,000개, 많으면 1만 개 이상의 시냅스를 통해 다른 세포와 연결되어 신경망을 이루고 있다. 뇌는 이를 통해 외부와 소통을 위한 감각, 운동에서부터 심혈관, 순환, 호흡, 소화, 면역 등 생명에 필수적인 생체 기관들을 제어하며, 언어, 감정, 인지, 사고 등의 고차원적인 기능까지 담당한다. 이처럼 다양한 기능을 담당하고 있는 뇌는 각 기능을 수행하기 위해 이를 담당하는 뇌 영역들로 나누어져 있다. 이렇게 개별 뇌 영역들이 특정한 기능성을 가질 수 있는 이유는 각 영역이 필요로 하는 기능을 수행하는 신경 세포로 이루어져 있기 때문이다. 또한 우리의 뇌는 단일 영역만으로 구현하기 힘든 복잡한 기능을 효율적으로 구현하기 위해, 다양한 영역 간에 신경망을 이루며 기능적인 연결성을 이루고 있다. 이러한 뇌 영역 간의 기능적 연결성도 특정 기능을 수행하는 신경 세포들로 구성되어 있다. 이렇게 복잡하게 연결된 신경망에서 특정 기능을 하는 신경 세포의 활동이 과하거나 너무 적어지게 된다면 우리의 뇌는 제 기능을 다 하지 못하게 되고 이로 인해 뇌질환이 발생하게 된다. 이렇듯 중요한 역할을 하는 개별 종류의 신경 세포 활동을 구분하여 측정할 수 있다면 뇌기능에 대해 더 자세히 이해하고 뇌질환의 정복에 다가갈 수 있다. 이를 위해 공학자들은 다양한 신경

활동 측정 기술의 개발에 힘쓰고 있다.

### 유전적 및 광학적인 방법의 결합을 이용한 신경 세포 종류별 활동의 기록

현재까지 신경 세포 및 뇌 영역의 활성 및 영역 간의 연결성 측정을 통해 신경망을 이해하기 위한 가장 보편적인 방법은 신경 전극을 이용하여 전기적인 신경 세포의 활동을 측정하는 것이다. 이러한 전기적인 측정 방법은 그 측정 방법과 측정 영역에 따라 뇌의 영역에서 전반적인 신경 활동의 측정을 위한 ‘뇌전도(electroencepalogram)’와 ‘뇌피질전도(electrocorticogram)’, 국소 영역의 신경 활동의 측정을 위한 ‘지역장 전위(local field potential)’ 그리고 개별 신경 세포의 활동을 측정하기 위한 ‘활동 전위(action potential)’로 나뉜다. 이러한 전기적인 측정 방법은 뇌 영역에서부터 개별 신경 세포까지의 신경 활동을 빠르고 정밀하게 측정할 수 있지만 신경 세포의 종류에 따라 구분된 신경 활동의 측정에 한계가 있다.

연구자들은 이러한 전기적 신경 신호 측정법의 한계점을 극복하고, 신경 세포의 종류에 따른 구분 및 활동 기록을 위해 GEFI(Genetically Encoded Fluorescent Indicator)와 광학 기술을 접목한 새로운 신경 활동 측정법을 개발하였다. GEFI는 목표로

하는 특정 신경 세포에 유전적 인코딩을 이용하여 형광을 발현하게 하고, 신경 세포의 활동을 형광의 빛의 세기의 변화로 나타나게 설계된 형광 표지자이다. 이 GEFI 기술을 이용하면 흥분성, 억제성과 같은 특정 기능의 신경 세포 또는 글루타메이트(glutamate), 가바(GABA), 도파민(dopamine)과

**신경 세포의 종류별 활동을 기록하기 위해서는 특정 기능의 신경 세포를 구분하고, 그 활동을 형광으로 표시하기 위한 GEFI와 형광 변화를 실시간으로 기록하기 위한 광학 시스템이 필요하다.**

같은 신경 세포의 활동을 활성화하거나 억제하는 특정 신경 전달 물질을 전달하는 신경 세포를 선택적으로 구분할 수 있게 된다. 또한 GEFI에 의해 형광으로 구분된 특정 종류의 신경 세포는 활동할 때 변화하는 세포 내 이온, 세포막의 전위, 신경 전달 물질의 농도 등에 따라 형광의 세기가 변화한다. 이 변화를 광학적으로 감지하기 위한 시스템을 이용하여 특정 신경 세포의 활동을 시각화하고 기록할 수 있다.

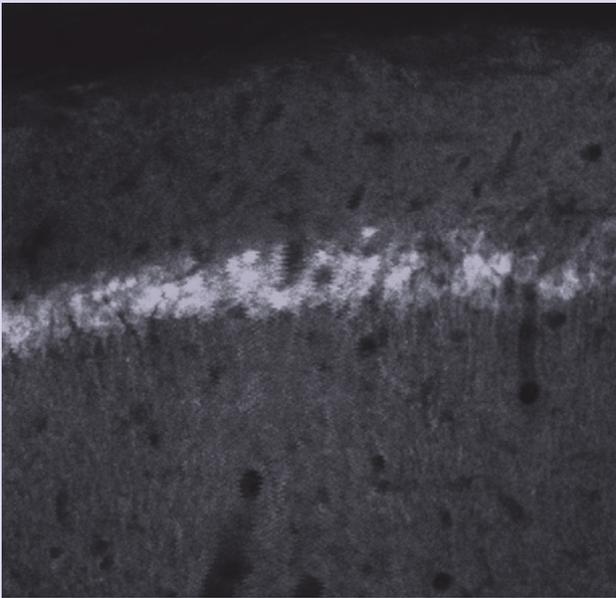


그림 1 GEFI를 이용하여 형광이 발현된 신경 세포[출처 : Chou et al., Advanced Science (2021)]

### 신경 세포의 종류별 활동을 기록하기 위한 광학 시스템

GEFI가 발현된 신경 세포의 활동을 선택적으로 기록하기 위해서는 형광을 측정하기 위한 정밀 광학 시스템이 필요하다. 현재 사용되고 있는 대표적인 광학 시스템으로는 형광 현미경, 초소형 내시경(micro-endoscope), 파이버 광도계(fiber photometry), 삽입형 광도계(implantable photometer) 등이 있다. 이러한 광학 시스템들은 공통적으로 다음의 요소들이 포함되어 있다. 형광을 발현시키기 위한 자극(excitation) 광원, 광원의 통로인 광도파로 또는 렌즈, 자극 광을 제거하고 방출광(emission light)을 통과시키기 위한 광학 필터, 형광에서 방출되는 빛을 기록하기 위한 광센서(포토다이오드) 등이다. 이러한 광학 요소들을 이용하여 뇌신경 과학자들은 연구의 필요성에 따라 고정밀화 또는 소형화를 통해 다양한 실험 환경에서 신경망의 기능적 연결성을 확인하기 위한 실험을 수행했다. 특히, 뇌기능이나 뇌질환에 관한 연구를 심도 있게 수행하기 위해서는 살아있는 동물의 신경망에서 세포의 종류별 활성 및 그 연결성에 대한 측정을 수행해야 한다. 이와 함께 그와 연관된



그림 2 형광 변화를 기록하기 위한 광학 현미경[출처 : bitesizebio.com]

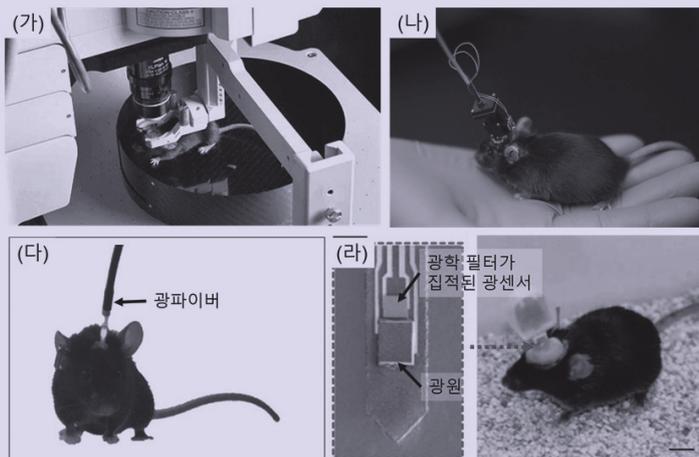
움직임에 대한 관찰과 행동학적 분석이 동반되어야 한다. 예를 들어 사회성과 관련된 뇌기능을 연구하기 위해서는 연관성이 있다고 알려진 전전두엽에서 특정 신경 세포의 활동과 동물들 간의 사회성을 나타내는 행동인 접촉, 털 손질, 다툼, 서열 등의 행동학적 특징을 동시에 측정하고 분석하는 것이다. 이러한 실험을 수행하기 위한 대표적인 광학 시스템들과 각 방법의 장단점에 대해 아래에 조금 더 자세히 기술한다.

대표적인 광학 시스템인 현미경은 대물렌즈를 이용하여 대상을 확대하여 관찰하기 때문에 세포 수준의 정밀도로 신경망을 관찰할 수 있다. 현미경은 동시에 최대 수 mm<sup>2</sup> 수준의 시야(field of view)로 신경의 활동을 동시에 관찰할 수 있는 장점이 있다. 하지만 빛이 뇌조직을 만나면 분산되기 때문에 수백 마이크로 이내의 뇌 표면에서의 활동만 관찰할 수 있다. 조금 더 깊은 뇌 표면에서의 신경 활동을 관찰하기 위해서 이광자 현미경과 같은 더 긴 파장의 빛을 사용하는 현미경을 이용하기도 하지만, 이 역시 1~2mm 깊이 이내로 제한된다. 현미경 시스템을 이용하여 행동하는 동물에서 신경 활동을 측정하기 위해서는 특별한 장치가 구축되어야 한다. 쥐의 뇌 표면에서 신경 활동을 관찰하기 위한 관찰 창을 설치하고, 현미경에 쥐의 머리를 고정하기 위한 도구도 필요하다. 또한 머리가 고정된 쥐에서 신경 활동을 관찰하는 동시에, 움직임을 구현하기 위한 트레드밀 장치도 필요하다. 이러한 복잡한 장치의 구성에도 불구하고 머리가 고정되어 있어 제한된 움직임의 구현만이 가능하다.

이러한 현미경 시스템의 제한점인 신경 활동의 측정 깊이와 동물의 행동에 대한 제약을 극복하기 위해서 초소형 내시경, 파이버 광도계 시스템이 개발되었다. 초소형 내시경은 수 밀리미터 지름의 굴절률 분포형 렌즈와 이미지 센서 어레이를 이용하기 때문에 렌즈와 맞닿아 있는 뇌 영역에서 개별 세포의 신경 활동을 측정할 수 있다는 장점이 있다. 이 시스템은 렌즈와 필터, 광원, 이미지 센서, 하우징과 같은 모든 광학

기구들이 소형 및 경량으로 제작되어 동물의 머리 위에 모든 시스템이 위치하게 된다. 파이버 광도계의 경우 광파이버를 뇌 심부에 삽입하여 신경 활동을 측정하기 때문에, 개별 세포의 신경 활동 측정이 어렵고 국소 영역에서의 신경 활동의 측정만이 가능하다. 하지만 이 방법은 광파이버 이외의 모든 광학 기구들이 외부에 위치하기 때문에 시스템과 쥐를 연결하는 광파이버 이외에는 동물의 행동을 제약하는 것이 없다. 초소형 내시경, 파이버 광도계와 같이 뇌 심부에서 신경 활동을 측정하기 위한 시스템은 뇌에 수 밀리미터 크기의 렌즈나 수백 마이크로미터 크기의 광파이버를 삽입한다. 이러한 삽입 과정에서 렌즈나 광파이버의 크기로 인해 신경에 막대한 손상을 피할 수 없게 되며 신경망의 손상을 초래하게 된다.

최근 동물 행동의 제약을 최소화하면서 세포 특이적인 신경 활동의 기록을 위해 무선 삽입형 광도계가 개발되었다. 이 시스템은 광학 필터가 집적된 광센서가 신경에 직접 삽입되어 형광 방출광을 직접 측정하기 때문에 빛을 전달하기 위한 통로인 광도파로가 존재하지 않는다. 따라서 시스템을 초소형화할 수 있으며 신경의 손상도 최소화할 수 있다. 또한 이 시스템은 뇌 심부의 형광 신호의 변화를 무선으로 전송하기 때문에 선으로 연결되어 있는 초소형 내시경, 파이버 광도계와 다르게 동물 행동에 제약이 거의 없다. 하지만 이 시스템 또한 파이버 광도계와 유사하게 국소 영역에서의 신경 활동만을 측정할 수 있기 때문에, 개별 신경 세포에서 발생하는 신경 활동을 측정할 수 없다. 뇌에 대한 온전한 이해를 위해서는 동물의 행동에 제약을 가하지 않고 신경망의 손상을 최소화하며 신경 세포의 종류별 활동을 개별 세포 수준으로 측정할 수 있는 기술이 필요하다. 이를 위해서 전기 및 형광 신호를 복합적으로 측정하여 삽입형 광도계의 단점인 측정 정밀도를 보완할 수 있는 새로운 시스템에 관한 연구가 진행되었다.

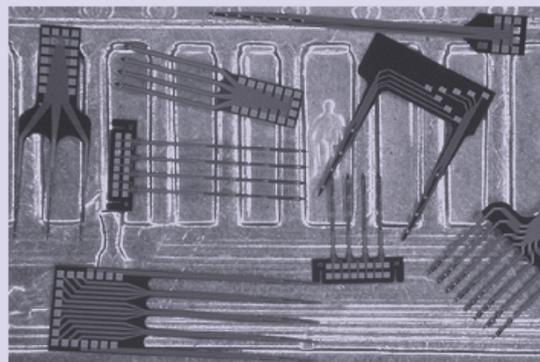


**그림 3** 세포의 종류별 신경 신호의 관찰을 위해 생쥐에 설치된 (가) 형광 현미경(핀란드 Neurotar사); (나) 초소형 내시경(미국, Inscopix사); (다) 파이버 광도계(미국, 뉴욕시립대학교, Beeler Lab.); (라) 삽입형 광도계 시스템[Lu et al., PNAS (2018)]

### 세포 특이적 신경 활동의 기록을 위한 형광 뉴럴 프로브

기존의 미세 전자 기계 시스템(MEMS) 기술 기반의 초소형 뉴럴 프로브 시스템은 약 100 마이크로미터의 폭과 수십 마이크로미터의 두께의 탐침 부위에서 수십 개의 전극이 고밀도로 집적되어 있는 구조로 되어 있다. 이러한 뉴럴 프로브는 신경의 손상을 최소화하며 뇌 심부에 삽입되어 전기적인 신경 신호를 단일 세포 수준으로 고밀도로 기록하는 것이 주된 기능이었다. 최근 신경 활동을 고밀도로 빠르게 측정하며 신경 세포의 종류별 활성을 동시에 측정하기 위해 전기적 신호와 형광 신호를 동시에 측정하기 위한 새로운 형광 뉴럴 프로브가 개발되었다. 이 뉴럴 프로브는 신경 전극과 함께 신경 세포의 종류별 신경 활동 측정을 하기 위한 기능을 결합하기 위해서 MEMS 공정 기술을 이용하여 삽입형 광도계의 주요 광학 기

**형광 뉴럴 프로브를 이용한 세포 특이적 신경 활동의 측정은 신경의 손상을 최소화하면서 뇌 심부의 신경망에서 개별 신경 세포 수준으로 신경 활동을 측정할 수 있다.**



**그림 4** 전기적 신경 신호를 기록하기 위한 초소형 뉴럴 프로브(출처 : 미국, 미시간 대학교, 전기 및 컴퓨터 공학부 홈페이지)

구인 광센서와 광학 필터가 집적되었다. 삽입형 광도계의 신경 세포의 종류별 활동 측정 기능과 뉴럴 프로브의 전기적 신경 신호 측정 기능을 동시에 구현할 수 있는 형광 뉴럴 프로브를 이용하면 단일 세포 수준으로 신경망 내 신경 세포의 활동 및 세포 간 연결성을 측정할 수 있는 전기적 신경 활동의 측정과 함께 세포 특이적인 신경의 활동을 형광 신호로 동시에 측정할 수 있다. 이렇게 동시에 측정된 두 신호는 기존의 삽입형 광도계의 단점인 개별 신경 세포에서 신호의 기록이 어렵다는 점을 극복하였다. 또한 형광 뉴럴 프로브에 광학 도구들이 집적됨에도 불구하고 모든 구조물이 일체형으로 고밀도로 집적되어서 그 프로브의 크기가 기존의 프로브와 유사하다. 그로 인해 삽입 시 신경의 손상을 최소화할 수 있다. 또한 광원 및 측정 회로가 모두 초소형으로 동물의 머리 위에 위치하여 신경 신호의 기록과 함께 동물의 움직임에 대한 제약을 최소화했다. 형광 뉴럴 프로브를 이용하면 뇌 심부의 신경망을 이루고 있는 다양한 종류의 신경 세포 활동을 조금 더 심도 있게 연구할 수 있다.

뇌기능을 파악하고 뇌질환을 정

복하기 위해서 뇌신경 과학자들은 앞서 소개한 다양한 세포 종류별 신경 활동의 측정 기술들을 실제 연구 현장에 도입하여 실험에 사용하고 있다. 이러한 실험을 통해 현재까지 우리가 알지 못했던 특정 신경 세포의 뇌 영역에서의 역할과 다른 영역과의 기능적인 연결성에 관한 연구를 진행하며 우리가 풀지 못했던 뇌의 비밀에 접근해 가고 있다. 이러한 뇌신경과학 연구를 더 진보된 방향으로 이끌기 위해서는 지금까지 기술들로 극복하지 못하였던 새로운 신경 활동의 측정 방법을 개발해야 한다. 예를 들면 자유롭게 행동하는 동물을 대상으로, 현미경과 같은 세포 수준의 고정밀도로 신경 활동을 뇌 심부에서 측정할 수 있지만 뇌 손상을 전혀 주지 않는 측정법이

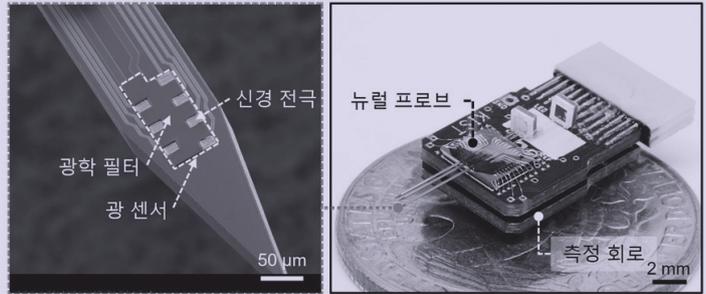


그림 5 형광 뉴럴 프로브의 측정 부위 주사 전자 현미경 이미지 및 패키징된 시스템 사진[출처 : Chou et al., Advanced Science (2021)]

있을 것이다. 이러한 뇌과학에 적용하기 위한 진보된 공학 기술의 개발이 우리의 뇌를 완벽하게 이해하는데 중요한 열쇠가 될 수 있을 것이다.

이 현 주 한국과학기술원 전기 및 전자공학부 부교수

| e-mail: hyunjoo.lee@kaist.ac.kr

이 글에서는 뇌 질병 치료를 위한 정밀 뇌 자극술 및 임상 시험 세계 현황에 대해 소개하고자 한다.

### 뇌 자극술 종류 및 분류

뇌에 대한 이해도가 빠르게 증가하고 있으나 여전히 많은 뇌 질병 및 정신 질환에 대한 치료기법이 존재하지 않는다. 뇌 자극술은 전기, 자기, 빛, 초음파 등 물리적 에너지를 뇌 특정 부위에 인가하여 뇌의 활성도를 조절하는 기술이다. 뇌 자극술은 1940년대부터 뇌 질병 치료를 목적으로 개발되기 시작되었다. 현재 뇌 자극술은 약물이나 심리 요법처럼 대중적인 치료법은 아니나, 약물 치료에 반응하지 않는 환자군 또는 현재 치료법이 존재하지 않는 뇌질환 및 정신 장애 치료에 활용될 수 있어 많은 관심을 받고 있다. 이는 1996년부터 지금까지 300건 이상의 임상 시험이 완료된 점으로 확인해 볼 수 있다.

뇌 자극술은 자극 에너지의 종류, 신체 침습도, 그리고 자극의 목적으로 분류할 수 있다. 먼저, 뇌에 전달되는 물리적 에너지원(전기, 자기, 초음파, 빛, 열)에 따라 구분 지을 수 있다. 가장 유명한 에너지원은 전기이다. 전기를 뇌 심부에 전달하여 자극을 주어 치료하는 기법을 뇌 심부 자극술(DBS : Deep Brain Stimulation)이라고 한다. DBS는 긴 전극과 신경 자극기를 수술을 통해 뇌와 인체에 영구 삽입하여, 대뇌 안쪽 심부의 뇌핵을 자극하는 기술이다. DBS 시스템은 전체 삽입형 시스템으로서, 뇌의 특정 부위에 전기

를 전달하는 전극 또는 리드, 이 전극과 전기 발생기를 이어주는 얇은 연장 전선, 그리고 전기를 발생하는 내부 펄스 발생기 세 가지 구성으로 이루어져 있다. DBS는 신경외과적 치료법으로 떨림, 근긴장 이상을 포함한 파킨슨병으로 발생하는 운동 장애를 치료하는 목적으로 이행되고 있으며, 자극의 강도를 정밀하게 조절할 수 있어 개인별 맞춤 치료가 가능하다.

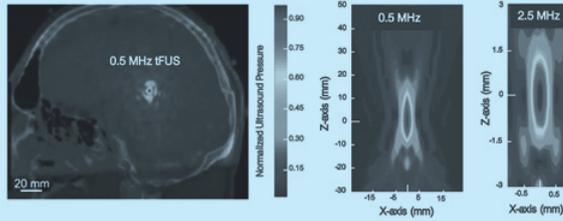
전기 자극 중 두피에서 전기를 뇌에 전달하여 수술이 요구되지 않는 자극술도 있다. 이러한 기술을 경두개 직류 자극술(tDCS : transcranial Direct Current Stimulation)이라고 한다. 비침습적 방법이기 때문에 뇌 자극술 중 가장 오래된 기술로 가장 많은 임상 시험이 진행되었다. 두개골과 밀접한 뇌피질에 전류를 흘려주어 뇌신경의 활성도를 조절하는 것을 목표로, 두피에 적절한 위치에 두 개의 전극을 배치하여 미세 전류를 흘려주는 기술이다. 가장 오래된 기술로 자극에 의한 효과가 가장 많이 알려져 있다. 예를 들어, 경두개 직류 자극 시, 자극 영역에 따라 두정엽 피질 기능, 시각 피질에서 유발되는 전위의 진폭, 운동 기능, 작용 기억 등이 향상되는 것이 보고되었다. 자극의 안정성도 매우 중요한데, tDCS 자극의 경우 불편함으로 실험을 중단하는 경우가 극히 드물며, 1시간 이상 노출된 개인의 MRI 스캔 결과, 뇌의 구조적 변화가 발견되지 않았다고 보고되었다. 따라서 안정성이 높

게 평가되는 기술 중 하나이다.

전기 이외에 임상에서 활용되고 있는 자극원은 자기이다. 자기장을 이용하여 뇌의 활성화를 조절하는 기술을 경두개 자기 자극술(TMS : Transcranial Magnetic Stimulation)이라고 한다. TMS는 변화하는 자기장을 뇌에 인가하는 기술로, 전자기 유도 현상에 기반한다. TMS 자기 코일을 뇌 근처에 위치시키고, 코일에 교류 전류가 흐르게 되면 자기장이 유도되고, 변화하는 유도 자기장으로 인해 신경 세포의 탈분극이 발생된다. 이로 인해 신경 전달 물질이 방출되어 신경 세포 활성도에 영향을 미친다. TMS 장치는 1985년 안토니 바커와 동료들이 소개한 장비로부터 시작되었으며, 현재 우울증 치료를 위해서 배외측 전전두피질 영역을 표적으로 반복 경두개 자기 자극술이 임상에 적용되고 있다. TMS의 경우 우울증 이외 다른 정신 질환에도 적용되고 있으며, 기분 완화에 대한 효과도 보고된 바 있다. 처음 진행되었던 제3상 다지역 임상 시험은 301명의 치료 저항성 우울증 환자를 대상으로 진행되었으며, 허위 자극 환자 대비 세 배가 넘는 수의 환자가 자극 후 기분이 개선되었다고 보고하였다. 또한, 개선 정도도 약물 효과와 비슷한 정도로 보고되었다. 이후 2008년도에 미국 식품의약국은 TMS 치료를 처음 승인하였으며, 대상 환자는 치료 저항성, 즉 약물에 반응하지 않는 환자군으로, 대상 질환은 우울증에 한하여 승인하였다. TMS의 장점은 부작용이 많은 약물에 반해 메스꺼움, 불안, 체중 증가 등의 부작용이 없고, DBS와 같이 수술이나 마취가 필요하지 않기 때문에, 완전히 깨어있는 상태에서 이루어져 치료 후 바로 일상생활에 복귀할 수 있다는 점이다.

**뇌 자극술의 새로운 자극 에너지원으로 최근 초음파와 빛이 각광받고 있다.**

Noninvasive Neuromodulation by Focused Ultrasound



Surgically Implanted SCS and DBS Electrodes

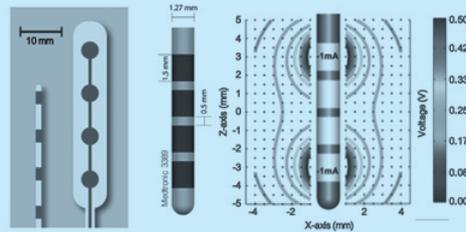


그림 1 tDCS, TMS, tFUS 자극 초점 사이즈 비교 및 DBS 전극 그림(출처: <https://isensetec.com/fus-neuromodulation>)

MRI 기계 대비 더 낮은 강도의 자기장에 노출되기 때문에 안정성 또한 보장되고 있다.

전기나 자기와 같이 아직 임상에는 적용되고 있지만 새로운 자극원으로 급부상하고 있는 것이 초음파와 빛이다. 경두개 초음파 자극 기술(tFUS : transcranial Focused Ultrasound Stimulation)은 저강도 집중 초음파를 원하는 뇌에 직접 전달하여 신경 세포를 자극하는 기술로서, 뇌의 어느 영역이든 정밀하게 자극할 수 있다는 장점이 있다(그림 1). 아직은 새로운 자극 기술로 2020년 12월 기준 총 24건의 임상 시험이 등록되어 있고, 임상 데이터베이스에 제3상 임상 시험까지 진행된 연구는 강남 세브란스 병원에서 진행하고 있는 우울증 치료를 위한 초음파 뇌 자극술 한 건이 있다. 빛을 이용하여 세포의 변화를 유도하는 기술을 광 생물 변조라고 하는데, 이와 비슷하게 빛을 뇌에 적용하여 뇌를 조절하는 기술도 최근 주목받고 있다. 근적외선(700~1,100nm) 전자기 스펙트럼의 광원으로 치료하였을 때, 인지 능력과 수면

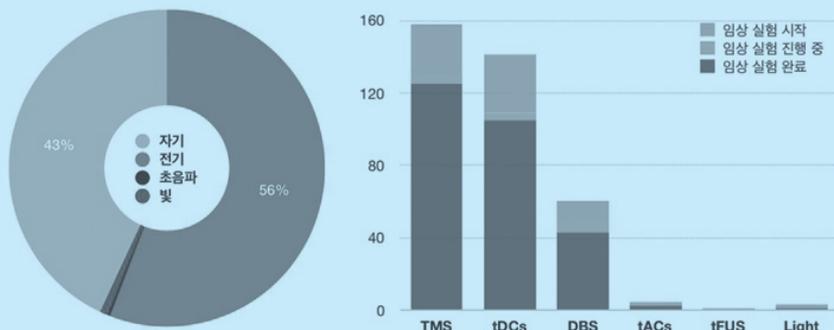


그림 2 자극 에너지원에 따른 임상 시험 전 단계에 대한 임상 시험 건수 및 에너지원에 따른 분류(출처: Brain Insight 제2호)

이 개선되고 외상 후 스트레스 장애가 감소하는 연구가 보고되었으며, 치매 환자의 인지 기능을 조절하는 임상 연구도 현재 진행되고 있다. 빛 자극술의 경우 병원 내원이 필요 없으며 집에서 손쉽게 사용할 수 있다는 점이 가장 큰 장점이다.

다양한 에너지원 이외에도 뇌 자극술은 침습도와 자극의 목적을 기준으로 분류할 수 있다. 침습도에 따라 침습형, 최소 침습형, 그리고 비침습형으로 나눌 수 있다. 침습도에 따라 의료기기 등급이 달라지며 이는 의료기기 인증 획득의 용이성과 직결되어 있다. 비침습형의 경우 신체 외부에 부착하는 부착형과 신체 외부에 착용하는 착용형으로 분류되는데, 기술의 위험성이 낮기 때문에 의료기기 인증 획득이 비교적 용이하다. 침습형의 경우 수술이 요구되는데, 기기의 일부가 이식되는 부분 삽입형과 전체가 이식되는 전체 삽입형으로 나눌 수 있다. 침습도 외에 자극의 목적으로도 분류될 수 있다. 뇌 자극술의 목적은 질병 치료용, 증상 완화용, 질병 예방용, 기능 증강용 등으로 나눌 수 있으며, 크게 자극을 통해 원상태로 회복하는 치료용과 DBS와 같이 증상을 완화 또는 경감시켜 환자의 삶의 질을 향상시키는 목적으로 나누어진다. 이외에도 최근 국내 와이브레인사에서는

**임상 데이터베이스에 의하면  
세계적으로 뇌 자극술 관련 현재  
3,000건 이상의 임상 시험이  
진행되고 있다.**

비침습 전기 자극 밴드를 개발하였는데, 치료보다는 치매를 예방하는 목적으로 개발하였다.

## 뇌 자극술의 임상 시험 현황

위에 언급된 다양한 자극 에너지원을 기반으로 현재 많은 뇌 자극술 관련 임상 시험이 진행되고 있다. 임상 시험 데이터베이스에 의하면 뇌 자극술 관련 준비, 진행, 중단, 또는 완료된 임상 시험의 모든 단계에 대해 전 세계적으로 3,000건 이상이 존재한다 (<https://www.clinicaltrials.gov/>). 임상 시험의 세계적 추이를 분석하기 위해서 임상 시험 데이

터베이스를 활용하여 brain stimulation, brain neuromodulation, transcranial stimulation, transcranial ultrasound의 네 가지의 키워드로 검색하였다. 첫 번째로 임상 시험에서 어떤 에너지원이 가장 많이 활용되고 있는지 분석해 보았다(그림 2). 전기 자극의 경우 56%, 자기 자극의 경우 43%로 임상에서 이미 활용되고 있는 전기와 자기 원에 대한 임상 시험이 주로 이루어지는 것을 볼 수 있다. 이 중 전기보다는 병원에 도입된 TMS 기술이 가장 많이 시험되고 있는 것을 볼 수 있다. 이 외에도 건수가 많지는 않지만, 연구 단계인 초음파와 빛 자극 시험도 존재하는 것을 확인할 수 있다. 특히, 초음파 자극의 경우 미국 식품의약국에서 규정한 규모와 규제에 부합하지 않는 초기 단계의 실험, 즉 임상 돌입을 위한 소규모 연구실 또는 병원 단위의 임상 시험이 진행되고 있는 것을 볼 수 있는데, 환자 모집을 시작한 시험 15건, 진행 중 9건, 완료 1건이 있다. 이러한 초기 시험 데이터가 모이면 추후 실제 임상 단계인 제0상에서 4상 시험

수도 증가할 것으로 전망된다.

뇌 자극술이 뇌의 어느 영역을 표적으로 어떤 질병에 적용되고 있는지도 매우 중요하다. 질환별로 데이터를 정리해 본 결과 각종 정신 장애 및 신체 질환에 적용되고 있는 것을 볼 수 있다(그림 3). 미국식품의약국 승인을 받아 현재 병원에서 사용되고 있는 우울증과 파킨슨병에 대한 시험이 가장 많은 것으로 나타나며, 흥미로운 점은 우울증의 주요 표적 부위인 배외측 전전두피질을 표적으로, 우울증이 아닌, 강박 장애, 통증, 스트레스 등의 타 정신 질환에 대한 효과를 보는 임상 시험이 많이 진행된다는 점이다. 이는 뇌 자극술의 기전이 완전히 밝혀지지 않았고, 많은 뇌 회로가 아직 규명되지 않아, 뇌 자극술의 치료 효과를 실험을 통해 규명하고자 하는 연구자들의 현재 연구 전략을 나타낸다. 이 외에도 운동 피질을 표적으로 뇌졸중 또는 파킨슨병에서 과생된 운동 기능 향상을 살펴보는 시험도 존재한다. 또한, 비침습적 뇌 자극술의 경우, 심부 자극이 어려워 대부분 두개골과 가까운 대뇌피질 영역을 표적으로 하는 것을 볼 수 있다.

### 맺음말

뇌 자극술은 뇌 질병을 치료하기 위해서 기존의 약물 치료 방법이 아닌 뇌에 물리적인 에너지를 전달하여 뇌의 활성화를 조절하는 기술이다. 전기, 자기, 초음파, 빛 등 물리적인 에너지를 원하는 뇌 영역에 조사하고, 그 강도를 자유자재로 조절할 수 있는 기술로

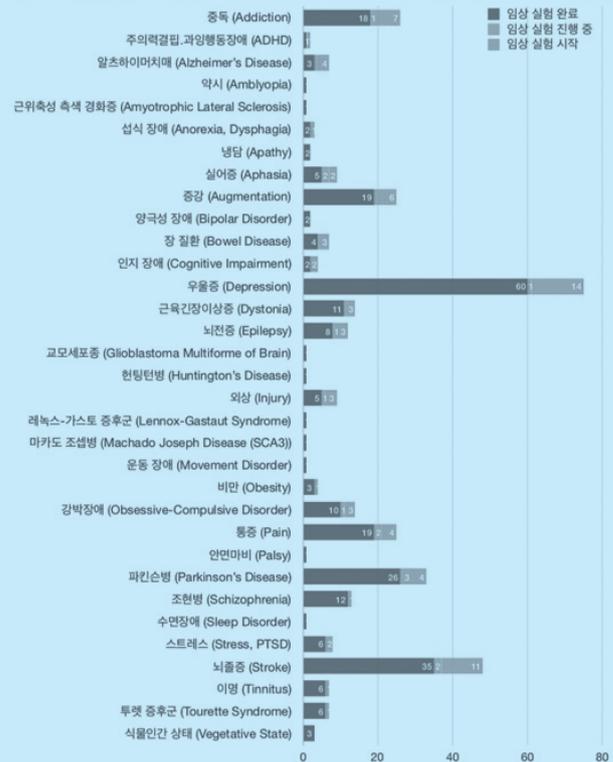


그림 3 뇌 자극술이 적용된 질환별 임상 시험 건수(출처: Brain Insight 제2호)

서, 환자 맞춤형 치료가 가능하며 나아가 환자 상태를 모니터링하면서 자극 프로토콜을 변화시킬 수 있어 페루프 형태의 치료도 가능하다. 이 외에도 약물에 반응하지 않는 치료 저항성 환자에 활용될 수 있어 뇌 자극술은 향후 매력적인 미래 의료 기술로 자리 잡을 수 있을 것으로 기대된다.

김 홍 남 한국과학기술연구원 뇌과학연구소 선임연구원

| e-mail: hongnam.kim@kist.re.kr

이 글에서는 인간 뇌의 구조와 기능을 모사하기 위한 모델로 오가노이드 및 생체 조직칩을 소개하고자 한다.

인간 뇌는 인체에서 가장 복잡한 장기로 아직 알려지지 않은 부분이 많아 기능 및 질환 연구가 필요하다. 인간의 뇌를 직접 실험에 사용할 수 없기에 인간 뇌의 대체제가 필요하며, 동물 모델이 가장 널리 활용되고 있다. 동물 모델은 다양한 장점에도 불구하고 인간과의 유전적 상이성, 윤리적 문제 등으로 인하여 대체 모델에 대한 수요가 증가하고 있다. 이러한 동물 모델의 대안으로 인간 유래 세포를 이용하여 제작된 뇌 모사 모델에 대한 연구가 전 세계적으로 진행되고 있으며, 대표적으로 뇌 오가노이드와 뇌 생체 조직칩이 유망한 모델로 떠오르고 있다.

### 배 경

뇌는 인체에서 가장 복잡한 구성과 기능을 가진 장기로서, 아직까지도 뇌를 구성하는 세포가 새롭게 발견되고 있을 정도로 미지의 영역이다. 뇌에서 일어나는 기억 등의 기능적 메커니즘은 아직도 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 인간의 뇌는 비침습적으로 이미징을 하는 것 외에는 실험적으로 사용할 수 없으므로 이를 대체할 수 있는 모델이 필요하였다. 현재까지, 그리고 현재도 가장 널리 사용되는 모델은 쥐 등의 소동물 모델이다. 소동물 모델은 유전적 형질이 비교적 많이 알려져 있고, 교배 및 사육이 쉬우며, 출생부터 노

화까지의 사이클이 짧아 실험을 하기에 용이하다. 실제로 인간과 더 유사한 영장류를 이용한 실험 또한 진행되고 있고 이를 위한 시설도 국내에 설립되고 있으나, 영장류 실험의 윤리적 문제, 긴 실험 기간 등으로 인하여 영장류를 이용한 실험은 인간 뇌의 고도화된 특성을 연구하기 위한 특수 분야에만 활용되고 있다.

그러나 소동물을 이용한 실험 또한 한계를 가지고 있는데, 가장 큰 부분은 소동물 자체가 유전적으로 인간과 상이하다는 점을 들 수 있다. 예를 들어 쥐의 뇌에 분포하는 미세 아교 세포(microglia)는 인간의 미세 아교 세포가 가지고 있는 유전자를 가지고 있지 않다. 최근 다국적 제약회사에서 개발한 치매 치료제들이 소동물 실험에서는 아밀로이드 베타 응집체의 제거, 인지 기능 개선 등의 괄목한 만한 성과를 보였음에도, 인간을 대상으로 한 임상 실험에서는 유의미한 상태 개선을 유도하지 못하여 최종적으로 임상에서 실패하였다. 이러한 소동물 실험과 임상 실험 결과의 불일치는 소동물을 이용한 실험이 과연 인간을 대상으로 한 결과를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것인지 여지를 남기고 있다. 그 외에도 동물 모델을 이용한 실험은 중간 과정을 확인할 수 없고 최종적으로 동물을 희생시킨 이후에나 결과를 확인할 수 있다는 점에서 제약이 있다.

최근에는 이러한 동물 실험의 한계를 극복하기 위하여 뇌 오가노이드 및 뇌 생체 조직칩 모델이 개발되

고 있다. 이 글에서는 이러한 공학적인 기법을 이용해 제작된 뇌 모사 모델들이 얼마나 인간 뇌의 특징들을 잘 구현할 수 있으며, 동물 모델을 이용한 실험을 대체할 수 있는지에 대해 소개하고자 한다.

## 뇌 오가노이드 모델

오가노이드(organoid)는 뭉쳐진 세포들이 자발적으로 구조를 형성하여 제작된 장기 모사체이다. 세포가 뭉쳐져서 형성한 세포 덩어리 형태의 구조체를 기본적으로는 스페로이드(spheroid)라고 하지만, 오가노이드는 그 특징이 차별화되어 오가노이드라는 별도의 이름으로 불린다. 스페로이드는 어떤 종류의 세포를 뭉쳐서도 제작할 수 있으나, 오가노이드의 제작은 줄기세포를 뭉치는 것에서 시작한다. 줄기세포는 지속적으로 분열(proliferation)하고 분화(differentiation)하는 특성을 가지고 있으며, 이러한 특성 때문에 줄기세포는 뭉쳐진 상태에서 분열하여 숫자가 늘어나는 동시에 분화하여 특정 장기의 세포로 변화한다. 초기에 수백 마이크로미터 크기의 지름을 가지는 세포 덩어리는 수개월의 배양 기간이 지난 후 수 밀리미터 크기로 성장하며, 그 과정에서 장기에서 보이는 특이적인 구조들을 자발적으로 형성한다. 줄기세포의 분화는 배양액에 첨가하는 저분자 물질(small molecule)의 농도와 시기에 따라 조절될 수 있으며, 기본적으로는 장기의 발달 단계에서 각 시기마다 분비되는 저분자 물질의 노출 패턴을 그대로 오가노이드 배양 시에 모사하는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 줄기세포는 저분자 물질의 노출 시에 각 장기를 구성하는 다양한 세포들로 분화되는데, 유사한 세포끼리 뭉치거나 세포들이 특정 방향으로 우선적으로 분열하는 패턴을 통해 오가노이드 내부에 장기와 유사한 구조를 형성한다. 오

**오가노이드의 가장 큰 장점은 뇌의 구조가 생성되는 과정을 그대로 모사할 수 있다는 점이다. 실제 수정란에서부터 시작되어 뇌가 성장하고 구획화되는 과정을 현미경으로 관찰할 수 있기 때문에 뇌 발달 연구에서 특히 강점을 보인다.**

가노이드의 단면을 형광 염색 후 현미경으로 관찰할 경우 실제 장기와 유사한 단면 형태를 보이며, 이러한 구조적 특징을 잘 모사하는 것이 오가노이드 연구에 중요하다. 오가노이드는 발달 단계(developmental process)를 모사하는 기술이므로 뇌 발달 단계에서 일어나는 생물학적 기전, 질환의 특징들을 모사하는데 장점이 있다.

뇌 오가노이드는 이러한 오가노이드 중 하나로서, 뇌의 기능과 특징을 모사할 수 있다. 타 장기와 다르게 뇌는 대뇌, 소뇌, 중뇌, 해마 등 다양한 뇌 구역으로 구성되어 있으며, 각각의 구역은 고유의 기능을 담당하고 있다. 초기에는 cerebral organoid 라는 하나의 뇌 오가노이드를 구현하는 연구를 위주로 연구가 진행되었으나, 기술이 축적되면서 현재는 개별 구역을 모사하는 뇌 오가노이드(예를 들어, 소뇌 오가노이드, 중뇌 오가노이드 등)를 제작하는 연구가 다수 보고되고 있다. 가장 먼저 보고된 뇌 오가노이드는 뭉쳐진 줄기세포 덩어리를 매트리지젤(Matrigel)이라는 세포 외 기질(extracellular matrix)로 코팅한 뒤, 이를 스피너 플라스크(spinner flask)에 넣어서 배양액을 순환시키면서 수개월 동안 배양하여 제작하였다. 이러한 배양액 순환 방식은 오가노이드 내부로 산소와 영양분을 더 많이 공급할 수 있다고 하며, 이를 통해서 수 mm 크기의 뇌 오가노이드를 제작할 수 있었다. 오가노이드 제작에 수개월의 오랜 시간이 걸린다는 점을 극복하기 위하여 배양 기간을 단축시키는 연구 또한 진행되고 있다.

## 뇌 오가노이드 모델의 활용

전술한 것처럼 뇌 오가노이드 모델은 수정란이 분열하고 분화하여 뇌로 발달해가는 과정을 모사하게

되므로, 뇌 발달 단계에서 발생하는 생리 특징, 질환 등을 모사하기 용이하다. 대표적으로 지카 바이러스(Zika virus)에 의한 소두증(microcephaly) 연구에 활용되어 그 기전을 밝힌 사례가 있다. 임산부가 지카 바이러스에 감염되면 태아의 뇌 발달이 위축되어 작은 머리를 가진 아이가 태어난다고 알려져 있다. 인간을 직접 지카 바이러스에 감염시킬 수 없으므로, 뇌 오가노이드를 이용하여 다수의 연구 그룹에서 그 매커니즘을 탐구하였다[Cell (2016)]. 연구들에 따르면, 뇌 오가노이드가 지카 바이러스에 감염되면 신경 줄기세포(neural stem cell)가 사멸하여 뇌 크기가 성장하지 않게 되고, 뇌의 구조적 발달도 저해된다는 것을 밝혔다. 지카 바이러스가 특이적으로 신경 줄기세포에 영향을 미친다는 사실을 밝혀냄으로써 이를 극복할 수 있는 길을 열어 주었으며, 약물 처리를 통하여 소두증을 극복할 수 있음을 보였다.

하나의 뇌 오가노이드를 연구하는 것을 넘어서, 두 개의 뇌 오가노이드가 연결된 모델을 이용한 연구 또한 활발히 이루어지고 있다. 대표적으로는 발달 과정에서 발생하는 인터뉴런(interneuron)의 이동을 오가노이드 연결 모델을 이용하여 연구하였다[Nature (2017), Cell Stem Cell (2017)]. 개별 뇌 오가노이드가 뇌의 특정 영역을 모사할 수 있으므로, 연구자들은 두 가지 서로 다른 뇌 오가노이드를 별도로 준비하고, 이를 접합시켜 그 경계에서 인터뉴런이 이동하는 것을 확인하였다. 이는 뇌 발달 단계에서 이종 구역 사이에서 인터뉴런이 이동하여 연결성을 구현한다는 것을 실험적으로 보여준 사례이다.

뇌 오가노이드는 알츠하이머 질환 등 퇴행성 뇌질환을 모델링하는데도 활용될 수 있다. 알츠하이머 질환에서는 뇌혈관 장벽(BBB : Blood-Brain Barrier)이 손상되어 혈액의 혈장 성분이 뇌 조직으로 유입되게 된다. 이를 모사하여 뇌 오가노이드를 혈장에 노출시켰을 때 치매와 유사하게 아밀로이드 베타 및 타우 단백질의 덩어리가 형성되고 시냅스 연결이 약화되

는 모습을 관찰하였다[Adv. Sci. (2021)]. 이 외에도 다양한 뇌질환에 뇌 오가노이드가 활용될 수 있으며, 향후 인간 뇌에서 일어나는 연구를 수행하는 플랫폼으로 활용될 수 있을 것이라 기대한다.

## 뇌 생체 조직칩 모델

뇌 생체 조직칩은 마이크로 유체칩(microfluidic chip)을 활용하여 3차원 환경에서 다종의 세포를 공배양하고, 이를 기반으로 뇌의 생리와 병리를 모사하는 기술이다. 생체 조직칩 기술은 1990년대 말에 개발되어 발전을 이루어왔다. 생체 조직칩은 다양한 버전이 존재하며, 초기에는 단순히 마이크로 채널 내부에 세포를 키우는 방식을 사용하였으나, 현재는 다공성 멤브레인(porous membrane)의 양면에 세포를 부착 배양하는 방식과 3차원 하이드로젤 내부에 세포를 혼입하여 배양하는 방식을 활용하고 있다. 오가노이드와는 다르게 세포는 원하는 세포 타입들을 선택하여 원하는 비율로 칩 내에서 배양하며, 경우에 따라 줄기세포를 포함시켜 칩 내부에서 분화를 유도하는 경우도 있다.

뇌 생체 조직칩으로서의 첫 모델은 2005년에 미국 UC Irvine 대학에서 발표되었으며, 두 개의 큰 마이크로 채널들을 수 마이크로미터 크기의 작은 채널로 연결한 사다리 모양의 칩이었다. 이 칩은 한쪽의 큰 채널에 신경 세포를 배양했을 때 신경 세포 몸체(soma)에서 뻗어나온 액손(axon)이 좁은 채널을 타고 반대편 채널로 연결되도록 유도하였으며, 이를 통해 액손에만 선택적으로 자극을 가할 수 있는 환경을 제공하였다. 신경 세포의 실시간 이미징이 가능하였으므로 이를 통해 물질의 전달, 액손의 손상 및 재생 등을 관찰하는 데 널리 활용되었다. 추후 마이크로 유체칩에 일체화시킨 다공성 멤브레인의 양면에 다종의 뇌조직 세포들을 부착하여 뇌혈관 장벽 모델을 구현한 사례가 다수 보고되었다. 최근에는 하이드로젤

을 이용한 3차원 배양 기법을 널리 활용하고 있다. 하이드로젤은 젤(gel)이 되기 전 졸(sol) 상태에서는 점도를 가진 액체 상태이며, 이 졸 상태에서 pH 등을 젤화 조건에 맞추고 뇌조직 세포를 혼합한 후 칩 내부로 주입한다. 약 30분 정도의 시간이 지나면 세포를 포함한 상태로 젤로 변하게 되어 3차원 세포 배양이 가능해진다. 이때 하이드로젤 내부나 외부 경계에 혈관 조직 등을 제작하여 순환계를 구현할 수도 있다. 3차원

하이드로젤에 세포를 배양하게 되면 인체의 조직과 유사한 특성들을 구현할 수 있는데, 예를 들어 조직과 유사한 기계적 물성, 밀집된 공간에서의 세포-세포 간 상호작용, 세포-매트릭스 상호작용, 확산 등 3차원 물질 전달 특성 등이 있다. 조직과 유사한 환경을 구현하게 되면 세포는 인체 내에 존재할 때와 유사한 거동 및 특성을 발휘하게 되며, 실제로 3차원 생체 조직칩 환경에서 세포가 발현하는 특성들이 2차원 플라스틱 접시에서 발현되는 특성보다 더 인체 조직에서 발견되는 특성과 유사하다는 연구 결과들이 지속적으로 보고되고 있다.

초창기에는 동물 유래 세포와 인간 유래 세포를 혼용하여 사용하였으나 최근 동물 유래 세포는 인간 유래 세포와 질환 특성 발현 및 약물에 대한 반응성이 상이하다는 연구 결과가 보고되고 있다. 이는 인간과 동물의 유전적 형질이 상이한 부분이 존재하기 때문이며, 이러한 결과를 바탕으로 생각해볼 때 인간을 대상으로 하는 모델링에서는 인간 유래 세포를 활용하는 것이 타당해 보인다. 초창기와 다르게 현재는 다종의 세포를 공배양하여 세포 간 상호작용이 뇌 기능 발현과 질환의 진행에 미치는 영향을 연구하고 있다. 생체 조직칩은 기본적으로 세포를 배양하는 공간의 부

**뇌 생체 조직칩은 뇌 세포가 배양되는 미세 환경을 잘 제어할 수 있다는 장점이 있다. 뇌 세포가 배양되는 세포 외 기질의 기계적 물성, 조직액의 흐름, 3차원 물질 전달 및 확산 등의 요소를 제어함으로써 뇌 조직 세포가 실제 뇌에서와 유사한 특성을 발현하도록 도울 수 있다.**

피가 작으며, 이에 따라 소모되는 배양액, 시약 등이 적다는 장점이 있는데, 이와 더불어 작은 부피의 세포 배양 공간상에서 세포가 밀접하게 상호작용할 수 있다는 특징 또한 중요한 요소이다. 기존에 널리 사용되던 플라스틱 접시의 경우 세포가 넓은 면적에 걸쳐 퍼져 배양되고, 배양액의 양이 세포 수에 비해 많아 세포가 분비하는 물질이 희석되며, 또한 물질의 전달을 저해할 수 있는 물리적 장벽이 없어 확산이라는 특성을 구현할 수 없

다. 실제 인체 내에서는 물질이 확산에 의해 일어나며, 이에 의해 농도 구배(concentration gradient)가 발생하므로 방향성 있는 세포 이동 및 성장을 촉진하는 자극이 된다. 생체 유체칩 내에서는 물질의 확산에 의해 농도 구배가 형성되므로 세포가 자극원을 향해 이동하거나 방향성 있게 성장하는 체내 특성을 모사할 수 있으며, 이는 질환 연구에 있어 핵심적 인자로 사용된다.

### 뇌 생체 조직칩 모델의 활용

뇌 생체 조직칩은 세포가 존재하는 위치, 물질의 확산 등을 제어하여 뇌질환의 특징을 모사할 수 있다. 최근 뇌 생체 조직칩을 이용하여 알츠하이머 질환의 특징을 모사하는 사례가 다수 보고되고 있다. 알츠하이머 질환에서 발생하는 특징 중 하나는 아밀로이드 베타 단백질 응집체의 형성이며, 이러한 응집체는 올리고머(oligomer) 형태일 때 독성이 있어 뇌혈관 장벽 및 신경 세포를 손상시킨다고 알려져 있다. MIT에서 이루어진 한 연구에서는 가운데에 하이드로젤이 채워지지 않은 빈 채널을 두어 왼쪽의 알츠하이머 신경 세포가 배양된 하이드로젤과 오른쪽의 뇌혈관 세

포가 배양된 하이드로젤 영역 간에 물질 전달이 이루어지지 못하게 하였다[Adv. Sci. (2019)]. 알츠하이머 신경 세포는 아밀로이드 베타를 과발현(over-expression)하도록 유전자가 조작된 세포로, 정상 세포에 비해 아밀로이드 베타 단백질을 과하게 분비하여 치매와 같은 환경을 유발한다. 통상 뇌혈관 조직이 생체 조직칩 내에서 성숙한 구조를 형성하기 위해서는 3-4일 정도의 시간이 필요한데, 초기에 생체 조직칩에서 알츠하이머 신경 세포가 아밀로이드 베타를 과분비하기 시작하면 정상적인 뇌혈관 구조의 형성이 어려워진다. 연구자들은 뇌혈관 조직이 정상적으로 손상된 후 아밀로이드 베타에 노출되었을 때 비로소 뇌혈관 조직이 손상되는 것을 모사하기 위하여 가운데 빈 채널(공기로 채워짐)을 두어 뇌혈관 방향으로의 아밀로이드 베타 전달을 억제한 것이다. 뇌혈관 조직이 성숙된 구조를 형성한 후 비워 두었던 공간을 콜라겐으로 채움으로써 배양액을 통해 아밀로이드 베타가 전달될 수 있게 하였다. 연구팀은 전달된 아밀로이드 베타가 뇌혈관 벽면에 부착되어 혈관벽을 손상시킴을 투과도 변화와 세포 간 연결의 이미징을 통해 확인하였다.

또 다른 사례로 알츠하이머 질환에서 미세 아교 세포에 의한 신경 세포 사멸을 연구하기도 하였다. 알츠하이머 환자의 뇌에서는 미세 아교 세포(microglia)가 과활성화(hyperactivation)된 상태로 발견되고 있어 알츠하이머와 미세 아교 세포의 과활성의 연관성을 밝히는 연구가 필요하였다. 노스캐롤라이나 대학 연구팀은 알츠하이머성 신경 세포로 채워진 가운데 챔버가 마이크로 채널을 통해 외부에 외부와 연결된 뇌 생체 조직칩을 구현하였다[Nat. Neurosci. (2018)]. 미세 아교 세포는 챔버의 외부에 위치하도록 배양하였으며, 자극이 있는 상황에서 마이크로 채널을 통해 가운데 챔버로 이동할 수 있게 환경을 디자인하였다. 가운데 챔버에 정상 신경 세포가 배양되었을 때는 미세 아교 세포가 가운데 챔버로 이동하지 않았

으나, 가운데 챔버에 알츠하이머 신경 세포가 배양되었을 때는 아밀로이드 베타의 농도 구배를 거슬러 미세 아교 세포가 가운데 챔버로 이동하였으며, 과활성화된 특성을 나타내었고, 결과적으로 주변에 있는 신경 세포를 사멸시켰다. 이러한 결과는 뇌독성 단백질의 농도 구배가 면역 세포의 일종인 미세 아교 세포의 모집(recruitment)과 활성화에 영향을 주며, 최종적으로 신경 세포의 손상을 유발함을 보여주었다.

또한 뇌혈관 장벽을 모사한 모델을 구현할 때 생체 조직칩은 적합한 환경을 제공할 수 있다. 뇌혈관 장벽은 뇌 속에 존재하는 특수한 혈관 및 주변 조직을 부르는 용어로, 뇌혈관 세포, 성상 교세포(astrocyte), 혈관 주위 세포(pericyte)로 구성되어 있다. 기본적으로 혈액 속을 순환하는 독성 물질이 뇌 속으로 유입되지 못하게 막아 뇌가 항상 정상적인 상태를 유지하도록 한다. KIST 연구팀은 뇌혈관 장벽을 구성하는 3종 세포가 뇌종양의 침윤 특성과 항암제 내성에 주는 영향을 연구하였다[Adv. Funct. Mater. (2022)]. 뇌종양 세포를 스페로이드 형태로 만들어 뇌혈관 장벽이 구현된 생체 조직칩에 탑재하였을 때 뇌종양 스페로이드를 단독 배양한 경우에 비하여 뇌종양 세포가 매트릭스로 빠르게 침윤하는 특성을 보였고, 항암제에 대해서도 내성을 나타내었다. 뇌혈관 장벽을 구성하는 3종 세포를 별도의 칩에서 배양하여 배양액만 뇌종양 스페로이드를 배양한 칩에 넣어주었을 때도 유사한 결과가 나타나는 것으로 보아 뇌혈관 장벽을 구성하는 3종의 세포가 분비하는 물질이 이러한 뇌종양 세포의 침윤과 항암제 내성을 유발하는 것으로 드러났다. 이러한 결과는 뇌종양 연구를 할 때 뇌 속에 존재하는 타 세포들과의 상호작용을 고려하여야 함을 보여준다.

뇌혈관 장벽 모델은 곰팡이 감염이 뇌혈관 장벽을 투과하여 뇌조직에 영향을 줄 수 있는지에 대해서도 평가할 수 있다. 연세대 연구팀은 특정 곰팡이 타입이 유독 뇌조직을 잘 감염시키는 이유를 뇌 생체 조직칩

을 이용하여 규명하였는데, 특정 곰팡이 타입이면서 특정 유전 형질의 변이가 동시에 존재하는 경우에 곰팡이가 뇌혈관 장벽을 투과하여 뇌혈관 장벽 아래에 콜로니(colony)를 형성함을 보여주었다. 이러한 연구는 인간 유래 뇌조직 세포를 이용하여 제작된 뇌혈관 장벽 모델이 인간 뇌혈관 장벽의 특성을 잘 반영하고 있으며, 향후 감염병 연구에도 널리 활용될 수 있는 가능성을 보여주었다.

## 전 망

지금까지 인간 뇌의 구조적 및 기능적 특징을 모사할 수 있는 뇌 오가노이드 및 뇌 생체 조직칩 기술에 대해 살펴보았다. 지금까지 뇌 오가노이드와 뇌 생체

조직칩은 각각 개발되어 왔으나 최근 두 모델을 융합함으로써 개별 모델이 가진 장점들을 모두 활용할 수 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 오가노이드 모델은 인간 뇌의 구조적 특징을 반영할 수 있고, 생체 조직칩은 혈관 조직 구현 및 미세 환경 제어 등의 장점을 가지고 있어 두 기술을 융합함으로써 지금까지 개별 모델에서 부족한 점들을 극복할 수 있을 것으로 예상된다. 최근 전 세계적으로 동물 실험을 축소하고자 하는 움직임과 더불어 첨단 대체 시험법이 대두되고 있으며, 뇌 분야에서는 뇌 오가노이드와 뇌 생체 조직칩이 첨단 대체 시험법 플랫폼으로 부상하고 있다. 기술 개발을 통해 정상 및 질환 상태에서의 인간의 뇌 특징들을 모사할 수 있다면 향후 유용한 연구 플랫폼으로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

김 소 희 대구경북과학기술원 로봇 및 기계전자공학과 교수

| e-mail: soheekim@dgist.ac.kr

문 현 민 대구경북과학기술원 로봇 및 기계전자공학과 박사후연구원

| e-mail: hyunmin\_moon@dgist.ac.kr

뇌조직을 침습하지 않고 뇌 표면에서 신경 세포의 활동을 관측할 수 있는 뇌 피질 표면 전극에 대해 알아본다. 특히 뇌 피질 표면 전극에 요구되는 기계적 특성을 중심으로 살펴본다.

뇌-기계 인터페이스(BMI : Brain-Machine Interface) 기술이란, 뇌와 기계를 연결하여 뇌에서 발생하는 미세한 전기생리학적 신호를 정밀하게 측정하여 외부의 기기를 제어하거나, 외부 기기에서 생성된 신호를 뇌에 입력하는 기술을 말한다. 이처럼 뇌와 외부 기기 간의 접점에서 이 둘을 접속(interface)할 수 있게 해주기 위해서는 하드웨어 기술과 함께 소프트웨어 기술이 필요하지만, 이번 글에서는 기계공학의 입장에서 하드웨어 기술에만 초점을 맞추도록 하겠다.

### 뇌-기계 인터페이스 기술

1924년 독일의 한스 베르거가 인간의 뇌에서 나오는 전기적 신호를 최초로 측정하면서 뇌파(EEG : Electroencephalogram)라고 명명하였다. 이후로 1973년 UCLA의 자크 비달은 뇌에서 나오는 전기적 신호를 사용하여 우주선을 조종한다는 아이디어를 담은 논문을 발표하면서 뇌-컴퓨터 인터페이스(BCI : Brain-Computer Interface) 라는 용어를 처음으로 사용하였다. 이를 BMI 또는 BCI 기술의 시초로 본다. 초기에는 뇌에서 발생하는 신호로 컴퓨터 화면의 마우스 움직임을 제어하는 등의 기술이 먼저 구현되었

으므로 BCI라는 용어가 사용되었으나, 기술 발전과 더불어 컴퓨터뿐 아니라 휠체어, 로봇 팔 등 다양한 기기를 조종하는 데에 뇌 신호가 사용됨에 따라 BMI를 함께 사용하고 있으며, BMI가 BCI에 비해 넓은 범위를 포괄하는 용어라 할 수 있다.

국내에서는 2010년대 초반부터 국가적, 정책적 관심도가 높은 기술이었음에도 불구하고, BCI 또는 BMI 연구의 상당 부분은 신호 처리, 알고리즘 등 소프트웨어 기술 관련이 주를 이루어 왔다. 이는 부분적으로, BCI 소프트웨어 기술 연구가 비침습적으로 두피에서의 EEG 측정을 통해 획득된 신호의 활용이 가능하므로 진입 장벽이 다소 낮았다는 점이 이유 중 하나였을 것이다. 비침습적 뇌파 측정은 수술이 필요 없고 간편하지만, 신호의 크기가 미약하여 심장 박동, 눈 깜빡임 등 가짜 신호(artifact)에 취약하고 낮은 공간적 해상도를 보이며 BCI로 사용하기 위해서는 대상자의 집중적인 훈련이 필요하다는 점에서 한계를 가진다. 또한 전극이 부착된 헤어밴드 또는 모자를 착용해야 하고, 전극과 피부 간 밀착을 위해 식염수나 젤을 바르는 방식으로 인해 오랜 기간 동안 일상생활에서 사용할 수 있는 BMI 기술이라고는 할 수 없다. 장기적으로 일상생활에서 마비 환자의 움직임을 돕는다든지, 글씨를 타이핑한다든지, 의사소통을 도와

준다든지 하는 등의 목표를 위해서는 BMI 하드웨어가 몸속에 심어져 있어 필요할 때면 늘 작동할 수 있는 것이 바람직할 것이다. 이러한 하드웨어 기술의 연구는 뇌세포에서 발생하는 미세한 전기생리학적 신호를 측정하기 위한 초소형 전극을 제작하여야 하며, 제작된 초소형 전

극이 뇌에서의 전기 신호를 잘 측정해 내는지를 검증하기 위해서 반드시 동물 실험이 동반되어야 한다는 점에서 그 진입 장벽이 상당히 높다고 할 수 있다.

기존에 사용되어 온 BMI 전극은 뇌 조직을 침습해 들어가기 위해 끝이 뾰족한, 가늘고 긴 바늘 형상의 미세전극(microelectrode array)이었다. 이러한 전극을 사용하면 뇌 조직 내부의 신경 세포인 뉴런(neuron)에서 발생하는 신호를 동시다발적으로 고해상도로 관측할 수 있다는 장점이 있다. 즉, 활동 전위(AP : Action Potential)라고 부르는 특정한 형상을 갖는 전기적 신호를 탐지함으로써 뉴런의 전기생리학적 활동을 있는 그대로 정확하게 포착하는 게 가능하다. 이러한 바늘 형태의 전극을 사용해 사지마비 환자의 뇌 신호로 3차원 공간에서 로봇 팔을 구동한 BMI 연구가 2012년 발표된 바 있다.[Hochberg et al., Nature (2012)]

그러나 이렇듯 조직을 침습하는 형태의 전극은 전극 몸체를 이루고 있는 단단한 재료인 규소(silicon)와 말랑말랑한 두부와 같은 뇌 조직 간의 현저하게 다른 기계적 물성 차이로 인해, 전극과 뇌 조직 간에 미세한 상대적 움직임이 지속적으로 발생시킨다. 이러한 미세한 마찰이 지속되면 성상 교세포(astrocyte)와 같은 신경 아교 세포(glial cell)의 반응을 지속적으로 야기하게 되어 결국에는 이런 세포들이 전극을 둘러싸므로써 뉴런이 전극으로부터 멀어지고 전극이 절연되는 듯한 효과를 가져올 수 있다.

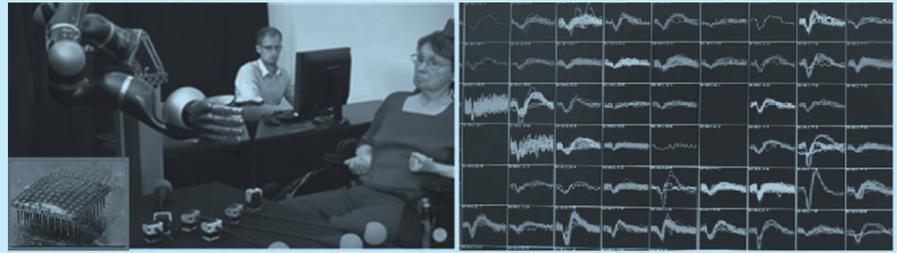


그림 1 사지마비 환자가 뇌 신호로 로봇 팔을 움직이는 BMI 구현 장면(좌)과 뇌 신호 획득에 사용된 미세 전극(좌측 아래 박스) 및 측정된 뇌 신호의 예시(우)[출처: Hochberg et al., Nature (2012)]

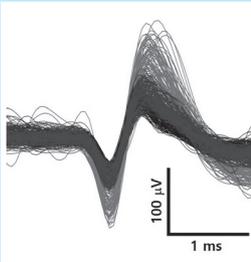
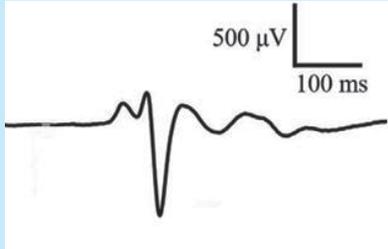
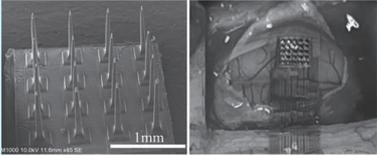
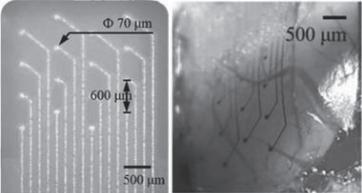
따라서 최근에는 뇌 조직을 침습하지 않고 뇌 표면에서 신호를 정밀하게 측정하여 BMI에 활용하고자 하는 연구가 시도되고 있다. 뇌 표면에서 신호를 측정하는 뇌피질 전도(ECoG : Electrocorticogram) 전극의 경우는 뉴런 하나하나에서 나오는 신호를 관찰하는 것은 불가능하지만, 전극 근처에 위치하는 한 무리의 뉴런으로부터 나오는 국소장 전위(LFP : Local Field Potential)의 측정은 가능하다.

### 뇌 표면에서의 전기 신호 측정

수술을 통해서만 접근이 가능한 뇌에서의 직접적인 신호 측정의 경우, 측정하는 위치에 따라 신호의 특성이 크게 달라진다. 또한, 뇌에서 직접적으로 신호를 측정하는 경우는 두피에서의 EEG 측정에 비해 가짜 신호로부터 훨씬 자유롭고 안정적이며 시간적/공간적 해상도가 높은 고품질의 뇌 신호를 얻을 수 있다.

뇌는 수천억 개의 뉴런으로 이루어져 있으며, 이들은 시냅스를 통해 전기적 및 화학적 신호를 전달한다. 뉴런은 특정한 세포막 전위(membrane potential) 값을 유지하는데, 외부 자극으로 인해 이 세포막 전위에 변화가 발생하면 세포막 내/외부에 존재하는 각종 이온들이 이온 채널을 통과하며 미세한 전류 흐름을 생성하고, 이의 총합인 활동 전위라고 부르는 특정한 크기와 형태를 갖는 전기적 신호를 발생시킨다. 뇌 내

표 1 뇌 내부 및 뇌 표면에서의 신경 신호 측정 비교

	뇌 내부에서의 측정	뇌 표면에서의 측정
신호의 종류	AP	LFP
시간적 해상도	ms	ms
공간적 해상도	수십 ~ 수백 $\mu\text{m}$	$> 1\text{mm}$
신호의 크기	$< 500\mu\text{V}$	$< 5\text{mV}$
신호의 주파수 대역	$< 1\text{kHz}$	$< 200\text{Hz}$
신호의 예시		
측정 전극의 예시		

부에서 뉴런들로부터 직접 신호를 측정하면 약 1.5~2밀리초(millisecond) 내에 수십에서 수백 마이크로볼트( $\mu\text{V}$ )의 진폭을 갖는 신호를 측정하게 된다. 이에 비해 뇌 표면에서 신호를 측정하는 경우는 많은 수의 뉴런에서 동시에 발생하는 신호들이 선형적으로 합쳐져서(linear superposition) 관찰되므로, 개별 뉴런에서의 신호는 관찰할 수 없고 대신 집합적 신호를 보게 된다. 뇌 조직 내부에서의 신호 측정에 비해 뇌 표면에서의 신호 측정은 공간적 해상도가 낮지만, 대신 뇌 조직 내부로 전극이 침습해 들어가지 않는다는 점에서 앞서 언급한 침습적 BMI 전극이 가지는 면역 반응과 이물질 반응을 최소화할 수 있다는 장점이 있다. 따라서 ECoG 전극은 최소 침습적(minimally invasive) BMI 기술에 해당한다고 할 수 있을 것이다.

**뇌 내부에서의 신호 측정은 개별 뉴런에서 발생하는 신호를 구분하여 정밀하게 측정할 수 있고, 뇌 표면에서의 신호 측정은 많은 수의 뉴런에서 동시에 발생하는 신호들의 선형적 총합을 관찰할 수 있다.**

### 뇌 표면 전극의 재료적 및 구조적 측면

ECoG 신호는 보통 신호의 크기가 수백 마이크로볼트에 불과한 미세한 신호이므로, 고품질의 신호 확보를 위해서는 전극과 뇌 표면과의 밀착이 필수적이다. 뇌의 표면에는 움푹 들어간 고랑(sulcus)과 바깥쪽으로 튀어나온 이랑(gyrus)이 함께 존재하므로, 필연적으로 곡면 형상을 띄고 있으며, 경우에 따라서는 고랑에 해당하는 부위에서 뇌 신호를 측정해야 할 경우도 있다. 사람의 경우 고랑의 깊이는 최대 15mm까지 이를 수 있다고 알려져 있다. 이러한 복잡한 형상을 가지는 뇌 표면과의 밀착이 이루어지지 않으면 신호가 전혀 측정되지 않으며, 밀착이 불안정하면 측정할 때마다 신호의 형상과 크기가 매번 다르게 측정되어 해석에 어려움이 존재하게 된다. 전극

과 뇌 표면과의 밀착성을 향상하기 위한 두 가지 전략은 다음과 같다.

첫째는 전극의 재료적인 측면이다. 단단한(rigid) 재료로는 굴곡이 많은 뇌 표면과의 밀착을 담보할 수 없으며, 무리하게 압력을 가하는 경우 뇌 조직 손상을 야기한다. 그에 비해 유연한(flexible) 재료를 사용하는 경우는 재료의 유연성 덕분에 전극이 휘어질 수 있어 뇌 표면과의 접촉에서 단단한 재료보다 유리하다. 그러나 신호를 측정하고자 하는 타겟 영역의 크기에 따라, 재료의 유연한 특성만으로는 한계가 있을 수 있다. 타겟 영역의 크기가 작거나 뇌 표면의 굴곡 정도가 크지 않다면 유연하여 휘어질 수 있는 재료만으로도 밀착을 달성할 수 있지만, 타겟 영역이 넓거나 뇌 표면의 굴곡 정도가 크다면 재료의 유연성만으로는 뇌 표면과의 밀착이 어려워진다. 이러한 경우는 유연하면서 동시에 부드러운(soft) 특성을 갖는 재료를 선택하여야 할 것이다. 이때 부드러움의 정도는 뇌 조직과 가까우면 가까울수록 바람직하다.

현재 뇌 전극으로 사용되고 있는 유연성 재료로는 폴리이미드(polyimide), 패럴린(parylene), SU-8, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 등이 있으며, 이 재료들의 영률(Young's modulus)은 수 MPa에서 수 GPa에 이르는 높은 값을 가진다. 반면, 유연하면서 부드러운 재료로는 폴리디메틸실록산(PDMS : Polydimethylsiloxane), 에코플렉스(Ecoflex) 등이 있으며, 영률은 수 kPa에서 수백 kPa 범위로, 앞서 말한 유연성 재료에 비해 현저하게 낮은 영률을 갖는다.

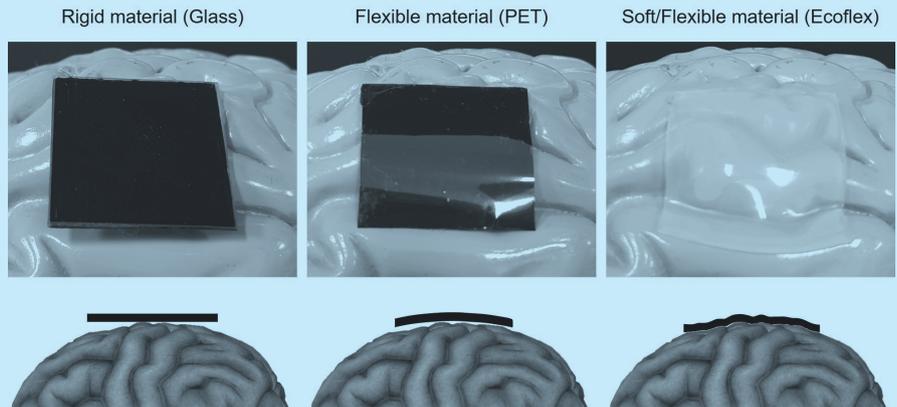


그림 2 전극의 재료적 특성에 따른 뇌 표면과의 밀착 정도. 단단한 재료(좌), 유연한 재료(중), 유연하면서 부드러운 재료(우)의 밀착도 비교

**뇌 피질 전극을 이루는 재료의 유연성과 부드러움의 정도 및 두께에 따라 뇌 피질 표면과의 적절한 밀착성을 확보할 수 있다.**

참고로 뇌 조직의 영률은 수 kPa에 불과하다.

두 번째는 전극의 구조적인 측면이다. 아래와 같이 두께와 굽힘 강성(bending rigidity) 간의 관계를 활용하면, 두께를 얇게 만들기만 해도 단단한 재료를 유연하게 만드는 것이 가능하다. 굽힘 강성( $E^*I$ )에서  $E$ 는 영률,  $I$ 는 단면의 관성 모멘트(moment of inertia of cross-section),  $b$ 는 폭,  $h$ 는 두께를 의미한다.

$$EI = E \left( \frac{1}{12} bh^3 \right)$$

즉, 굽힘 강성은 두께의 세제곱에 비례하므로, 두께를 절반으로 줄인다면 굽힘 강성은 1/8로 줄어들게 된다. 하지만 유연하기만 한 재료로는 모든 방향으로의 밀착도 달성이 어려울 수 있는데, 구조에 변화를 주는 방법을 통해 이를 해결할 수 있다. 예를 들어, 모든 면이 채워져 있는(sheet) 구조와 면의 일부가 비어 있는 그물형(mesh) 구조의 경우 유연성 면에서 큰 차이를 보인다.

이 두 가지 전략을 적절히 사용함으로써 목표로 하는 뇌 부위와 영역에 맞게 ECoG 전극을 디자인하는

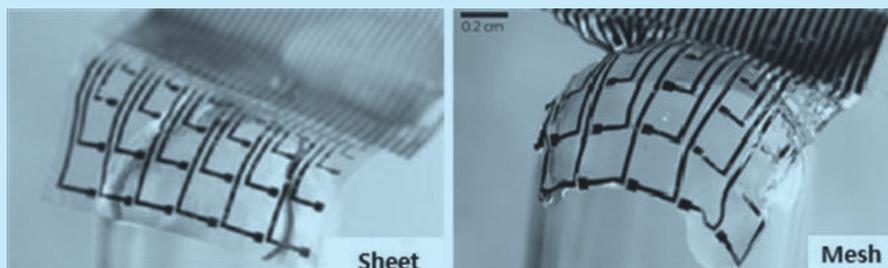


그림 3 면이 채워져 있는 구조(좌)와 일부가 비어 있는 그물형 구조(우)의 밀착 특성 비교[출처: Kim et al., Nature Materials (2010)]

것이 필요하다. 좋은 전극이라는 판단 기준은, 원하는 시간적/공간적 해상도로 신호 측정이 가능한지, 목표로 하는 사용 기간 동안 신호대잡음비(SNR : Signal-to-Noise Ratio) 등 신호의 품질이 일정하게 유지되는지, 또 신호의 품질이 일정 수준 이상인 전극 채널이 전체에서 차지하는 비중, 즉, 유효 전극의 비중이 얼마나 되는지 등을 들 수 있겠다. BMI를 위해 뇌 피질 표면에 전극을 적용하는 경우라면 이상적으로 수년에 이르는 장기간에 걸쳐 사용하는 것이 목표일 것

이므로, 전극의 품질을 오랜 시간 동안 안정적으로 유지하는 것이 필요하다.

### 맺음말

지금까지 최소 침습적 BMI를 가능케 할 것으로 기대를 모으고 있는 ECoG 전극의 기계적 특성 측면을 알아보았다. 특히, ECoG 전극과 뇌 피질 표면과의 안정적이고 확실한 밀착을 달성하기 위해서 재료적 특성과 구조적 특성을 적절히 활용할 수 있음을 살펴보았다. 수년에 이르는 기간 동안 유연성과 부드러움이라는 기계적 특성을 유지하면서, 뇌 신호를 잘 측정할 수 있어야 한다는 본연의 목적 달성을 위한 전기적 특성도 안정적으로 유지할 수 있는 ECoG 전극의 개발이 필요하다 하겠다.

조 일 주 한국과학기술연구원 뇌과학연구소 책임연구원

| e-mail: ijcho@kist.re.kr

이 글에서는 뇌에 삽입되어 단일 세포 수준에서 뇌 신호를 정밀하게 측정하는 다양한 형태의 뉴럴 프로브를 소개하고자 한다.

최근 엘런 머스크가 설립한 뉴럴링크(Neuralink)에서 원숭이의 뇌에서 신호를 측정하여 생각으로 게임을 수행하는 BCI(Brain Computer Interface) 기술을 선보이며 대중들의 관심을 집중시켰다. 사람들의 생각을 읽어내는 BCI 기술은 먼 미래의 일처럼 느껴졌지만, 최근 관련 기술이 급속도로 발전하면서 머지 않아 생각을 읽어내는 일이 가능해질 것으로 기대되고 있다. 뿐만 아니라, 뇌의 동작 원리를 규명하고 다양한 뇌질환의 원인 및 치료 방법 연구에도 정확하게 뇌 신호를 측정하는 기술은 중요한 역할을 한다.

## 배 경

뇌 신호의 측정 원리는 간단하다. 뇌신경 세포는 주위의 세포와 소통을 위하여 전기 신호를 발생하게 되는데, 이것이 우리가 흔히 이야기하는 '뇌 신호'이다. 우리 뇌에는 약 800억 개의 신경 세포가 존재하는데, 여러 신경 세포가 발생한 뇌 신호가 더해지면, 우리가 흔히 이야기하는 뇌파가 생성되기도 한다. 이러한 뇌 파 등을 측정하기 위해서는 금속 기반의 전극을 뇌에



그림 1 신경 신호 측정 원리(출처: 뉴럴링크사)

붙이면 된다. 그리고 좀 더 정밀한 뇌 신호를 측정하기 위해서는 세포 근처에 전극을 위치시키면 된다. 이를 위해서는 전극이 뇌에 삽입되어야 하며, 이 때 전극의 크기가 신경 세포의 크기인 약  $20\mu\text{m}$  미만이 되면, 단일 신경 세포에서 발생하는 뇌 신호를 측정할 수 있다. 즉, 가장 정밀하게 뇌 신호를 측정할 수 있게 되는 것이다. 그리고 전극을 목표 부위에 삽입하면, 전극 주위의 신경 세포에서 발생하는 뇌 신호를 측정할 수 있는데, 대략  $50\sim 100\mu\text{m}$  주변에 있는 신경 세포에서 발화하는 신호를 측정할 수 있다.

뇌의 동작 원리를 규명하거나 뇌 신호를 이용하기 위해서는, 대량의 정보 추출을 위해 전극의 수를 늘려

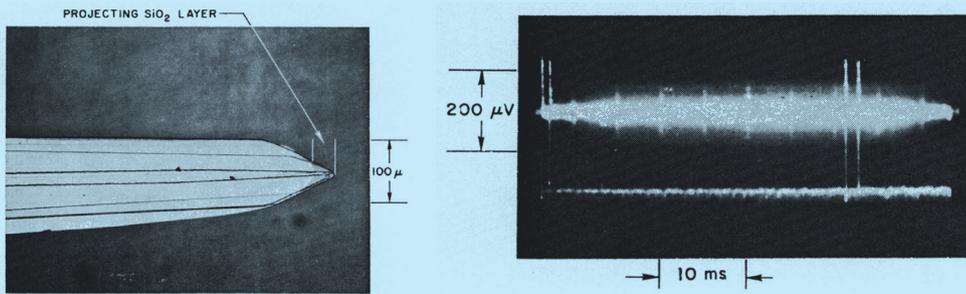


그림 2 최초의 뉴럴 프로브와 이를 이용하여 측정된 신경 신호(출처 : 미국, 미시간 대학교)

야 한다. 하지만 전극의 수를 늘리면 전극을 포함하고 있는 삽입 구조체의 크기가 커지게 되고, 뇌조직에 손상을 유발한다. 전극의 개수는 늘리면서 뇌조직의 손상을 줄이기 위하여, 최근에는 반도체 공정 기반의 마이크로머시닝(micromachining) 기술을 적용하여 구조체의 크기를 줄이고 있다. 마이크로머시닝 기술은 미세 소자를 제작하는 반도체 공정을 기반으로 기계적인 구조물을 만드는 기술로서, 매우 작은 크기의 구조물 제작이 가능하다. 반도체를 제작하는 재료인 실리콘을 이용하여 마이크로머시닝 기반의 전극들을 제작하기 때문에, 마이크로머시닝 기반의 전극을 실리콘 전극이라고 부르기도 한다.

### 실리콘 프로브

1970년 미시간 대학교의 Ken Wise 교수는 IEEE Transactions on Biomedical Engineering 저널에 마이크로머시닝 기술을 이용한 최초의 실리콘 전극을 소개하였다. 이 전극은 이후 미시간 프로브(Michigan probe)라는 이름으로 발전을 거듭하였는데, 마이크로머시닝 기술을 이용하면 머리카락 굵기보다 작은 실리콘 구조에 수십에서 수백 개의 전극을 동시에 집적할 수 있다. 따라서 대량 뇌 신호 측정

**마이크로머시닝 기술을 이용하면 작은 구조체에 여러 개의 전극을 집적할 수 있어 뇌조직 손상을 줄이면서도 대량의 신경 신호를 측정할 수 있게 된다.**

영역에 동시 삽입이 가능하여, 넓은 범위에서의 신경 신호를 동시에 측정하는 용도로는 큰 장점이 있다.

대부분의 실리콘 전극은 평면에 전극이 배열된 형태로 개발되었다. 하지만 마이크로머시닝 기술을 사용하여도 단일 구조체에 집적 가능한 전극의 개수는 32개 이하였다. 전극의 수가 늘어나면, 전극을 배열하기 위하여 프로브의 크기가 커질 뿐만 아니라, 전극을 외부와 연결하기 위한 신호선의 개수도 늘어나서 구조체의 크기가 커지기 때문에, 뇌에 삽입될 때 뇌조직의 손상을 유발하게 된다. 또한, 전극의 개수가 늘어나면 전극에서 측정된 신호를 외부로 보내기 위한 인터페이스도 커지게 되어, 전체 시스템의 크기도 커지게 된다. 이러한 이유로 마이크로머시닝 기술만으로는 전극의 개수를 더 이상 늘리기 어려웠다.

### 1,000개의 전극이 집적된 뉴로픽셀 프로브

최근에 뉴로픽셀(Neuropixel)사에서는 하나의 프로브에 1,000개 이상의 전극을 집적한 실리콘 프로브

을 가능하게 하면서도 기존의 금속선(metal wire) 전극에 비해서 뇌조직 손상을 크게 줄일 수 있다는 장점이 있다. 현재 영장류를 이용한 뇌-기계 인터페이스(BMI : Brain-Machine

Interface) 시스템에 사용되는 전극 대부분은 미국 유타 대학교(University of Utah)에서 개발한 실리콘 전극이다. 유타 프로브(Utah probe)는 하나의 바늘에 한 개의 전극만 집적되어 있어, 전극의 밀도가 높지 않다. 하지만 넓은

를 개발하여 상용화하였다. Neuropixel사의 프로브는 전극의 아래 부분에 신호 증폭을 위한 회로가 집적되어 있다. 또한, 프로브 내에 신호 증폭 및 프로세싱을 위한 회로가 집적되어 있어, 1,000개의 전극이 집적되어 있음에도 불구하고 외부로 전송되는 데이터의 크기와 전송에 필요한 신호선의 개수를 줄일 수 있게 된다. 이는 모두 최근에 발전한 최신 반도체 기술을 이용했기 때문에 가능한 일이다. 이처럼 최신 CMOS 집적 회로 공정을 사용하였기 때문에, 너비 70  $\mu\text{m}$ 의 작은 프로브에 회로와 전극을 모두 집적할 수 있었다. 앞으로 반도체 공정이 더욱 발전한다면, 더 작은 구조에 더 많은 전극을 집적한 프로브가 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

### 삽입 전극으로 인한 뇌손상 문제

실리콘 전극은 반도체 공정 또는 마이크로머시닝 공정을 이용하여 비교적 간단하게 제작할 수 있다. 그뿐만 아니라 매우 작은 전극 어레이 제작이 가능하며, 뇌에 삽입될 때의 조직 손상을 크게 줄일 수 있다는 장점이 있다. 하지만 실리콘 자체의 강성으로 인해 장기간 뇌에 삽입되어 있을 때는 뇌의 마이크로 모션에 의해 뇌에 지속해서 손상을 가하게 된다는 단점이 있다.

뇌의 마이크로 모션으로 인하여 뇌에 지속적인 손상이 가해지면, 전극 주위에 소교세포(microglia)와 성상 교세포(astrocyte)가 활성화되면서 전극 주위를

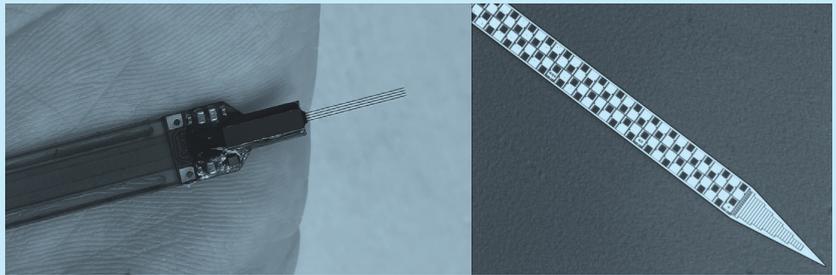


그림 3 뉴로픽셀사에서 개발한 1,000개의 전극이 집적된 실리콘 프로브(출처: 뉴로픽셀사)

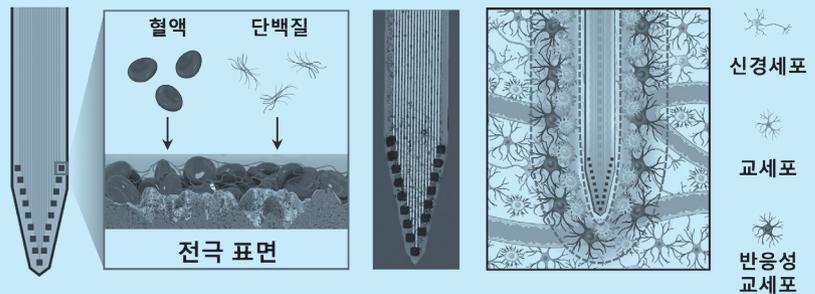


그림 4 프로브 삽입으로 인한 뇌조직 손상 원리(출처: Advanced Science (2021))

**뇌에 삽입된 전극 어레이가 포 함된 구조체는 뇌에 지속적인 손상을 가하여 오랫동안 안정적인 신호 측정이 어려워 뇌조직 손상을 줄이기 위한 다양한 기술들이 개발되었다.**

감싸게 된다. 결과적으로 신경 세포는 교세포 바깥쪽에 위치하게 되어 전극으로부터 멀어지게 되며, 전극에서 측정되는 신호의 품질이 낮아지게 되는 것이다. 따라서 장기간 신호 측정을 위해서는 전극 구조체의 크기를 줄이는 것뿐만 아니라, 마이크로 모션에 의한 손상을 줄일 수 있어야 한다.

따라서 뇌의 움직임을 따라서 같이 움직여 마이크로 모션에 의한 뇌조직 손상을 줄일 수 있는 유연한 형태의 프로브가 최근 주목을 받고 있다. 가장 대표적으로는 유연한 고분자를 구조체로 사용한 프로브가 있으며, 최근에는 유연한 형태의 섬유(fiber)를 기반으로 다양한 자극 기능과 전극이 집적된 뉴럴 프로브가 개발되었다. 섬유 형태의 프로브는 기존 실리콘 프로브에 비해서 장기간 신호의 품질 저하 없이 신호를

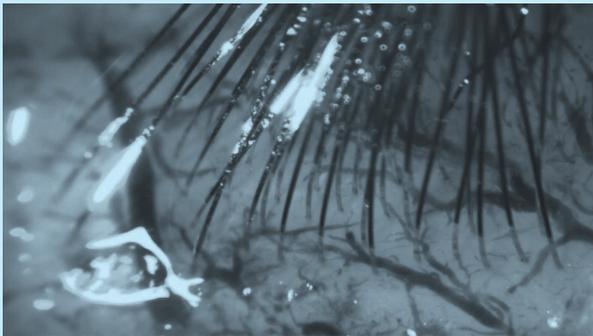


그림 5 뇌에 삽입된 뉴럴링크 전극 어레이(출처 : 미국, 뉴럴링크사)

측정할 수 있음을 보여주었다. 또한, 실리콘 프로브를 미끄러운 물질로 감싸서, 혈액이나 단백질이 붙지 못하도록 하여 신호의 품질 저하를 막는 기술도 개발되었다. 이처럼 미끄러운 물질을 코팅하면 세포 접착이 안 되어서, 마이크로 모션이 있어도 프로브가 미끄러지기 때문에 뇌조직에 발생하는 손상을 줄일 수 있게 된다.

### 뉴럴링크사의 유연한 형태의 프로브

뉴럴링크사에서 개발된 뇌 신호 측정용 시스템은 뇌조직 손상을 최소화하여 장기간 신호를 안정적으로 측정하기 위하여 개발되었다. 기존의 실리콘 전극과 다르게, 뉴럴링크 시스템에 사용되는 전극은 뇌에 삽입 시에 뇌조직 손상을 최소화하기 위하여 얇은 실 형태로 디자인되었다. 또한, 마이크로 모션에 의한 뇌조직 손상을 최소화하기 위하여 유연한 물질로 전극이 집적된 구조물을 제작하였다. 하나의 실에는 여러 개의 전극이 집적되어 있어서 전극의 밀도를 높였고, 전극의 크기는 뉴런과 비슷하여 단일 신경 신호 측정이 가능하게 제작되었다. 이를 위하여 구조체는 박막 금속과 고분자 재료의 실로 이루어져 있다. 그뿐만 아니라, 거친 전극 소재를 사용하여 표면적을 늘림으로써 전극의 임피던스를 낮추었다. 이는 잡음 대비 신호의 비율(S/N : Signal-to-Noise ratio), 즉 신호의 품질

을 높이는데 이바지할 수 있다. 뉴럴링크 전극은 여러 가닥의 실 형태의 전극으로 이루어져 있어서 사용 가능한 전극의 숫자와 전극 밀도를 높일 수 있었다.

이처럼 유연한 형태의 전극은 마이크로 모션에 의한 조직 손상을 줄일 수 있지만, 유연하여 삽입이 어렵다는 단점이 있다. 하지만 뉴럴링크에서는 실 형태의 전극을 정밀하게 삽입할 수 있는 로봇 시스템을 통하여, 삽입 시의 어려움을 극복할 수 있었다. 이 외에도 뉴럴링크에서 발표한 시스템은 기존의 시스템에서 진일보한 측면이 여러 가지가 있다.

첫째, 시스템의 크기이다. 동전 모양으로 전체 시스템의 크기가 불과 23mm×8mm에 불과하다. 하지만 전극에서 측정된 신호를 분석하고 외부로 무선 전송하는 기능과 무선으로 브레인 칩을 충전하는 기능을 모두 포함하고 있으니, 이전보다 기술이 진보하였다고 말할 수 있다. 둘째, 뇌의 원하는 부위에 전극을 삽입하는 로봇 시스템이다. 전극을 뇌에 삽입할 때 혈관을 피해서 삽입하지 않으면 혈관 손상으로 인한 뇌출혈이 발생할 수 있고 장기간 안정적으로 사용할 수 없다는 문제가 있다. 뉴럴링크는 이러한 문제를 해결하기 위하여 뇌를 영상으로 촬영하여 혈관의 위치를 파악한 후, 머리카락보다 얇은 전극들을 혈관을 피해 자동으로 삽입하는 로봇 시스템을 개발하였다. 이러한 전극 삽입 로봇 시스템은 브레인 칩의 상용화를 앞당길 수 있는 것으로 평가받고 있다. 이처럼 뇌에 삽입된 전극을 몇 달 후에 다시 회수하였을 때도 돼지의 뇌에 손상이 거의 없음을 보여줌으로써, 개발된 전극의 안정성을 보여주기도 하였다.

뉴럴링크는 전극의 수를 늘리는 동시에 안전하고 효과적인 임상 시스템의 구축을 목표로 하였다. 최근 이 분야의 공학적인 발전과 뉴럴링크에서 개발한 신기술들이 신경 인터페이스 기술의 실용화 과정의 걸림돌들을 하나씩 해결할 방안을 제시하고 있는 것으로 평가된다.

## 자극과 측정이 가능한 다기능 프로브

비정상적인 뇌기능을 정상으로 회복시키거나, 뇌의 기능을 제어하기 위한 효과적인 방법 중의 하나가 뇌를 직접 정밀하게 자극하는 것이다. 이를 위해서 다양한 자극 기능이 집적된 전극들이 개발되었으며, 마이크로머시닝 기술을 이용하면 다양한 기계적인 구조들을 브레인 칩에 집적할 수 있고, 이를 통하여 여러 가지 자극 기능들을 집적할 수 있다. 뇌에 직접 약물을 전달하기 위하여 미소 유체 채널이 집적된 뉴럴 프로브가 개발되었고, 약물을 통하여 뇌의 활동을 제어하고 뇌질환을 치료하기 위한 연구에 활용되고 있다. 또한, 광유전학을 통하여 뇌의 활동을 빛으로 제어하기 위한 뉴럴 프로브가 개발되었다. 뇌심부에 빛을 전달하기 위하여 마이크로머시닝 기술로 제작한 광도파로가 집적된 뉴럴 프로브가 개발되었고, 뇌질환 관련 뇌 회로 제어 등 다양한 연구에 활용되고 있다. 광유전학 기술을 이용하여 뇌의 활동을 빛으로 제어하게 되면, 기존의 전기 자극에 비하여 정밀한 제어가 가능하여 광유전학은 뇌 연구에 널리 활용되고 있다. 이 외에도 자기장, 초음파 자극 기술 등이 마이크로머시닝 기술을 이용하여 초소형으로 구현되었으며, 다양한 뇌 연구에 활용되고 있다.

최근에 KIST에서 마이크로머시닝 기반으로 다양한 자극 기능이 집적된 다기능 뉴럴 프로브 시스템을 개발하였다. 어레이 형태의 구조에 집적된 전극을 통하여 뇌의 여러 곳에서 동시에 정밀한 뇌 신호 측정이 가능하며, 뇌 영역 간의 연결을 밝히는 연구에 활용될 수 있다. 뿐만 아니라, 약물 전달 기능과 광자극 기능

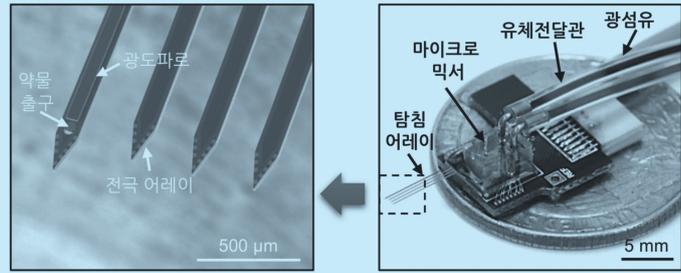


그림 6 광자극, 약물 전달 및 신경 신호 측정이 가능한 다기능 뉴럴 프로브

이 포함되어 뇌기능을 정밀하게 제어할 수 있어 다양한 뇌 연구에 활용되고 있다. 이 외에도 다양한 다기능 뉴럴 프로브는 뇌와 외부 기계를 접촉하여 생각으로 외부 기기를 제어하는 뇌-컴퓨터 인터페이스 시스템에도 활용이 가능할 것으로 기대된다.

## 전 망

이제까지 반도체 집적 회로 기술과 마이크로머시닝 기술 등 전기/전자공학 기술로 개발된 다양한 형태의 브레인 칩을 소개하였다. 이제까지의 큰 과학적 발견은 새로운 기술의 개발이 전인한 경우가 많았고, 뉴럴 프로브 기술은 앞으로 뇌과학과 생명과학 분야의 연구 속도를 높이는 데에 크게 기여할 수 있을 뿐만 아니라, 이제까지는 불가능하였던 다양한 뇌 연구 방법을 제안하는 데에 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한, 뇌 연구의 결과물은 생각으로 외부 기기를 제어하는 뇌-기계 인터페이스 시스템 등 미래 우리 사회를 한 단계 발전시킬 수 있는 다양한 기기 개발에 핵심 요소 기술들을 제공해 나아갈 수 있을 것으로 기대된다.