(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0116524
(43) 공개일자 2023년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/42 (2017.01) *C12M 1/12* (2006.01)
C12M 1/34 (2006.01) *C12M 3/00* (2006.01)
C12M 3/06 (2006.01) *C12N 5/0793* (2010.01)
(52) CPC특허분류
C12M 35/02 (2013.01)
C12M 21/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0013560
(22) 출원일자 2022년01월28일
심사청구일자 2022년01월28일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
최혁
서울특별시 강남구 삼성로111길 8, 206동 1401호 (삼성동, 삼성동힐스테이트2단지아파트)
이재원
서울특별시 강서구 월정로30나길 14(화곡동, 정안주택)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

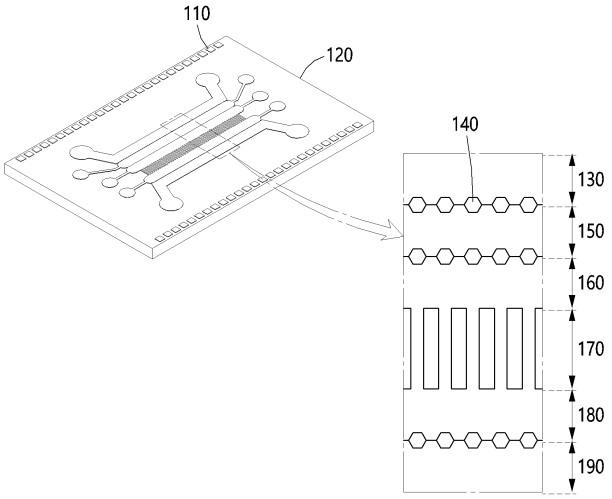
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **뇌 신경 모델링 장치**

(57) 요 약

일 실시예에 따른 뇌의 미세 환경을 모사한 뇌 신경 모델링 장치가 개시된다. 뇌 신경 모델링 장치는 복수의 세포 배양 채널들 및 세포 배양 채널들 중 적어도 하나에 전기 자극 신호를 가하거나 또는 세포 배양 채널들에 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정하기 위한 전극들을 포함하는 미세유체 칩, 전극들을 통해 제공될 전기 자극 신호를 결정하고, 측정된 활성 신호를 처리하는 제어부 및 세포 배양 채널들에 배양액을 제공하는 마이크로 펌프를 포함하고, 세포 배양 채널들은 제1 뇌혈관문 모사 채널, 신경 아교 세포 채널, 제1 신경 세포 채널, 축삭 가이던스 채널, 제2 신경 세포 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널을 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12M 23/16 (2013.01)
C12M 25/06 (2013.01)
C12M 41/46 (2013.01)
C12N 5/0619 (2013.01)
(72) 발명자
윤원기
서울특별시 송파구 잠실로 62, 328동 702호(잠실동, 트리지움)
황민호
서울특별시 구로구 가마산로20다길 22-1, 402호(구로동)

명 세 서

청구범위

청구항 1

뇌의 미세 환경을 모사한 뇌 신경 모델링 장치에 있어서,

복수의 세포 배양 채널들 및 상기 세포 배양 채널들 중 적어도 하나에 전기 자극 신호를 가하거나 또는 상기 세포 배양 채널들에 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정하기 위한 전극들을 포함하는 미세유체 칩;

상기 전극들을 통해 제공될 전기 자극 신호를 결정하고, 상기 측정된 활성 신호를 처리하는 제어부; 및

상기 세포 배양 채널들에 배양액을 제공하는 마이크로 펌프를 포함하고,

상기 세포 배양 채널들은,

제1 뇌혈관문 모사 채널, 신경 아교 세포 채널, 제1 신경 세포 채널, 축삭 가이던스 채널, 제2 신경 세포 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널을 포함하는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 신경 세포 채널에서 배양된 신경 세포의 신경축삭은,

상기 축삭 가이던스 채널을 통해 직렬 형태로 배양되고, 상기 제2 신경 세포 채널과 시냅스를 형성하는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 미세유체 칩은,

상기 복수의 세포 배양 채널들 사이에 경계면을 형성하는 포스트들을 포함하고,

상기 포스트들 간의 간격은,

상기 복수의 세포 배양 채널들의 높이보다 작은,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 미세유체 칩은, 일정한 간격으로 배치된 상기 포스트들을 기준으로 경계면을 형성하고,

상기 경계면에서, 유체의 이동이 방지되고, 상기 세포 배양 채널들 간의 생화학적 물질 교환이 발생되는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 미세유체 칩은,

상기 전극들이 패터닝된 커버 슬립을 더 포함하고,

상기 전극들은,

커넥터를 통해 상기 제어부와 연결되고, 상기 세포 배양 채널들에서 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정하는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 커버 슬립은 상기 미세유체 칩의 아래에 배치되고,

세포는 상기 커버 슬립에 붙어서 배양되는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제어부는,

상기 제어부에 전원을 제공하는 전원부;

상기 측정된 활성 신호를 증폭하는 증폭부; 및

상기 전원부 및 상기 증폭부 중 적어도 하나를 제어하는 콘트롤러 유닛(controller unit)

을 포함하는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 마이크로 펌프는,

상기 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 상기 제2 뇌혈관문 모사 채널에 단일 방향으로 배양액을 순환시키는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 마이크로 펌프는,

개방 루프 순환 방식 또는 폐쇄 루프 순환 방식을 통해 상기 배양액을 상기 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 상기 제2 뇌혈관문 모사 채널에 순환시키는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 세포 배양 채널들 각각은,

신경 세포를 주입시키기 위한 주입구; 및

유출구

를 포함하고,

상기 주입구 및 상기 유출구는,

상기 미세유체 칩이 타공되어 형성되고,

상기 주입구와 유출구를 통해 상기 배양액이 순환되는,

뇌 신경 모델링 장치.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 미세유체 칩은,

상기 세포 배양 채널들 각각에서 독립적으로 신경 세포를 공배양(co-culture)하는,

뇌 신경 모델링 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 아래 실시예들은 뇌 신경 모델링 장치 및 이에 대한 제어 기술에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 미세유체 기술을 이용한 세포 배양기술은 인체를 모사하여 세포에 적합한 미세환경을 제공하고, 그 기능과 특성을 구현함으로써, 실제 생체 내 기전을 보다 정확하게 반영할 수 있다는 점에서 다양한 분야에서 각광받고 있다. 최근 신경과학 분야에서 미세유체 기술을 이용한 랩온어칩(lab on a chip) 기술이 이용되고 있다. 랩온어칩 기술은 인체 유래 세포를 사용함으로써 기존 동물실험으로 진행되던 신경 장애 발달 및 진행에 대한 연구들의 한계를 보완할 수 있다. 랩온어칩 기술에서 실제 인체 내의 조직 또는 세포 간의 산소 및 영양분의 이동과 흡수, 신호전달과정이 중요하므로, 신경 세포, 신경 아교 세포, 내피세포, 상피세포 등의 다양한 세포로 이루어진 뇌 조직층을 모사하여 복수의 세포가 공동 배양되도록 할 수 있다. 그러나, 현재 기술로는 인체의 복잡한 시스템을 모두 모방하기엔 한계가 있으므로, 특정 세포들의 기전을 파악하기 위한 종합적인 플랫폼이 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0003] 일 실시예에 따른 뇌의 미세 환경을 모사한 뇌 신경 모델링 장치는 복수의 세포 배양 채널들 및 상기 세포 배양 채널들 중 적어도 하나에 전기 자극 신호를 가하거나 또는 상기 세포 배양 채널들에 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정하기 위한 전극들을 포함하는 미세유체 칩; 상기 전극들을 통해 제공될 전기 자극 신호를 결정하고, 상기 측정된 활성 신호를 처리하는 제어부; 및 상기 세포 배양 채널들에 배양액을 제공하는 마이크로 펌프를 포함하고, 상기 세포 배양 채널들은, 제1 뇌혈관문 모사 채널, 신경 아교 세포 채널, 제1 신경 세포 채널, 축삭 가이던스 채널, 제2 신경 세포 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널을 포함할 수 있다.

[0004] 상기 제1 신경 세포 채널에서 배양된 신경 세포의 신경축삭은, 상기 축삭 가이던스 채널을 통해 직렬 형태로 배양되고, 상기 제2 신경 세포 채널과 시냅스를 형성할 수 있다.

[0005] 상기 미세유체 칩은, 상기 복수의 세포 배양 채널들 사이에 경계면을 형성하는 포스트들을 포함하고, 상기 포스트들 간의 간격은, 상기 복수의 세포 배양 채널들의 높이보다 작을 수 있다.

[0006] 상기 미세유체 칩은, 일정한 간격으로 배치된 상기 포스트들을 기준으로 경계면을 형성하고, 상기 경계면에서, 유체의 이동이 방지되고, 상기 세포 배양 채널들 간의 생화학적 물질 교환이 발생될 수 있다.

[0007] 상기 미세유체 칩은, 상기 전극들이 패터닝된 커버 슬립을 더 포함하고, 상기 전극들은 커넥터를 통해 상기 제어부와 연결되고, 상기 세포 배양 채널들에서 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정할 수 있다.

[0008] 상기 커버 슬립은 상기 미세유체 칩의 아래에 배치되고, 세포는 상기 커버 슬립에 붙어서 배양될 수 있다.

[0009] 상기 제어부는, 상기 제어부에 전원을 제공하는 전원부; 상기 측정된 활성 신호를 증폭하는 증폭부; 및 상기 전원부 및 상기 증폭부 중 적어도 하나를 제어하는 콘트롤러 유닛(controller unit)을 포함할 수 있다.

[0010] 상기 마이크로 펌프는, 상기 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 상기 제2 뇌혈관문 모사 채널에 단일 방향으로 배양액을 순환시킬 수 있다.

[0011] 상기 마이크로 펌프는, 개방 루프 순환 방식 또는 폐쇄 루프 순환 방식을 통해 상기 배양액을 상기 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 상기 제2 뇌혈관문 모사 채널에 순환시킬 수 있다.

[0012] 상기 세포 배양 채널들 각각은 신경 세포를 주입시키기 위한 주입구; 및 유출구를 포함하고, 상기 주입구 및 상기 유출구는, 상기 미세유체 칩이 타공되어 형성되고, 상기 주입구와 유출구를 통해 상기 배양액이 순환될 수 있다.

[0013] 상기 미세유체 칩은, 상기 세포 배양 채널들 각각에서 독립적으로 신경 세포를 공배양(co-culture)할 수 있다.

발명의 효과

[0014] 일 실시예에 따르면 종래의 동물 실험 및 뇌를 모사한 칩의 한계점을 극복할 수 있다.

[0015] 일 실시예에 따르면 미세유체 기술을 이용하여 각 배양 채널마다 세포를 다르게 공배양하고, 이를 통해 인체의 뇌 미세환경을 모사한 미세환경을 구축할 수 있다.

[0016] 일 실시예에 따르면 마이크로 펌프를 이용한 동적배양을 통해 단일 방향으로 순환되는 낮은 유속의 뇌 혈류를 모사할 수 있다.

[0017] 일 실시예에 따르면 다양한 공배양 조건을 비롯해 약물 및 전기시험이 가능하므로 각 시험에 대한 세포 간 상호작용을 효과적으로 평가할 수 있다.

[0018] 일 실시예에 따르면 구분된 복수의 신경 세포 배양 채널과 이들을 잇는 신경축삭 채널 구조를 통해 퇴행성 신경질환을 보다 직관적으로 모사할 수 있다.

[0019] 일 실시예에 따르면 마이크로 전극을 통해 전기 자극의 인가 및 센싱이 가능해 전기 자극 치료 평가, 신경 세포의 활성 신호 측정 또는 세포 간 시냅스를 평가할 수 있다.

[0020] 일 실시예에 따르면 투명한 칩 구조를 가지므로 모사된 미세환경에서의 형질학적 변화를 실시간으로 관찰이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1 및 도 2는 일 실시예에 따른 미세유체 칩의 구조를 도시하는 도면들이다.

도 3은 일 실시예에 따른 인체를 모사하는 미세유체 칩의 세포 배양 채널들을 설명하기 위한 도면이다.

도 4는 일 실시예에 따른 신경 세포 채널들 간에 형성된 시냅스를 설명하기 위한 도면이다.

도 5 및 도 6은 일 실시예에 따른 미세유체 칩과 기판을 설명하기 위한 도면들이다.

도 7은 일 실시예에 따른 뇌 신경 모델링 장치의 구성을 도시하는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 실시예들에 대한 특정한 구조적 또는 기능적 설명들은 단지 예시를 위한 목적으로 개시된 것으로서, 다양한 형태로 변경되어 구현될 수 있다. 따라서, 실제 구현되는 형태는 개시된 특정 실시예로만 한정되는 것이 아니며, 본 명세서의 범위는 실시예들로 설명한 기술적 사상에 포함되는 변경, 균등물, 또는 대체물을 포함한다.

[0023] 제1 또는 제2 등의 용어를 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 이런 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 해석되어야 한다. 예를 들어, 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소는 제1 구성요소로도 명명될 수 있다.

[0024] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0025] 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 설명된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함으로 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0026] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 해당 기술

분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 명세서에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0027] 이하, 실시예들을 첨부된 도면들을 참조하여 상세하게 설명한다. 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고, 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0028] 본 명세서에서 설명하는 뇌 신경 모델링 장치는 종래의 동물실험 및 뇌를 모사한 칩의 한계점을 해결하기 위한 것일 수 있다. 뇌 신경 모델링 장치는 퇴행성 신경질환을 모사할 수 있고, 공배양 기술과 마이크로 전극을 이용해 생체 내 기전을 보다 정확하게 연구하고 평가하기 위한 플랫폼일 수 있다.

[0029] 최근 신경 아교 세포가 신경퇴행성질환에서의 역할에 대한 중요성이 대두되면서, 공배양된 세포 간 상호작용에 의한 신경 세포의 반응성, 약물의 효능 및 독성을 평가하는 방법이 연구되고 있다.

[0030] 본 명세서에서 설명하는 뇌 신경 모델링 장치는 인체의 뇌 미세 환경을 모사하여 뇌 미세 환경과 유사한 환경에서 여러가지 실험에 대한 신경 세포들 간의 상호작용을 효과적으로 평가할 수 있다.

[0031] 뇌 신경 모델링 장치는 미세유체 기술에 기반하여 뇌 신경을 모델링한 뇌 신경 모델을 생성할 수 있다. 뇌 신경 모델은 미세한 크기의 전극을 실시간 생체 센서로써 사용할 수 있다. 예를 들어 전극은 TEER(Trans-epithelial electrical resistance) 측정법을 이용하여 뇌혈관문(Blood -brain barrier; BBB)의 침투성을 측정할 수 있고, 신경 세포의 활성 신호를 측정하거나 또는 전기 자극 신호를 인가할 수 있다. TEER 측정법은 밀착 연접(Tight junction)이 얼마나 형성되었는지 측정하는 측정 방법일 수 있다. 즉, TEER 측정법은 밀착 연접이 형성된 정도를 측정하는 측정 방법일 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 설명하는 뇌 신경 모델링 장치는 미세유체 칩, 제어부 및 마이크로 펌프를 포함할 수 있다. 제어부는 미세유체 칩의 전극들을 통해 제공될 전기 자극 신호를 결정하고, 측정된 활성 신호를 처리할 수 있다. 또한, 마이크로 펌프는 세포 배양 채널들에 배양액을 제공할 수 있다. 제어부와 마이크로 펌프에 대한 설명은 도 7에서 보다 자세히 설명될 수 있다.

[0033] 미세유체 칩은 복수의 세포 배양 채널들 및 세포 배양 채널들 중 적어도 하나에 전기 자극 신호를 가하거나 또는 세포 배양 채널들에 배양된 세포의 활성 신호를 측정하기 위한 전극들을 포함할 수 있다. 미세유체 칩은 세포 배양 채널들 각각에서 독립적으로 신경 세포를 공배양(co-culture)할 수 있다.

[0034] 도 1 및 도 2는 일 실시예에 따른 미세유체 칩의 구조를 도시하는 도면들이다. 도 1을 참조하면, 미세유체 칩(120)은 전극(110) 및 복수의 세포 배양 채널들을 포함할 수 있다. 미세유체 칩(120)에 포함된 세포 배양 채널들은 제1 뇌혈관문 모사 채널(130), 신경 아교 세포 채널(150), 제1 신경 세포 채널(160), 축삭 가이던스 채널(170), 제2 신경 세포 채널(180) 및 제2 뇌혈관문 모사 채널(190)을 포함할 수 있다.

[0035] 미세유체 칩(120)은 복수의 세포 배양 채널들 사이에 경계면을 형성하는 포스트들(140)도 포함할 수 있다. 포스트들(140) 간의 간격은, 세포 배양 채널들 간의 유체 이동을 방지하기 위해 복수의 세포 배양 채널들의 높이보다 작을 수 있다. 미세유체 칩(120)은 일정한 간격으로 배치된 포스트들(140)을 기준으로 경계면을 형성할 수 있다. 예를 들어, 각 세포 배양 채널들은 너비 1000um, 높이 250um로 이루어져 있을 수 있고, 각 세포 배양 채널들 사이에 100um 간격의 포스트들(140)을 기준으로 경계면이 형성될 수 있다. 경계면에서는 유체의 이동이 방지되고, 세포 배양 채널들 간의 생화학적 물질 교환이 발생될 수 있다.

[0036] 신경 아교 세포 채널(150)은 신경 아교 세포를 포함할 수 있다. 신경 아교 세포는 신경 세포의 10분의 1 크기이지만 개수는 약 10배 정도로 존재하며, 신경 세포의 회복, 절연, 면역 작용, 영양공급 및 세포외액의 조절 등을 수행할 수 있다.

[0037] 제1 신경 세포 채널(160)은 신경 세포를 배양할 수 있다. 제1 신경 세포 채널(160)에서 배양된 신경 세포의 신경축삭은 축삭 가이던스 채널(170)을 통해 직렬 형태로 배양되고, 제2 신경 세포 채널(180)과 시냅스를 형성할 수 있다. 이를 통해 미세유체 칩(120)은 신경축삭을 정렬된 형태로 성장시킬 수 있다.

[0038] 미세유체 칩(120)은 퇴행성 신경질환을 물리적 또는 화학적으로 모사할 수 있고, 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널 중 적어도 하나의 뇌혈관문 또는 신경 아교 세포 채널의 신경 아교 세포를 조절함으로써

다양한 조건의 연구가 가능하도록 할 수 있다.

[0039] 도 2를 참조하면, 미세유체 칩은 전극들(210, 215, 220, 225)이 패터닝된 커버 슬립을 더 포함할 수 있다. 전극들 중 전극들(210, 215)은 커넥터를 통해 제어부와 연결될 수 있다. 또한, 전극들(220, 225)은 제1 신경 세포 채널 및 제2 신경 세포 채널에 배치되어, 전기 자극 신호를 인가하거나, 세포 배양 채널들에서 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정할 수 있다. 또한 전극들(220, 225)은 다양한 신호를 인가하거나 측정할 수도 있다. 전극들(210, 215, 220, 225)의 재질은 생체적합성이 우수한 물질이 사용될 수 있고, 예를 들어, TiN(Titanium nitride) 또는 ITO(Indium tin oxide)일 수 있다. 전극들(210, 215, 220, 225)의 크기는, 신경 세포 단위의 자극 및 활성 측정이 가능하도록 하기 위해, 예를 들어, 약 지름 30um, 간격 200um로 이루어질 수 있다.

[0040] 일 실시예에서 세포 배양 채널들 각각은 신경 세포를 주입시키기 위한 주입구(230)와, 유출구(240)를 포함할 수 있다. 주입구(230)와 유출구(240)는 미세유체 칩이 타공되어 형성될 수 있다. 주입구(230)와 유출구(240)를 통해 배양액이 순환될 수 있다. 이 실시예에서 주입구(230)를 통해 주입된 신경 세포는 유출구(240)의 방향으로 순환될 수 있다.

[0041] 다른 실시예에서 세포 배양 채널들 각각은 주입구(240) 및 유출구(230)를 포함할 수 있다. 주입구(240)와 유출구(230)를 통해 배양액이 순환될 수 있다. 이 실시예에서 주입구(240)를 통해 주입된 신경 세포는 유출구(230)의 방향으로 순환될 수 있다.

[0042] 도 3은 일 실시예에 따른 인체를 모사하는 미세유체 칩의 세포 배양 채널들을 설명하기 위한 도면이다.

[0043] 도 3을 참조하면, 미세유체 칩은 뇌의 미세 환경을 모사할 수 있다. 미세유체 칩 복수의 세포 배양 채널들을 포함할 수 있고, 세포 배양 채널들 중 뇌혈관문 모사 채널은 인체의 혈관을 모사한 혈관내피세포를 포함할 수 있다. 또한, 신경 아교 세포 채널은 인체의 신경 아교 세포를 모사한 신경 아교 세포(320)를 포함할 수 있고, 신경 세포 채널은 인체의 신경 세포를 모사한 신경 세포(330)를 포함할 수 있다.

[0044] 도 4는 일 실시예에 따른 신경 세포 채널들 간에 형성된 시냅스를 설명하기 위한 도면이다.

[0045] 도 4를 참조하면, 단계(410)은 제1 신경 세포 채널(450)에서 배양된 신경축삭(440)이 제2 신경 세포 채널(470)과 시냅스를 형성하기 전의 형태를 나타내고 단계(420)은 제1 신경 세포 채널(450)에서 배양된 신경축삭(442)이 제2 신경 세포 채널(470)과 시냅스를 형성한 후의 형태를 나타낼 수 있다.

[0046] 단계(410)을 참조하면, 제1 신경 세포 채널(450) 및 제2 신경 세포 채널(470)은 신경 세포를 포함할 수 있고, 제1 신경 세포 채널(450) 및 제2 신경 세포 채널(470)에 전극(430)이 배치되어 있을 수 있다. 단계(410)에서는 전극(430)에 의해 제1 신경 세포 채널(450)에 전기 자극 신호가 인가되어도 제2 신경 세포 채널(470)에는 전기 자극 신호가 측정되지 않을 수 있다. 단계(410)에서 신경축삭(440)이 축삭 가이던스 채널(460)을 따라서 배양되면 단계(420)에서 신경축삭(442)이 제2 신경 세포 채널(470)에 포함된 신경 세포와 연결될 수 있다. 이때, 제1 신경 세포 채널(450)의 전극(430)에 의해 인가된 전기 자극 신호는 신경축삭을 따라 제2 신경 세포 채널(470)에 배치된 전극(480)에도 전달될 수 있고, 제2 신경 세포 채널(470)에 포함된 신경 세포 채널도 전기 자극 신호가 측정될 수 있다.

[0047] 도 5 및 도 6은 일 실시예에 따른 미세유체 칩과 기판을 설명하기 위한 도면들이다.

[0048] 도 5를 참조하면, 미세유체 칩(520)은 전극들이 패터닝된 커버 슬립을 포함할 수 있다. 커버 슬립은 미세유체 칩(520)의 아래에 배치될 수 있고, 미세유체 칩(520)은 기판(510)과 결합되어 플랫폼을 완성할 수 있다. 미세유체 칩(520)은 예를 들어, 포토리소그래피(photolithography) 또는 소프트리소그래피(soft-lithography) 공정으로 제작된 실리콘웨이퍼 마스터로 구성될 수 있다. 또한, 미세유체 칩(520)은 폴리디메틸실록산(Polydimethylsiloxane; PDMS), 폴리메틸메타크릴레이트(polymethyl methacrylate; PMMA), 폴리아크릴레이트, 유리 등의 소재로 구성될 수도 있고, 이에 한정되지 않는다. 또한, 커버 슬립은 예를 들어 유리와 같은 투명한 재질의 소자로 형성될 수 있다.

[0049] 도 6을 참조하면, 세포는 커버 슬립(630)에 붙어서 배양될 수 있다. 신경 세포에 전기 자극 신호를 인가하는 것과 신경 세포의 활성 신호를 측정하는 것이 원활하도록 세포는 커버 슬립(630)인 바닥에 붙어서 배양될 수 있다. 커버 슬립(630)에는 전극들(640)이 패터닝되어 있을 수 있고 미세유체 칩은 미세유체 칩이 타공되어 형성된 주입구(610)와 유출구(620)를 포함할 수 있다. 배양액은 주입구(610)와 유출구(620)를 통해 순환되어 신경 세포에 제공될 수 있다.

[0050] 도 7은 일 실시예에 따른 뇌 신경 모델링 장치의 구성을 도시하는 도면이다.

[0051] 도 7을 참조하면, 뇌 신경 모델링 장치는 제어부(710), 커넥터(750), 미세유체 칩(760) 및 마이크로 펌프(770)를 포함할 수 있다.

[0052] 일 실시예에서 미세유체 칩(760)은 복수의 세포 배양 채널들 및 세포 배양 채널들 중 적어도 하나에 전기 자극 신호를 가하거나 또는 세포 배양 채널들에 배양된 신경 세포의 활성 신호를 측정하기 위한 전극들을 포함할 수 있다. 미세유체 칩(760)은 전극들이 패터닝된 커버 슬립을 더 포함할 수 있다. 전극들은 커넥터(750)를 통해 제어부(710)와 연결되고, 세포 배양 채널들에서 배양된 신경 세포의 활성을 측정할 수 있다.

[0053] 제어부(710)는 전극들을 통해 제공될 전기 자극 신호를 결정하고, 전극이 신경 세포의 활성 신호를 측정하거나 또는 센싱하는 것을 제어할 수 있다. 제어부(710)는 측정된 활성 신호를 처리할 수 있다. 제어부(710)는 전원부(730), 증폭부(720) 및 콘트롤러 유닛(controller unit)(740)을 포함할 수 있다. 전원부(730)는 제어부(710)에 전원을 제공할 수 있다. 증폭부(720)는 측정된 활성 신호를 증폭할 수 있다. 콘트롤러 유닛(740)은 전원부(730) 및 증폭부(720) 중 적어도 하나를 제어할 수 있다. 콘트롤러 유닛(740)은 마이크로 콘트롤러 유닛 또는 MCU((micro controller unit)이라고 지칭될 수도 있다.

[0054] 마이크로 펌프(770)는 세포 배양 채널들에 배양액을 제공할 수 있다. 마이크로 펌프(770)는 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널에 단일 방향으로 배양액을 순환시킬 수 있다. 또한, 마이크로 펌프(770)는 개방 루프 순환 방식 또는 폐쇄 루프 순환 방식을 통해 배양액을 제1 뇌혈관문 모사 채널 및 제2 뇌혈관문 모사 채널에 순환시킬 수 있다. 배양액의 순환 방식은 실험 디자인에 기초하여 결정될 수 있다. 마이크로 펌프(770)는 예를 들어, 배양액을 0.1 dyn/cm의 낮은 유속으로 순환시킴으로써 뇌 혈류를 모사할 수 있다.

[0055] 위에서 설명한 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 또는 복수의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0056] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0057] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

부호의 설명

[0058] 110, 210, 215, 220, 225, 430, 480, 640: 전극

120, 520, 760: 미세유체 칩 140: 포스트

510: 기판 610: 주입구

620: 유출구 710: 제어부

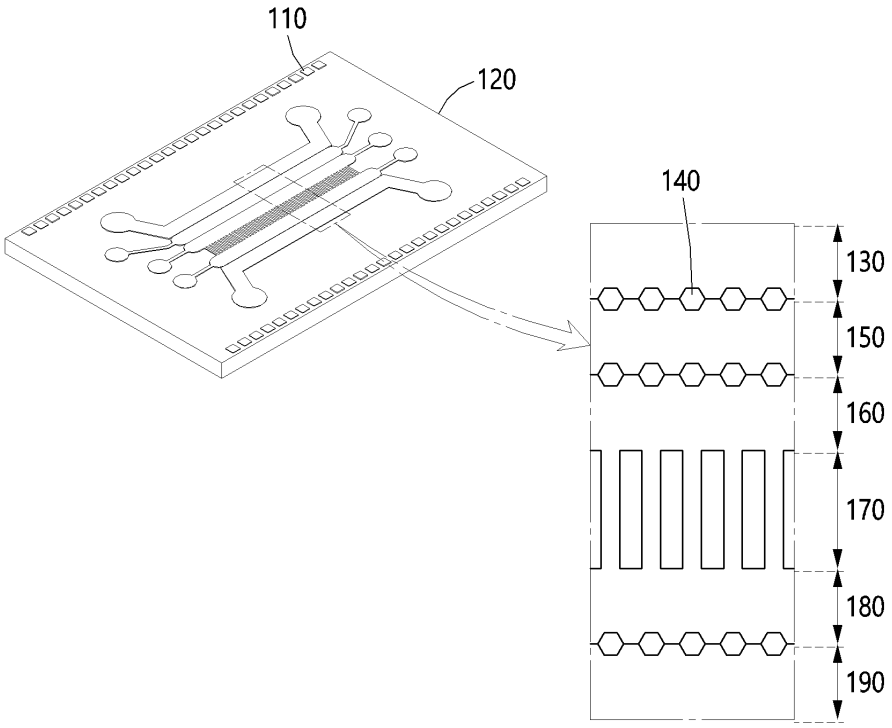
630: 커버 슬립 720: 증폭부

730: 전원부 740: 콘트롤러 유닛

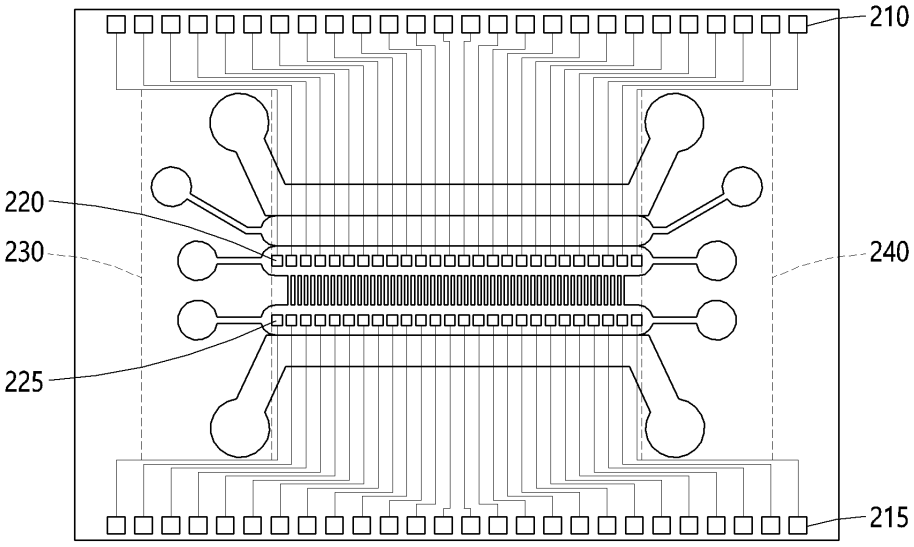
750: 커넥터 770: 마이크로 펌프

도면

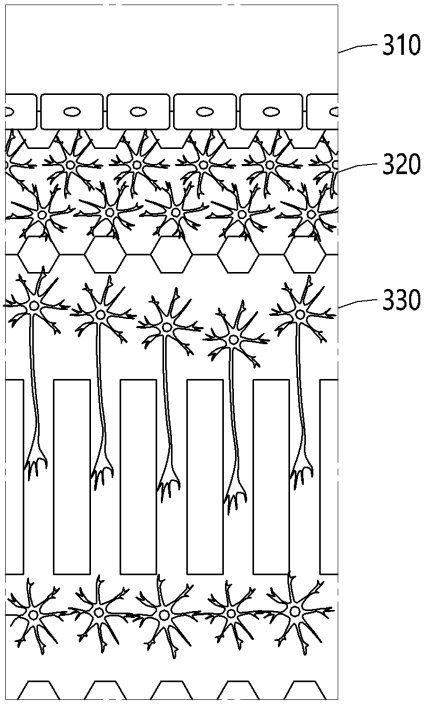
도면1



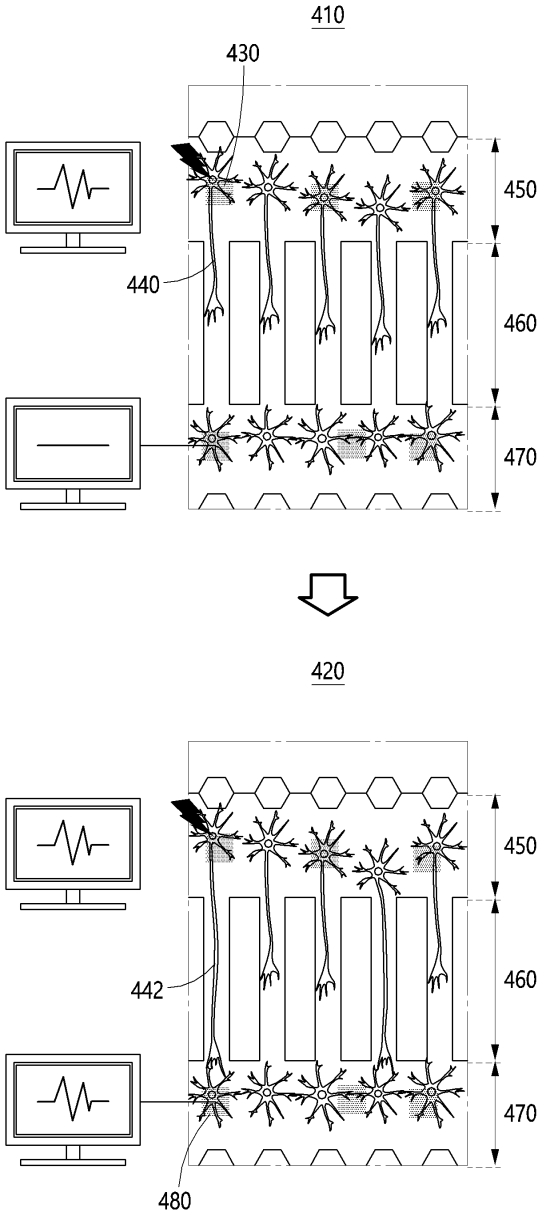
도면2



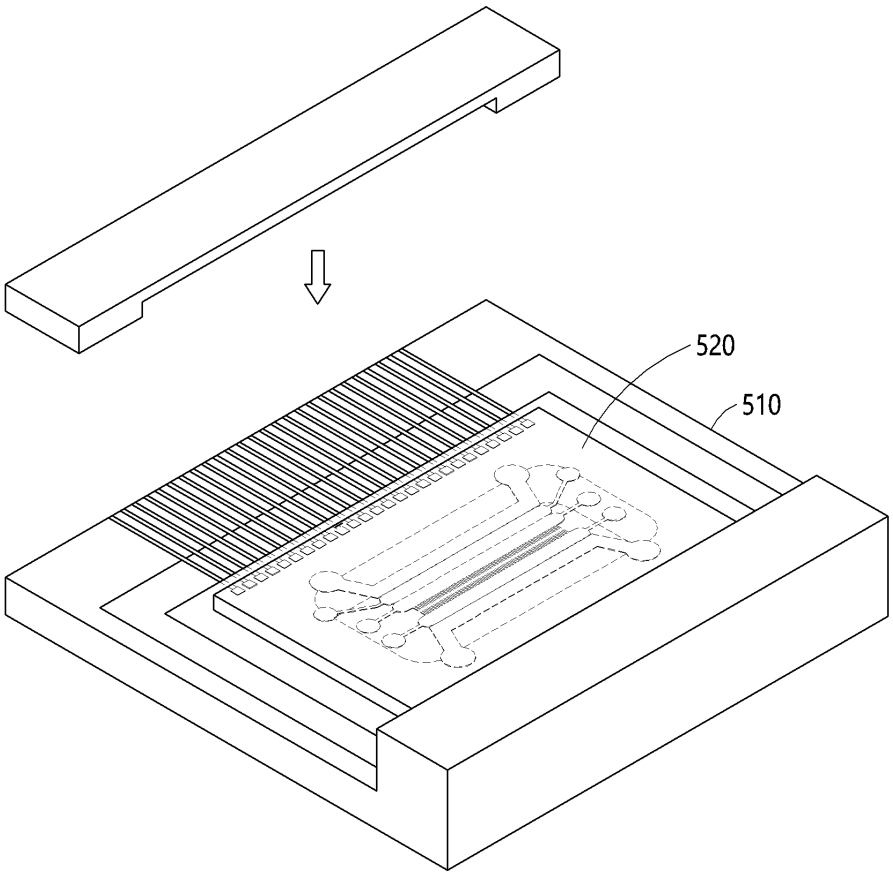
도면3



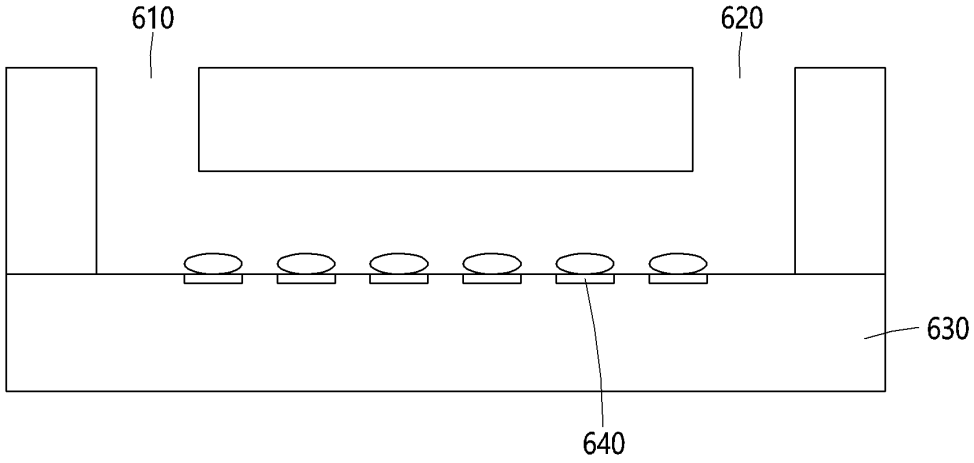
도면4



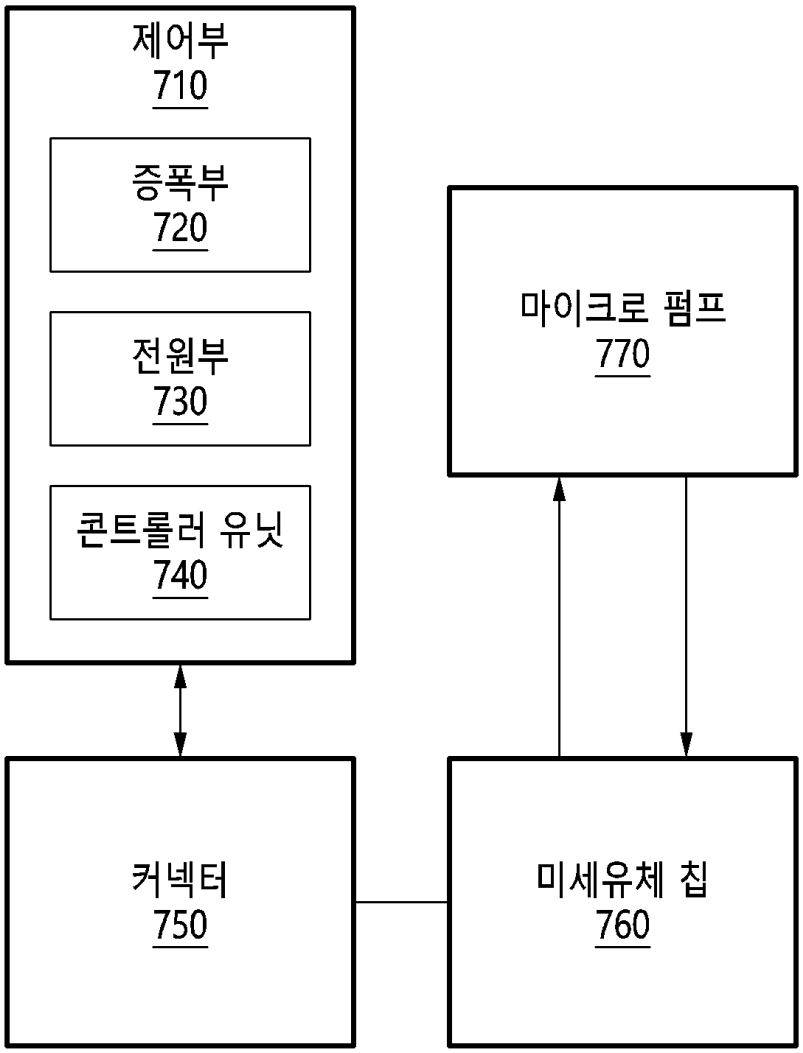
도면5



도면6



도면7


제어부
710
증폭부
720
전원부
730
콘트롤러 유닛
740
마이크로 펌프
770
커넥터
750
미세유체 칩
760