



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월16일
 (11) 등록번호 10-1908552
 (24) 등록일자 2018년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C12M 1/18 (2006.01) C12M 1/20 (2006.01)
 C12N 5/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7007952
 (22) 출원일자(국제) 2012년09월17일
 심사청구일자 2017년06월20일
 (85) 번역문제출일자 2014년03월26일
 (65) 공개번호 10-2014-0070564
 (43) 공개일자 2014년06월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/FR2012/052077
 (87) 국제공개번호 WO 2013/041803
 국제공개일자 2013년03월28일
 (30) 우선권주장
 1158317 2011년09월19일 프랑스(FR)
 (56) 선행기술조사문헌
 GOHER MAHMUD ET AL: Directing cell motions on micropatterned ratchets, NATURE PHYSICS, US20090248145 A1

(73) 특허권자
 앙스띠뛰 퀴리
 프랑스 에프-75248 파리 세텍 05 뤼 뵈르 26
 상뜨르 나쇼날 드 라 리쉴르쉬 샹띠피끄
 프랑스 에프-75016 파리 뤼 미셸-앙즈 3
 소시에떼 드 테블로프망 에 드 리쉴르쉬 앙뒤스트리엘
 프랑스공화국 에프-21300 쉐노브, 뤼 드 롱빅 42
 (72) 발명자
 르 베흐 마엘
 프랑스 에프-75020 파리 뤼 드 라 레위니옹 30
 피엘 마티유
 프랑스 에프-75012 파리 뤼 에밀 질베흐 11
 리우 안권
 프랑스 에프-92400 쿠흐브부아 뤼 피에흐 롬브 8
 (74) 대리인
 석혜선, 김용인

전체 청구항 수 : 총 33 항

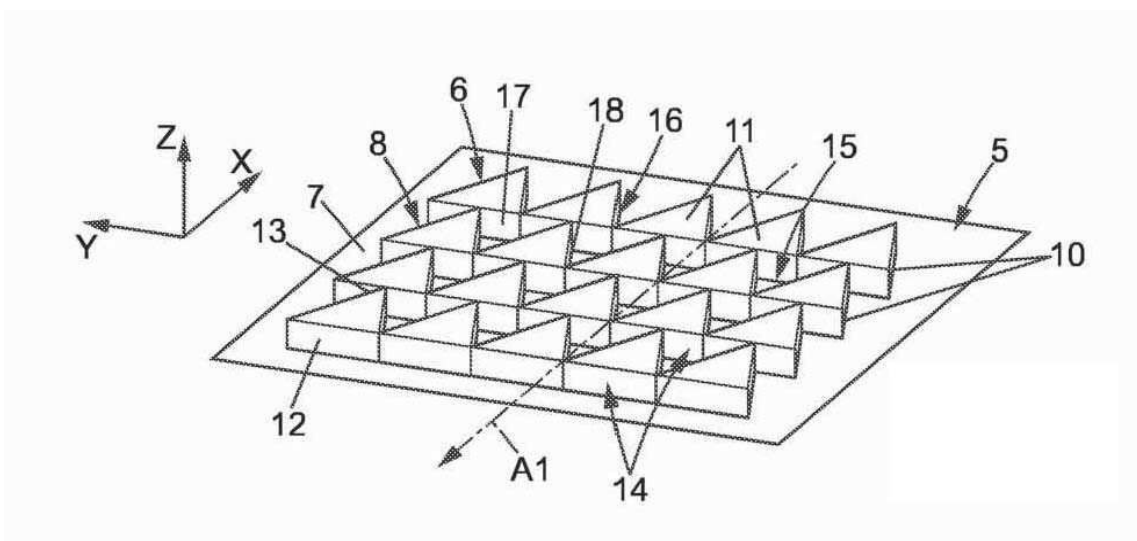
심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 세포 이동 가이드 장치 및 이와 같은 장치를 실행하는 세포 이동 가이드 방법

(57) 요약

본 발명에 따르면, 세포들(3)이 지지면(2)과 기질(5)의 텍스처면(3) 사이에 가두어지고, 상기 텍스처면(6)은 반복축(X)을 따라 반복하는 반복 패턴을 갖는 이방성 3차원 구조(8)를 가지며, 상기 반복 패턴은 반복축(X)을 따라 서로 인접한 연속 가이드 공간들(15)을 갖고, 각각의 상기 가이드 공간들(15)은 세포들(3) 중 한 세포의 적어도 일부를 수용할 수 있고 이방성 방향(A1)으로 세포들(3)의 이동을 가이드하도록 한 이방성 방향(A1)으로 배향되는 세포 이동 가이드 장치가 제안된다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

세포들(3)이 제공된 지지면(2), 및 상기 지지면(2)을 향해 배치되고 세포들(3)이 지지면(2)과 텍스처면(6;6';6") 사이에 가두어지도록 상기 지지면(2)에 배치된 세포들(3)과 접촉하는 텍스처면(6;6';6")을 갖는 기질(5)을 포함하고, 상기 텍스처면(6;6';6")은 반복축(X)을 따라 반복 패턴을 나타내는 이방성 3차원 구조(8;8';8")를 가지며, 상기 반복 패턴은 반복축(X)을 따라 서로 인접한 연속 가이드 공간들(15;25;35)을 갖고, 각각의 상기 가이드 공간들(15;25;35)은 세포들(3) 중 한 세포의 적어도 일부를 수용할 수 있고 이방성 방향들(A1;A2;A3a;A3b)로 세포들(3)의 이동을 가이드하도록 한 이방성 방향(A1;A2;A3a;A3b)으로 배향되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

텍스처면(6;6';6")은 기저면(7)을 포함하며 이방성 3차원 구조(8;8';8")는 복수의 가이드면 쌍들을 포함하고, 상기 가이드면 쌍들은 반복축(X)을 따라 서로 인접해 있으며 반복 패턴을 정의하고, 각 쌍은 기저면(7)으로부터 서로를 향해 뻗어 있고 사이에서 가이드 공간들(15;25;35) 중 한 공간을 정의하는 제 1 가이드면(14;24;34) 및 제 2 가이드면(16;26;36)을 포함하는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 3

제 2 항에 있어서,

이방성 3차원 구조(8;8';8")는 기저면(7)으로부터 돌출한 복수의 가이드 요소들(10;20;30)을 포함하고, 상기 가이드 요소들(10;20;30)은 반복축(X)을 따라 서로 인접해 있고 각각이 제 1 가이드면들(14;24;34) 중 하나 및 제 2 가이드면들(16;26;36) 중 하나를 지니며, 상기 가이드 요소들(10;20;30) 중 한 요소의 제 1 가이드면(14;24;34)은 인접한 가이드 요소(10;20;30)의 제 2 가이드면(16;26;36)을 향해 있는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 4

제 2 항에 있어서,

이방성 방향(A1;A2)이 반복축(X)을 따라 뻗어 있도록 각 쌍의 제 1 가이드면(14;24) 및 제 2 가이드면(16;26)이 형성되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 5

제 4 항에 있어서,

각각의 가이드면 쌍에서, 제 1 가이드면(14;24)은 제 2 가이드면(16;26)의 반대 방향으로 세포(3) 이동을 차단하도록 형성되고 제 2 가이드면(16;26)은 제 1 가이드면(14;24)의 반대 방향으로 세포(3) 이동을 허용하도록 형성되어, 이방성 방향(A1;A2)의 배향이 제 1 가이드면(14;24)으로부터 제 2 가이드면(16;26)을 향하게 되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 6

제 5 항에 있어서,

제 1 가이드면(14;24)은 반복축(X)에 직각이고 제 2 가이드면(16;26)은 반복축(X)을 따라 제 1 가이드면(14;24)으로부터 멀리 뻗어 있는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 7

제 6 항에 있어서,

제 2 가이드면(16)은 기저면(7)에 직각이고 제 1 가이드면(14)을 향해 지향된 오목한 형태를 갖는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 8

제 7 항에 있어서,

이방성 3차원 구조(8)는 반복축(X)을 따라 인접한 복수의 삼각형 돌출부(10) 행들을 포함하고, 상기 행들(10) 각각은 반복축(X)에 직각인 횡축(Y)을 따라 정렬된 적어도 2개의 돌출부들(11)을 포함하며, 각각의 가이드 공간들은 삼각형 돌출부(10) 행들 중 한 행의 제 1 가이드면(14)에 형성된 밑면(17)과 삼각형 돌출부들(10)의 인접한 행의 제 2 가이드면(16)에 형성된 꼭지점(18)을 갖는 삼각형 공동(15)을 포함하는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 9

제 6 항에 있어서,

제 1 가이드면(24)은 반복축에 직각이고 제 2 가이드면(26)은 기저면(7)에 직각인 면에 대해 경사진 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 10

제 2 항에 있어서,

각 쌍의 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)은 이방성 방향(A3a:A3b)이 반복축(X)에 직각인 횡축(Y)을 따라 뻗어 있도록 형성되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 11

제 10 항에 있어서,

각각의 가이드면 쌍에서, 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)은 반복축(X)의 한 방향으로 세포들(3)의 이동을 차단하도록 형성된 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 12

제 11 항에 있어서,

이방성 3차원 구조(8)는 반복축(X)을 따라 인접한 복수의 신장된 돌출부들(30)을 포함하고, 상기 신장된 돌출부들(30) 각각은 횡축(Y)을 따라 뻗어 있으며, 각 가이드 공간은 신장된 돌출부들(30) 중 한 돌출부의 제 1 가이드면(34) 및 인접한 신장된 돌출부(30)의 제 2 가이드면(36) 사이에 그루브(35)를 포함하는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 13

제 2 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)은 제 1 가이드면(14;24;34) 및 제 2 가이드면(16;26;36) 사이에서 측정할 때 최대 치수가 200 μ m 미만인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 14

제 2 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)은 깊이가 200 μ m 미만인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 15

제 1 항에 있어서,

기질(5)은 비접착성인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 16

제 15 항에 있어서,

비접착식 기질(5)은 플루오로폴리머와 같은 비접착식 재료 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자들의 그래프팅과 같은 화학적 처리에 의해 비접착식으로 된 재료로 구성되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 17

제 1 항에 있어서,

기질(5)이 접착식인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 18

제 1 항에 있어서,

세포들(3)이 이동하는 지지면(2)은 세포배양면, 유리 슬라이드, 미소유체 채널의 내부와 같은 인공면이거나 살아 있는 조직의 면 또는 상처면과 같이 상기 세포들의 자연환경 면인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 19

제 1 항에 있어서,

지지면(2) 및 텍스처면(6;6';6")은 0 μ m 내지 10 μ m의 거리만큼 이격되어 있는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 20

제 19 항에 있어서,

지지면(2) 및 텍스처면(6;6';6") 가운데 선택된 면들 중 적어도 하나는 지지면(2) 및 텍스처면(6;6';6") 사이 거리를 제어하기 위한 적어도 하나의 추가 돌출부를 포함하는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 21

제 20 항에 있어서,

추가 돌출부는 직경이 100 μ m 내지 500 μ m이고 높이가 10 μ m 미만인 원주 형태인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 22

제 1 항에 있어서,

가이드 장치는 드레싱, 임플란트, 인공기관, 인공조직용 지지체, 미소유체 채널, 또는 통합된 채널들을 갖는 랩 온어칩 형태로 제공되는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 23

제 13 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 최대 치수는 100 μ m 미만인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 24

제 13 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 최대 치수는 세포들(3)의 크기에 대응하는 것인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 25

제 24 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 최대 치수는 5 μ m 내지 60 μ m인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 26

제 24 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 최대 치수는 15 μ m 내지 30 μ m인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 27

제 14 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 깊이는 100 μ m 미만인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 28

제 14 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 깊이는 세포들(3)의 크기보다 작은 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 29

제 28 항에 있어서,

가이드 공간(15;25;35)의 깊이는 6 μ m 미만인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 30

제 18 항에 있어서,

세포배양면은 젤(ge1)인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 31

제 19 항에 있어서,

지지면(2) 및 텍스처면(6;6';6")은 3 μ m 내지 6 μ m의 거리만큼 이격되어 있는 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 32

제 21 항에 있어서,

원주의 높이는 3 μ m 내지 6 μ m인 세포 이동 가이드 장치(1).

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 따른 세포 이동 가이드 장치(1)를 이용한 세포 이동 가이드 방법으로서,

상기 가이드 방법은 세포들(3)이 지지면(2) 및 텍스처면(6;6';6") 사이에 가두어지도록 기질(5)의 텍스처면(6;6';6")과 접촉한 지지면(2)에 배치되는 세포들(3)을 가져오는 단계를 포함하고, 세포들(3)은 이방성 방향(A1;A2;A3a;A3b)으로 움직이는 것인 세포 이동 가이드 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 세포 이동 가이드 장치 및 이와 같은 장치를 사용하는 세포 이동 가이드 방법에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 세포가 제공된 지지면 및 상기 지지면과 마주해 배치되고 지지면에 배치된 세포와 접촉하는 텍스처 표면을 갖는 기질을 포함한 세포 이동 가이드 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 세포 이동은 기관형성 또는 상처치료와 같은 많은 생리적 과정에 중요하다. 자연환경에서, 세포 이동 방향과 속도는 화학적(케모카인) 또는 물리적(미세환경)일 수 있는 많은 신호들에 의해 가이드된다.

[0004] 체외에서, 이들 현상들은 가령 화학주화성인자, 전기장을 이용하거나 세포의 기계적 환경을 변경함으로써 세포

에 이동방향을 부여하도록 재현되거나 방향변경될 수 있다.

- [0005] EP-A-1199354는 가령 세포 이동을 화학적으로 제어함으로써 표면에 세포의 패턴 형성을 개시하고 있다. EP-A-1199354에서, 표면은 세포성장을 촉진하는 화합물과 세포성장을 촉진하지 않는 다른 화합물로 구성된 기형성된 패턴을 제공하도록 처리된다. 그런 후 이 기형성된 패턴에 세포배양이 개시된다. 그러나, 이런 시스템에 의한 세포 이동 제어 효과는 배양된 세포의 특성에 따라 세포성장을 촉진 또는 방해하는 화합물의 선택에 주로 의존한다.
- [0006] US 2007/0009572는 폭이 10 μ m에서 160 μ m까지 변할 수 있고 채널을 포함하고 근육세포들이 쌓이는 마이크로 또는 나노 텍스처 생분해막을 제조하는 방법을 기술하고 있다. 테스트에 의하면 근육세포들은 채널을 따라 서로에 대해 정렬되고 이들의 형태는 세장(細長) 형태를 띄게 변한다. 이 방법의 목적은 바람직한 방향으로 세포를 이동시키는 것이 아니라 규칙적인 세포적층(cell stack)을 얻기 위해 서로 세포들의 정렬을 권장하는 것이다.
- [0007] US 2009/02481445는 또한 세포들이 들어가게 하도록 세포보다 폭이 더 큰 마이크로채널 또는 서로 나란한 일련의 마이크로 채널들을 포함하고 임의의 횡단면을 갖는 표면을 이용해 3차원 구조로 세포의 배향을 가이드하기 위한 방법을 기술하고 있다. 이전의 참조문헌에서와 같이, 이 방법의 목적은 바람직한 방향으로 세포를 이동시키는 것이 아니라 세포들의 정렬을 서로 용이하게 하는 것이다.
- [0008] 마흐무드 등(Mahmud et al.)(Nature Physics 2009, 4, pp. 606)은 세포 이동을 가이드하기 위한 접착식 래칫형 패턴을 제안한다. 관찰된 효과는 접착 및 비접착 영역들 간의 차이의 특성이 시간이 지남에 따라 떨어질 경우 세포 이동 가이드가 더 이상 관찰되지 않도록 채널의 접착부와 기질의 비접착부 간의 접착 차이를 바탕으로 한다. 또한, 채널에서 선형 또는 래칫형 접착은 단지 이들 접착 패턴들에 세포를 보유하며, 3차원 공간에서 한 차원에만 있는 것을 의미하고, 가령 2차원 면상의 조직 구성을 허용하지 않는다. 마지막으로, 마흐무드 등이 기술한 패턴들은 세포를 지니는 표면에 의해 형성된 면에 항상 직각이다.
- [0009] 세포 이동 자연현상을 전용하기 위한 이들 방법들도 또한 체내에 응용할 수 있다.
- [0010] US 2009/0093879는 표면에 마이크로미터 또는 나노미터의 3차원 패턴들을 갖는 임플란트를 제안한다. 이들 패턴은 살아있는 것에 배치될 경우 임플란트의 표면에 미생물 또는 섬유아세포의 접착을 제어하고 이에 따라 상처 치료를 향상시키게 한다. US 2009/0093879는 표면 마이크로구조 또는 나노구조들이 치료 과정을 시작하는 세포를 가이드해 임플란트의 표면에 세포들이 질서 정연하게 구성되게 할 수 있는 것을 제안한다.
- [0011] 그러나, 주어진 방향으로 세포 이동의 제어는 상처표면에 지향된 세포의 이동 또는 조직공학에서 인공기관의 생성과 같이 임플란트 주위로 강제적 세포 구성을 포함하지 않는 의료적 적용을 또한 가질 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 따라서, 장치의 효과가 고려되는 세포를 이동시키는 타입에 의존하지 않고 간단히 이식되며, 조직을 최소로 침입하며 시간에 지나도 강건히 유지되는 선택된 방향으로 세포 이동을 가이드하기 위한 신규한 장치가 필요하다.
- [0013] 세포 이동을 가이드하는 것은 본 출원의 측면에서 세포들이 임의의 다른 방향으로 보다는 한 방향으로 이동하도록 조장되는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 다시 말하면, 이동을 가이드하는 것은 고려되는 방향으로 이동 대칭을 깨뜨린다. 세포 이동을 "가이드하는 것"은 세포 이동을 "배향하는 것(orienting)"과 다르다. 세포 이동을 방위 정하는 것은 세포들이 이들 방향들 중 하나가 다른 방향보다 선호되지 않고 2개의 반대방향으로 우선적으로 이동하는 경우이다.

과제의 해결 수단

- [0014] 이를 위해, 본 발명은 세포들에 제공된 지지면, 및 상기 지지면을 향해 배치되고 세포들이 지지면과 텍스처면 사이에 가두어지도록 상기 지지면에 배치된 세포들과 접촉하는 텍스처면을 갖는 기질을 포함하고, 상기 텍스처면은 반복축을 따라 반복 패턴을 나타내는 이방성 3차원 구조를 가지며, 상기 반복 패턴은 반복축을 따라 서로 인접한 연속 가이드 공간들을 갖고, 각각의 상기 가이드 공간들은 세포들 중 한 세포의 적어도 일부를 수용하고 이방성 방향으로 세포들의 이동을 가이드하도록 한 이방성 방향으로 배향될 수 있는 세포 이동 가이드 장치를 제안한다.
- [0015] 따라서, 본 발명에 따른 가이드 장치는 가두어진 세포들이 수용되고 사용된 세포 타입에 무관하게 이들이 바람

직한 방향으로 움직이는 특정 구조에 의해 세포 이동의 제어를 제공할 수 있다. 가이드 장치는 지지면에 대한 텍스처면의 부착에 의지하기 때문에 최소로 간섭한다. 마지막으로, 가이드 장치는 몰딩에 의해 대량생산 동안 실행될 수 있는 표면을 간단히 텍스처함으로써 더 간단하게 얻어질 수 있다.

- [0016] 더욱이, 세포들을 정렬하게 강요하는 채널 또는 마이크로채널을 기술한 종래기술의 참조문헌들과는 달리, 본 발명은 이방성 방향으로 세포들을 가이드하므로, 주어진 면에 따라 조직 구성에 맞는 면에 네트워크를 형성한다.
- [0017] 본 발명에 따른 가이드 장치는 피부과학, 임플란트 또는 조직공학 분야에 적용된다.
- [0018] "이방성 구조" 또는 "이방성 기하학적 형태를 갖는 구조"라는 용어는, 본 출원의 목적으로, 기하학적 형태가 주어진 축을 따라 정의된 이방성 방향을 갖는 구조를 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명과 관련해, 이방성 구조의 이방성 방향은 특히 세포 이동의 바람직한 방향이다.
- [0019] 텍스처면은 기저면을 포함할 수 있고 이방성 3차원 고조는 복수의 가이드면 쌍들을 포함할 수 있으며, 상기 가이드면 쌍은 반복축을 따라 서로 인접해 있으며 반복 패턴을 정의하고, 각 쌍은 서로를 향해 기저면으로부터 뻗어 있고 사이에 가이드 공간들 중 하나를 정의하는 제 1 및 제 2 가이드면을 포함한다.
- [0020] 특히, 이방성 3차원 구조는 기저면으로부터 돌출한 복수의 가이드 요소들을 포함할 수 있고, 상기 가이드 요소들은 반복축을 따라 서로 인접해 있고 제 1 가이드면들 중 하나와 제 2 가이드면들 중 하나를 지니며, 상기 가이드 요소들 중 한 가이드 요소의 제 1 가이드면은 인접한 가이드 요소의 제 2 가이드면을 향해 있다.
- [0021] 일실시예에서, 각 쌍의 제 1 및 제 2 가이드면은 이방성 방향이 반복축을 따라 뻗어 있도록 형성된다. 각각의 가이드면 쌍에서, 제 1 가이드면은 제 2 가이드면의 반대 방향으로 세포의 이동을 차단하도록 형성될 수 있고, 제 2 가이드면은 제 1 가이드면의 반대 방향으로 세포의 이동을 허용하도록 형성될 수 있어, 이방성 방향의 배향은 제 1 가이드면에서 제 2 가이드면을 향하게 된다. 이를 달성하기 위해, 제 1 가이드면은 반복축에 직각일 수 있고, 제 2 가이드면은 반복축을 따라 제 1 가이드면으로부터 확장될 수 있다.
- [0022] 특히, 제 1 변형으로, 제 2 가이드면은 기저면에 직각일 수 있고 제 1 가이드면을 향해 지향된 오목한 형태를 가질 수 있다. 예컨대, 이방성 3차원 구조는 반복축을 따라 인접한 복수의 삼각형 돌출부 행들을 포함할 수 있고, 상기 행들 각각은 반복축에 직각인 횡축을 따라 정렬된 적어도 2개의 돌출부들을 포함하며, 가이드 공간들 각각은 삼각형 돌출부 행들 중 한 행의 제 1 가이드면에 형성된 밑면과 삼각형 돌출부들의 인접한 행의 제 2 가이드면에 형성된 꼭지점을 갖는 실질적으로 삼각형 공동(cavity)을 포함한다.
- [0023] 제 2 변형으로, 제 1 가이드면은 반복축에 직각일 수 있고, 제 2 가이드면은 기저면에 직각인 면에 대해 경사질 수 있다.
- [0024] 또 다른 실시예에서, 각 쌍의 제 1 및 제 2 가이드면은 이방성 방향이 반복축에 직각인 횡축을 따라 뻗어 있도록 형성된다. 각각의 가이드면 쌍에서, 제 1 및 제 2 가이드면은 반복축의 일방향 또는 다른 방향으로 세포 이동을 차단하도록 형성될 수 있다. 특히, 이방성 3차원 구조는 반복축을 따라 인접한 복수의 신장된 돌출부들을 포함할 수 있고, 상기 신장된 돌출부들 각각은 횡축을 따라 뻗어 있으며, 각 가이드 공간은 신장된 돌출부들 중 한 돌출부의 제 1 가이드면과 인접한 신장된 돌출부의 제 2 가이드면 사이에 그루브를 포함한다.
- [0025] 더욱이, 가이드 공간은 제 1 가이드면 및 제 2 가이드면 사이에서 측정할 때 최대 치수가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이며, 특히 세포의 크기, 가령 5 μm 내지 60 μm , 바람직하게는 15 μm 내지 30 μm 에 실질적으로 일치할 수 있다. 가이드 공간은 또한 깊이가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이며, 특히 세포의 크기, 가령 6 μm 미만일 수 있다.
- [0026] 기질은 비접착식일 수 있다. 이 경우, 비접착식 기질은 플루오로폴리머와 같은 비접착식 재료 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자들의 그래프팅과 같은 화학적 처리에 의해 비접착식으로 된 재료로 구성된다. 따라서, 세포들이 부착될 수 없는 면을 의미하는 텍스처 비접착면이 세포에 손상 위험 없이 제거될 수 있다.
- [0027] 변형으로, 기질은 접착식일 수 있다.
- [0028] 또한, 세포가 이동는 지지면은 세포배양면(가령 젤), 유리 슬라이드, 미소유체 채널의 내부와 같은 인공면이거나 살아 있는 조직의 면 또는 상처면과 같이 상기 세포들의 자연환경 면일 수 있다.
- [0029] 지지면 및 텍스처면은 0 μm 내지 10 μm , 바람직하게는 3 μm 내지 6 μm 의 거리만큼 이격될 수 있다.
- [0030] 지지면 및 텍스처면 가운데 선택된 면들 중 적어도 하나는 지지면 및 텍스처면 사이 거리를 제어하기 위한 적어

도 하나의 돌출부를 포함할 수 있다. 특히, 추가 돌출부는 직경이 100 μ m 내지 500 μ m이고 높이가 10 μ m 미만, 바람직하게는 3 μ m 내지 6 μ m의 원주 형태일 수 있다.

[0031] 특정 적용에 따라, 가이드 장치는 드레싱, 임플란트, 인공기관, 인공조직용 지지체, 미소유체 채널, 통합된 채널들을 갖는 랩온어칩(lab-on-a-chip) 형태로 제공될 수 있고, 상기 가이드 장치는 바람직하게는 드레싱이다.

[0032] 또 다른 태양으로, 본 발명은 상술한 바와 같은 가이드 장치를 이용한 세포 이동 가이드 방법으로서, 상기 가이드 방법은 세포들이 지지면 및 텍스처면 사이에 가두어지도록 기질의 텍스처면과 접촉한 지지면에 배치될 세포들을 가져오는 단계를 포함하고, 세포들은 이방성 방향으로 움직이는 세포 이동 가이드 방법을 제안한다.

발명의 효과

[0033] 본 발명의 내용에 포함됨.

도면의 간단한 설명

[0034] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 첨부도면을 참조로 설명된 하기의 비제한적인 예로써 주어진 본 발명의 특정 실시예들의 설명으로부터 명백해진다.

도 1은 반복축을 따라 인접하고 반복축의 한 방향으로 지지면이 지니고 있는 세포를 이동하게 가이드하도록 형성된 연속 삼각형 가이드 공동들을 정의하는 복수의 삼각형 돌출부 행들이 있는 텍스처면을 갖는 세포 이동 가이드 장치의 기질의 제 1 실시예의 사시도이다.

도 2는 텍스처면이 가이드 장치에 있는 지지면을 향해 배열되어 있는 도 1의 기질의 정면도로서, 지지면과 기질의 텍스처면 사이에 세포의 이동을 나타내고 있다.

도 3은 세포 이동 방향을 따라 도 2에서 III으로 표시된 세부내용의 사시도이다.

도 4a는 삼각형 돌출부들 아래에 가두어진 세포의 위상차 이미지이고, 도 4b는 세포 이동 방향으로 유도된 바이어스를 나타낸 히스토그램이다.

도 5는 반복축을 따라 인접하고 반복축의 방향들 중 한 방향으로 지지면이 지니고 있는 세포를 이동하게 가이드하는 일련의 가이드 그루브들을 정의하는 복수의 신장된 돌출부들이 있는 텍스처면을 갖는 도 1의 제 1 실시예의 변형에 따른 기질을 포함한 가이드 장치의 횡단면도이다.

도 6은 반복축을 따라 인접하고 반복축의 방향들 중 한 방향으로 지지면이 지니고 있는 세포를 이동하게 가이드하는 일련의 가이드 그루브들을 정의하는 복수의 신장된 돌출부들이 있는 텍스처면을 갖는 세포 이동 가이드 장치의 기질의 제 2 실시예의 사시도이다.

도 7은 텍스처면이 가이드 장치에서 지지면을 향하는 도 1의 기질의 정면도로서, 지지면과 기질의 텍스처면 사이에 세포의 이동을 나타내고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 도면에서, 동일한 참조부호는 동일하거나 유사한 요소를 나타내도록 사용된다.

[0036] 도면은 세포(3)에 제공된 지지면(2) 및 축을 따라 2개의 바람직한 축 방향 중 한 방향으로 세포의 이동을 가이드하기에 적합한 기질(5)을 포함한 세포 이동 가이드 장치(1)를 도시하고 있다.

[0037] 바람직한 실시예에 따르면, 기질(5)은 접착성이 없으며, 이는 하기의 설명으로부터 명백해지는 바와 같이 세포에 손상을 주지 않으면서 지지면(2)으로부터 기질(5)을 제거하게 하기 위해 세포들이 기질(5)에 부착되지 않는 것을 의미한다. 이런 비접착식 기질(5)을 또한 오염방지 기질이라 한다.

[0038] 기질(5)의 비접착 특성은 낮은 단백질 흡수능력과 낮은 세포접착능력을 갖는 기질(5)에 해당하며, 일반적으로 염증성 반응을 제한한다.

[0039] 비접착식 기질(5)에 적합한 비접착제는 플루오로폴리머(가령 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE))의 경우와 같이 초소수성 또는 폴리아크릴아미드(PAM) 또는 폴리에틸렌 글리콜 디아클릴레이트(PEGDA)와 같은 젤일 수 있다.

[0040] 대안으로, 비접착식 기질(5)은 화학적 처리에 의해 비접착식으로 된 재료로 구성될 수 있다.

[0041] 기질(5)을 비접착식으로 만들기 위한 화학적 처리는 그래프트된 폴리리신-PEG(PLL-PEG)의 경우에서와 같이 기질

(5)에 정전기 상호작용을 통해 지속적인 흡수능력을 부여하기 위해 가령 젤, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들면 산화물에 실란화되거나 금속에 티올화되거나 고분자전해질과 결합된 PEG의 단분자를 기질에 그래프팅하는 단계를 포함한다.

- [0042] 바람직하기로, 비접착제는 플루오로폴리머 또는 분자들, 가령, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자들의 그래프팅과 같은 화학적 처리에 의해 비접착식으로 된 재료이다.
- [0043] 그러나, 기질(5)은 가이드 장치(1)가 사용되는 특별한 적용에 따라 접착식일 수 있다.
- [0044] 접착식 기질(5)에 적합한 접착제는 가능하게는 세포 접착 촉진제로 처리되고 다음의 것들 중에서 선택된 친수성 또는 소수성일 수 있다:
- [0045] - 생체적합성 플라스틱: 가령, 세포배양에 통상적으로 사용되는 폴리스틸렌(PS), 랩온어칩(labs-on-a-chip)에 사용되는 폴리디메틸실록산(PDMS), 드레싱의 제조에 사용되는 스티렌-에틸렌/부틸렌-스티렌(SEBS)와 같은 블록 코폴리머의 젤, 또는 생분해성이며 임플란트에 또는 인공 조직을 위한 지지로서 사용될 수 있는 락틱 및 글리콜릭 폴리산(PLGA, PLA: 친수성); 이들 플라스틱들 중 일부는 친수성을 높이고 세포 접착을 촉진시키기 위해 이점적으로 산소 플라즈마 활성화될 수 있다.
- [0046] - 금속 산화물 또는 금속 질화물, 가령 유리(SiO_2), 실리콘 니트라이드(Si_3N_4), 티타늄 디옥사이드(TiO_2) 등과 같은 일반적으로 친수성인 세라믹; 이들 재료들은 세포 배양, 랩온어칩 또는 임플란트에 사용된다; 이들 재료들은 친수성을 높이고 세포 접착을 촉진시키기 위해 이점적으로 산소 플라즈마에 의해 활성화될 수 있다.
- [0047] - 금, 백금, 팔라듐, 또는 임플란트에 사용되는 크롬 또는 티타늄과 같이 산화면 또는 질화면이 안정적인 금속과 같은 불활성 금속; 이점적으로 상기 금속은 이들의 세포 접착 능력을 증감시키기 위해 티올 군(群) 분자로 처리될 수 있다.
- [0048] 또한 지지재료를 화학적으로 처리함으로써 세포 접착을 촉진시킬 수 있다. 하기의 재료를 사용할 수 있다:
- [0049] - 정전기 상호작용을 통해 (자연적으로, 가령, 산화물 또는 인공적으로 표면의 산소 플라즈마 활성화에 의해) 산화면에 강하게 흡착하는 하전된 폴리머(고분자전해질): 예로 폴리-L-리신(PLL) 또는 폴리오리니틴(PORN); 또는
- [0050] - 세포 접착 프로틴(인테그린) 또는 세포의 매트릭스 프로틴(프브린, 라미닌, 콜라겐) 또는 RGD 패턴(아르기닌-글리신-아스파틱산)과 같이 이들 프로틴을 모방한 펩티드.
- [0051] 본 발명의 범위 내에서, 세포 이동을 최적화하기 위해 기질(5)에 세포 접착을 또한 조정할 수 있다. 기질(5)에 대한 세포 접착 수준은 접착성 분자 및 비접착성 분자의 비율적도 혼합으로 기질을 처리함으로써 조정될 수 있다. 가령, pLL-PEG 및 pLL-PEG-RGD의 혼합물 또는 pLL-PEG의 혼합물이 이용될 수 있다.
- [0052] 기질(5)은 기저면(7)과 도 1에서 볼 수 있고 도 2 및 도 3에서 기저면(7)에 가상의 선들로 도시된 3차원 이방성 구조(8)를 갖는 텍스처면(6)을 나타낸다. 이방성 3차원 구조(8)는 기저면(7)에 직각인 수직축(Z)을 따라 기저면(7)으로부터 돌출한 복수의 가이드 요소들을 구비한다. 가이드 요소들은 수직축(Z)에 직각인 반복축(X)을 따라 서로 인접해 있도록 기저면(7)에 배열되어 있다. 도면에서, 기질(5)은 상기 기질(5)의 요소들의 배향 및 상대 위치를 명확히 하기 위해 해당하는 축들의 설명과 함께 평평한 것으로 나타나 있다. 특히 가이드 장치(1)의 적용에 대해 상기로부터 명백하고 하기의 설명으로부터 명백해지는 바와 같이, 기질(5)은 변형될 수 있고 도시된 평평한 구성과는 다른 임의의 구성을 가질 수 있다.
- [0053] 도 1-3에 도시된 제 1 실시예에서, 각 가이드 요소는 한 행의 삼각형 돌출부들(10) 형태이다. 각 행(10)은 반복축(X) 및 수직축(Z)에 직각인 횡축(Y)을 따라 정렬된 5개의 돌출부들(11)을 포함한다. 다른 실시예에서, 각 행(10)은 2, 3, 4, 또는 5개 이상의 삼각형 돌출부들(11)을 포함할 수 있다.
- [0054] 각 삼각형 돌출부들(11)은 밀변(12) 및 꼭지점(13)이 있다. 각 행(10)에서, 밀변(12)은 기저면(7) 및 반복축(X)에 직각인 제 1 가이드면(14)을 이루고, 꼭지점(13)은 기저면(7)에 직각이며 일렬의 톱니를 이루도록 연속 오목부들을 나타내는 제 2 가이드면(16)을 이룬다.
- [0055] 삼각형 돌출부(10) 행들 중 한 행의 제 1 가이드면(14)은 인접한 삼각형 돌출부(10) 행의 제 2 가이드면(16)을 향한다. 더욱이, 2개의 인접한 행들(10)의 삼각형 돌출부들(10)은 정렬된 밀변(12) 및 꼭지점(13)을 갖는다. 따라서, 삼각형 돌출부(10) 행들은 반복축(X)을 따라 인접한 복수의 가이드면 쌍들을 형성하고 이 반복축(X)을 따

라 반복 패턴을 정의한다.

- [0056] 가이드면 쌍들 각각은 사이에 가이드 공간을 정의하는 제 1 가이드면(14) 및 상기 제 1 가이드면을 향한 제 2 가이드면(16) 중 하나를 포함한다. 제 1 실시예에서, 가이드는 삼각형 돌출부(10) 행들 중 한 행의 제 1 가이드면(14)에 형성된 밀면(17)과 인접한 삼각형 돌출부(10) 행의 제 2 가이드면(16)에 형성된 꼭지점(18)으로 각각 복수의 실질적 삼각형 공동들(15)을 포함한다. 특히, 각 공동(15)에 대해, 밀면(17)은 행들(10) 중 한 행의 2개의 삼각형 돌출부들(11)의 밀면(12)의 일부분들에 의해 이루어지고 꼭지점(18)은 인접한 행(10)의 2개의 삼각형 돌출부들(11)의 서로를 향해 수렴하는 2개의 측면들에 의해 이루어진다. 따라서, 반복 패턴들이 반복축(X)을 따라 일련의 공동들(15)을 나타낸다.
- [0057] 각 공동(15)은 세포들(3) 중 한 세포의 적어도 일부분을 수용하도록 형성된다. 공동(15)은 제 1 가이드면(14) 및 제 2 가이드면(16) 사이에서 측정할 때 최대 치수가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이다. 이점적으로, 공동(15)의 최대 치수는 실질적으로 세포(3)의 크기와 일치하며, 가령 5 μm 내지 60 μm 사이, 바람직하게는 15 μm 내지 30 μm 사이이다. 더욱이, 공동(15)은 기저면(7)에 직각으로 측정된 깊이가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이다. 이점적으로, 공동(15)의 깊이는 세포(3) 크기 미만으로, 가령, 20 μm 미만, 또는 심지어 6 μm 미만이다. 예컨대, 각 공동(15)은 깊이가 2 μm 이고 측면(B)이 32 μm 로 측정되고 제 1 가이드면(14) 및 제 2 가이드면(16) 간의 최대 거리가 27.71 μm 인 등변 삼각형 형태이다.
- [0058] 도시된 실시예에서, 삼각형 돌출부들(11)은 동일한 행(10) 내에서 그리고 2개의 인접한 행들(10) 사이에 서로 닿는 것으로 나타나 있다. 그러나, 삼각형 돌출부들(11) 사이의 갭들은 공동(15)의 크기를 조정하기 위해 제공될 수 있다. 또한, 각 행(10)은 단 하나의 공동(15)만을 포함할 수 있으나, 각 행(10)은 복수의 공동들(15)로 표현되었다.
- [0059] 이런 3차원 구조는 가령 포토리소그래피에 의해, 선택적으로는 에칭 단계 또는 임의의 미세가공방법이 후속함으로써 달성될 수 있다.
- [0060] 도 2 및 도 3에 대해 상술한 기질(5)을 이용한 세포 이동 가이드 방법을 설명한다.
- [0061] 기질(5)의 텍스처면(6)은 지지면(2)을 향해 배치되고 지지면(2)에 배열된 세포들(3)과 접촉해 있어 세포들(3)이 지지면(2)과 텍스처면(6) 사이에 가두어 진다. 세포(3)의 가둠은 특히 세포(3)가 수송되는 기질(5)이 비접착적인 경우 세포의 가이드를 더 강화시킨다.
- [0062] 지지면(2)과 텍스처면(6)은 0 μm 내지 10 μm , 바람직하게는 3 μm 내지 6 μm 거리만큼 이격되어 있어, 가둠 후 세포(3)의 두께는 이동을 가능하게 하기 위해 적어도 3 μm 내지 6 μm 가 된다. 기질(5)의 기저면(7)은 지지면(2)으로부터 거리(D), 가령 5 μm 에 배치되어 있고, 삼각형 돌출부들(11)은 기저면(7)과 지지면(2) 간의 거리(D)보다 더 작은 지지면으로부터 거리(d), 가령 3 μm 에 배치된다.
- [0063] 세포들(3)이 놓인 지지면(2)은 세포배양면(가령 젤), 유리 슬라이드, 미소유체 채널의 내부와 같은 인공면이거나, 살아 있는 조직의 면 또는 상처 면과 같이 상기 세포들의 자연환경 면일 수 있다.
- [0064] 세포들이 지지면(2)을 받치고 약 20kPa보다 더 큰 강도를 갖는 지지체에 수송될 경우, 본 발명과 관련해, 지지면(2)과 텍스처면(6) 중에서 선택된 면들 중 적어도 하나는 지지면(2)과 텍스처면(6) 사이 거리를 제어하고 이에 따라 세포(3)에 손상을 방지하기 위해 미도시된 적어도 하나의 추가 돌출부를 포함하는 것이 바람직하다. 이들 돌출부들의 높이는 돌출부들이 배열된 표면으로부터 측정된다. 추가 돌출부는 직경이 100 μm 내지 500 μm 이고, 높이가 10 μm 미만, 바람직하게는 3 μm 내지 6 μm 인 하나 이상의 기둥 형태일 수 있으며, 여하튼 높이는 가둠 후 세포(3)의 두께가 적어도 3 μm 내지 6 μm 에 있게 된다.
- [0065] 반대로, 세포가 지지면(2)을 받치고 약 20kPa 미만, 특히 100Pa 내지 20kPa, 바람직하게는 특히 500Pa 내지 10kPa의 강도를 갖는 것을 의미하는 "소프트" 지지체에 수송될 경우, 지지면(2)은 충분히 "소프트"해서 기질에 의해 세포(3)가 뭉개지는 것이 방지되기 때문에 반드시 추가 보호물을 가질 필요가 없다: 세포(3)는 지지면(2)을 변형시킴으로써 세포의 가둠 공간을 정의한다. 이들 "소프트" 지지체는 낮은 강도의 젤 또는 세포층이다. 사용된 젤은 폴리아크릴아미드(PAM) 또는 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트(PEGDA)과 같은 인공적 기원의 젤 또는 콜라겐, 매트리지젤 또는 히알루론산(HA)과 같은 자연적으로 발생한 젤일 수 있다. 이들 젤의 강도는 젤들의 조성 및 가교 조건을 통해 조정될 수 있다.
- [0066] 제 2 가이드면(16)이 반복축(X)을 따라 제 1 가이드면(14)으로부터 확장되는 각 공동(15)은 상기 반복축(X)에 나란하고 방향적으로 제 1 가이드면(14)으로부터 제 2 가이드면(16)을 향해 이어지는 이방성 방향(A1)을 따라

지향된다.

- [0067] 각 공동(15)에서, 제 1 가이드면(14)은 제 2 가이드면(16)의 반대 방향으로 세포(3)의 이동을 막도록 형성되고 제 2 가이드면(16)은 제 1 가이드면(14)의 반대 방향으로 세포(3)의 이동을 허용하도록 형성된다.
- [0068] 공동(15)은 그런 후 밀변(17)에서 공동(15)의 꼭지점(18)까지 반복축(X) 방향을 따르는 이방성 방향(A1)으로 지지면(2)이 지니고 있는 세포(3)를 이동하게 가이드할 수 있다.
- [0069] 도 4a는 삼각형 돌출부들(11) 아래에 갠힌 세포들의 위상차 이미지이다. 도 4a에서 밝은 삼각형은 공동(15)을 나타내고, 삼각형 돌출부들(11)은 어두운 삼각형으로 표시되어 있다. 도 4b는 24시간 이동 후에 상술한 구조 아래에서 가두어진 167개 세포들의 이동 방향에 유도된 바이어스를 도시한 히스토그램이다. 도 4a 및 도 4b에서, 화살표는 삼각형 공동들(15)의 포인트 방향을 나타낸다.
- [0070] 히스토그램은 공동들(15)이 지향되는 방향에 따라 바람직한 이동 방향을 나타낸다.
- [0071] 상술된 가이드 방법은 3차원 구조(8) 또는 텍스처가 이방성 방향(A1)으로 언급된 방향으로 바이어스되는 텍스처면(6)을 이용해, 세포(3)가 (여기서, 제 1 가이드면(14)을 향한) 또 다른 방향으로 보다 (여기서, 제 2 가이드면(16)을 향한) 일방향으로 더 쉽게 힘을 가할 수 있거나, (여기서, 제 2 가이드면(16)을 향한) 또 다른 방향으로 보다 (여기서, 제 1 가이드면(14)을 향한) 일방향으로 더 쉽게 힘을 가할 수 있거나, (여기서, 제 1 가이드면(14)을 향한) 또 다른 방향으로 보다 (여기서, 제 2 가이드면(16)을 향한) 일방향으로 더 쉽게 힘을 가할 수 있다. 세포(3) 및 기질(5) 간의 상호작용에서 이런 이방성은 상술한 브라운 래칫(Brownian ratchet)이라고 하는 구조에 모델화된 바람직한 이동방향을 유도한다.
- [0072] 상술한 실시예에서, 이방성 방향(A1)은 제 1 가이드면(14)을 향한 오목한 형태에 의해 정의되고 서로를 향해 수렴하는 2개의 직선 측벽들에 의해 형성된다. 그러나, 제 1 가이드면(14)을 향해 오목한 형태를 형성하고 따라서 제 1 가이드면(14)에서 제 2 가이드면(16)으로 이어지는 반복축(X)에 나란한 이방성 방향(A1)을 정의하도록 다른 형태들도 가이드 공간에 제공될 수 있다. 예컨대, 특히 서로를 향해 수렴하는 2개 곡선 측벽 또는 단일 곡선 측벽에 의해 형성된 오목한 형태는 denk 수 있다.
- [0073] 본 발명은 제 1 가이드면(14)에서 제 2 가이드면(16)을 향하는 반복축(X)에 나란한 이방성 방향(A1)을 지향하도록 오목한 형태를 만드는데 국한되지 않는다.
- [0074] 예컨대, 도 5에 도시된 변형으로, 가이드 요소들은 반복축(X)에 직각인 횡축(Y)을 따라 각각 뻗어 있는 신장된 돌출부들(20)로서 구현된다. 각 신장된 돌출부(20)는 반복축(X)에 직각인 제 1 가이드면(24)과 기저면(7)에 직각인 면에 대해 경사진 제 2 가이드면(26)을 지닌다.
- [0075] 이 변형으로, 단지 기질(5)의 텍스처면(6')만 상술한 텍스처면과 다르다. 따라서, 기질(5) 및 다른 유사한 요소들에 대한 상세한 설명은 반복하지 않을 것이며 더 상세한 내용이 이미 제공된 설명을 참조할 수 있다.
- [0076] 상술한 바와 같이, 신장된 돌출부들(20) 중 한 돌출부의 제 1 가이드면(24)은 인접한 신장된 돌출부(20)의 제 2 가이드면(26)을 향해 배치된다. 따라서 신장된 돌출부(20)는 반복축(X)을 따라 인접한 복수의 가이드면 쌍들을 형성하고 이 반복축(X)을 따라 반복 패턴을 정의한다.
- [0077] 가이드면 쌍들 각각은 사이에 가이드 공간을 정의하는 제 1 가이드면(24)과 상기 제 1 가이드면을 향한 제 2 가이드면(26) 중 하나를 포함한다.
- [0078] 제 1 실시예의 변형으로, 가이드 공간은 횡축(Y)을 따라 뻗어 있는 그루브(25)를 포함한다. 반복 패턴은 반복축(X)을 따라 연속 그루브들(25)을 갖는다. 각 그루브(25)는 세포들(3) 중 한 세포의 적어도 일부를 수용하도록 형성된다. 그루브(25)는 제 1 가이드면(24) 및 제 2 가이드면(26) 사이 상기 그루브(25)의 하단에서 측정할 때 최대 치수가 200 μ m 미만, 바람직하게는 100 μ m 미만이다. 이점적으로, 그루브(25)의 최대 치수는 실질적으로 세포(3)의 크기와 일치하며, 가령, 5 μ m 내지 60 μ m, 바람직하게는 15 μ m 내지 30 μ m이다. 그루브(25)는 기저면(7)에 직각으로 측정할 때 깊이가 200 μ m 미만, 바람직하게는 100 μ m 미만이다. 이점적으로, 그루브(25)의 깊이는 세포(3) 크기 미만, 가령, 20 μ m 미만, 또는 심지어 6 μ m 미만이다.
- [0079] 이런 3차원 구조는 가령 포토리소그래피에 의해, 선택적으로는 경사진 면을 얻기 위해 RIE, ICP, 또는 DRIE와 같은 이방성 에칭 단계 또는 그레이톤 리소그래피가 후속함으로써 달성될 수 있다.
- [0080] 도 5에 도시된 바와 같이, 각 그루브(25)는 반복축(X)을 따라 제 1 가이드면(24)으로부터 발산하는 제 2 가이드면(26)이 있고, 제 1 가이드면(24)으로부터 제 2 가이드면(26)을 향해 지향한 반복축(X)에 나란한 이방성 방향

(A2)으로 지향된다. 각 그루브(25)에서, 제 1 가이드면(24)은 제 2 가이드면(26)에 반대방향으로 세포(3)의 이동을 막고 제 2 가이드면(26)은 제 1 가이드면(24)에 반대방향으로 세포(3)의 이동을 가능하게 한다. 따라서, 그루브(25)는 반복축(X) 방향으로 그리고 제 1 가이드면(24)으로부터 제 2 가이드면(26)을 향한 것을 의미하는 이방성 방향(A2)으로 지지면(2)에 지닌 세포(3)의 이동을 가이드한다.

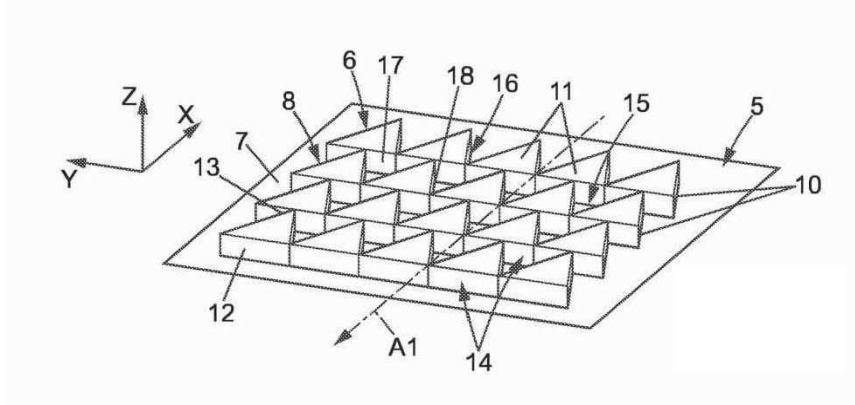
- [0081] 도 6 및 도 7은 횡축(Y)을 따라 세포(3)의 이동을 가이드하는 식으로 반복축(X)에 직각인 횡축(Y)을 따라 뻗어 있는 이방성 방향(A3a, A3b)으로 가이드 공간(35)이 지향되어 있는 본 발명의 제 2 실시예를 도시한 것이다.
- [0082] 이 제 2 실시예에서, 기질(5)의 텍스처면(6")은 상술한 제 1 실시예의 텍스처면과 다르다. 따라서, 기질(5) 및 다른 유사한 요소들에 대한 설명은 반복하지 않을 것이며, 더 상세한 설명에 대해서는 제 1 실시예와 관련하여 이미 제공된 설명을 참조로 할 수 있다.
- [0083] 가이드 요소들은 횡축(Y)을 따라 각각 뻗어 있는 신장된 돌출부들(30)로 실행된다. 각 신장된 돌출부(30)는 반복축(X)에 직각인 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)이 있다.
- [0084] 상술한 바와 같이, 신장된 돌출부들(30) 중 한 돌출부의 제 1 가이드면(34)은 인접한 신장된 돌출부(30)의 제 2 가이드면(36)을 향해 배치된다. 따라서, 신장된 돌출부들(30)은 반복축(X)을 따라 서로 인접한 복수의 가이드면 쌍들을 사이에 형성하고 이 반복축(X)을 따라 반복 패턴을 정의한다.
- [0085] 가이드면 쌍들 각각은 사이에 가이드 공간을 정의하는 제 1 가이드면(34)과 상기 제 1 가이드면을 향한 제 2 가이드면(36) 중 하나를 포함한다.
- [0086] 이 제 2 실시예에서, 가이드 공간은 횡축(Y)을 따라 뻗어 있는 그루브(35)를 포함한다. 그런 후 반복 패턴은 반복축(X)을 따라 연속 그루브들(35)을 갖는다. 그루브들(35) 각각은 세포들(3) 중 하나의 적어도 일부분을 수용하도록 형성된다. 그루브(35)는 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36) 사이에서 측정할 때 최대 치수가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이다. 이점적으로, 그루브(35)의 최대 치수는 실질적으로 세포(3)의 크기와 일치하며, 가령, 5 μm 내지 60 μm , 바람직하게는 15 μm 내지 30 μm 이다. 그루브(35)는 기저면(7)에 직각으로 측정할 때 깊이가 200 μm 미만, 바람직하게는 100 μm 미만이다. 이점적으로, 그루브(35)의 깊이는 세포(3) 크기 미만, 가령, 20 μm 미만, 또는 심지어 6 μm 미만이다.
- [0087] 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)이 횡축(Y)을 따라 뻗어 있는 각 그루브(35)는 임의의 적절한 수단, 가령, 상기 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)에 또는 그루브(35)의 하단에 배열된 노치 또는 랫치에 의해 횡축(Y)에 평행한 이방성 방향들(A3a, A3b) 중 한 방향으로 따라 지향될 수 있다. 각 그루브(35)에서, 제 1 가이드면(34) 및 제 2 가이드면(36)은 반복축(X)의 어느 한 방향으로 세포(3)의 이동을 차단한다. 따라서, 그루브(35)는 이방성 방향들(A3a, A3b) 중 한 방향으로 지지면(2)이 지닌 세포(3)를 이동시키게 가이드한다.
- [0088] 본 발명에 따른 가이드장치(1)는 체내 또는 체외 세포 이동을 가이드하는데 있어 많은 응용을 갖는다.
- [0089] 체외 세포 이동을 가이드 하는 것은 완전히 인공적인 배지내 배양에서 세포 이동을 가이드하는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 가령, 세포는 세포배양접시와 같은 인공적인 지지면에 성장될 수 있고, 그런 후 세포를 가두기 위해 텍스처면이 지지면에 달라진다. 또 다른 실시예에서, 텍스처면은 상기 미소유체 채널에서 세포 이동을 가이드하기 위해 미소유체 채널의 면들 중 한 면에 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 장치의 텍스처면은 배양내 세포 이동 및 세포증식의 생물학적 및 물리적 프로세스들에 대한 연구를 위해 또는 세포들의 이동 특징들에 따라 세포를 분리시킴으로써 세포 분류를 위해 이용될 수 있다. 대안으로, 본 발명의 장치는 인공장기(조직공학)를 만들기 위해 텍스처 가이드면이 적어도 부분적으로 덮인 2차원 또는 3차원 기질에 세포를 가이드하는데 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 장치는 세포들을 인공적으로 그리고 화학주화성 행동에 무관하게 가이드하는 것을 필요로 하는 임의의 분야에 적용을 발견할 수 있다.
- [0090] 체내 세포 이동을 가이드하는 것은 살아 있는 존재, 가령 인간내 세포의 증식 및 이동을 가이드하는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 이 경우, 지지면은 세포의 자연적인 생리적 배지로 구성되며, 상기 배지에 텍스처면이 달라진다. 체내 세포 이동을 가이드하는 바람직한 실시예에서, 텍스처면은 상처 위로 세포 분포를 조장하기 위해 상처면에 있는 세포를 가이드하는데 이용될 수 있다. 이때 장치는 상처면에 미세구조를 갖는 드레싱이다. 체내 세포 이동을 가이드하는 또 다른 실시예에서, 텍스처면은 인공기관 주위로 세포 분포를 용이하게 하기 위해 주위에 세포 및 인공기관을 가이드하는데 이용될 수 있다. 체내 세포 이동을 가이드하는 또 다른 실시예에서, 텍스처면은 장기 내에 또는 장기 주위로 세포 이동을 조장하기 위해 살아 있는 존재의 체내에 배치된 내부 드레싱 또는 막을 세포 주위로 가이드하는데 이용될 수 있다.

[0091]

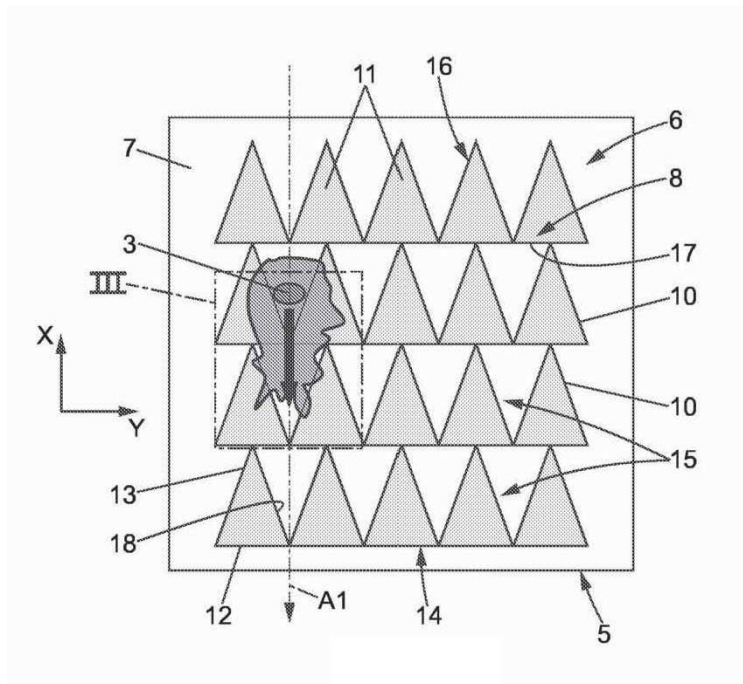
한가지 특별한 적용으로, 가이드 장치는 이점적으로 상처 치료를 촉진하기 위한 드레싱으로서 체내에 사용될 수 있다. 상처 드레싱으로서 특별히 이점적인 적용과는 별개로, 본 발명에 따른 가이드 장치는 임플란트, 인공기관, 인공조직용 지지체, 미소유체 채널, 또는 통합된 채널들을 갖는 랩온어칩으로서 적용된다.

도면

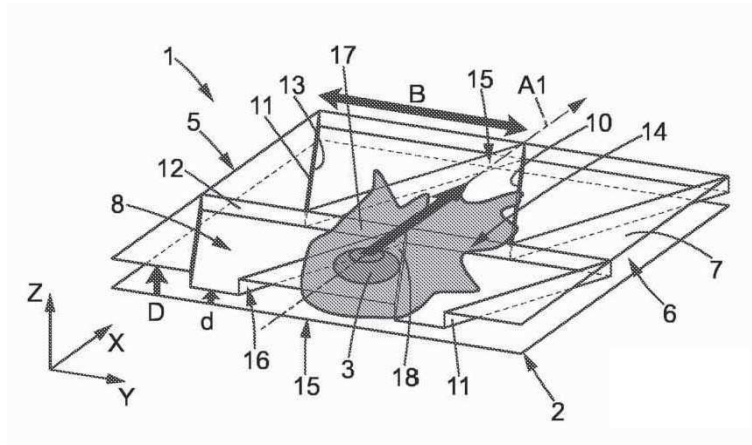
도면1



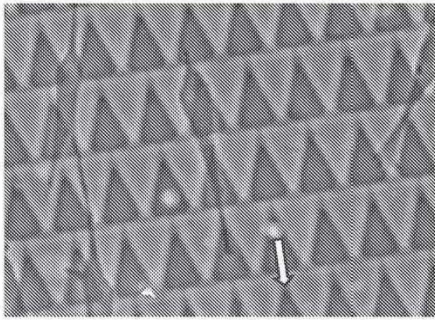
도면2



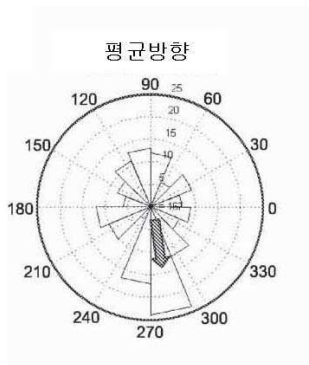
도면3



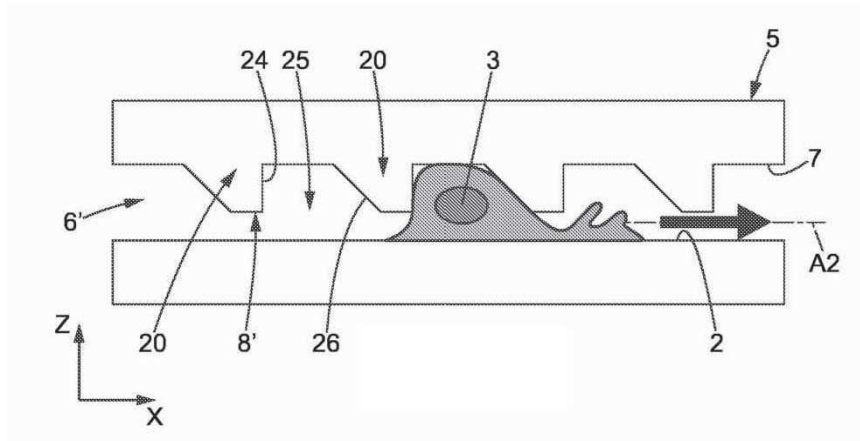
도면4a



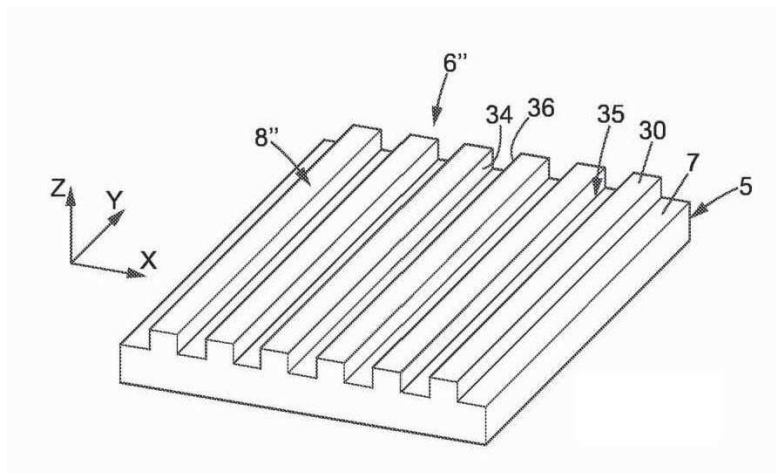
도면4b



도면5



도면6



도면7

