

생명공학과 의학을 위한 마이크로 기술

이상훈

고려대 보건과학대학 생체의공학과

Microtechnology for Biotechnology and Medicine

Sang-Hoon Lee

Dept. of Biomedical Engineering, Collage of Health Science, Korea University

Abstract

Recent a few decades, the microtechnology has been progressed so rapidly and applied in diverse areas. Especially, this technology was focused on the field of biotechnology and medicine because of its size and simple fabrication process. In this paper, the current status of microtechnology is briefly introduced from the aspect of material, process and device and the application of this technology in biotechnology and medicine is also described. The microtechnology will be more broadly applied in future in the biotechnology and medicine area and the biomedical engineer should have continuous interests in this technology.

Key words : microtechnology, softlithography, lab on chip, cell chip

1. 서론

지난 수십 년 동안 과학기술 분야의 중요한 화두가 반도체, 통신, 컴퓨터, 항공우주 산업 등이었다면 21세기의 시작은 생명공학과 의학으로 시작하고 있다. 1996년 7월 영국 로슬린 연구소의 이언 윌머트와 키스 캠벨에 의해 탄생된 복제양 돌리의 탄생을 시작으로 해서 줄기세포, 조직공학 기술을 이용한 인공장기, 인간 게놈 프로젝트 등의 눈부신 과학기술 업적들이 생명공학 및 의학 분야에서 이루어졌다. 최근에는 이와 관련된 기술들의 상품화에 관한 연구들이 활발하게 진행되고 있으며, 21세기에 반도체와 같은 황금알을 낳는 산업으로 발전하고자 하는 꿈에 부풀어 있다. 최근의 생명공학 및 의학 관련 새로운 기술의 발전에 여러 관련 학문들이 기여하고 있으며, 이 중 마이크로 기술은 대표적인 기여 기술 중 하나로 역할을 다하고 있으며 그 이유는 그림 1의 크기 지도 (size map)을 보면 잘 알 수 있다. 과거의 의학이나 생물학이 장기나 조직 혹은 수백만 개 이상의 세포를 대상으로 연구하였다면, 앞으로는 한두 개의 세포나 Bio-molecule 들을 이용한 연구가 주를 이룰 것이다. 이런 작은 단위의 샘플을 대상으로 연구하기 위해서는 기계의 크기가 마이크로 이하가 되어야만 하고, 따라서 앞으로 나노기술 등과 더불어 마이크로 기술은 생명공학 및 의학관련 연

구 및 산업의 발전에 더욱 큰 기여를 할 것으로 예상되고 있다. 본고에서는 마이크로 기술의 생물학적 응용에 관해 이야기 하고자 하며, 최근의 마이크로 기술의 현황에 관한 소개를 우선 할 것이다. 마이크로 기술의 생물학적 응용 분야는 매우 광범위 하여 여기서는 필자가 관심을 가지고 연구하고 있는 분야 및 앞으로 활용가능성이 매우 높은 분야를 중심으로 소개하고자 한다.

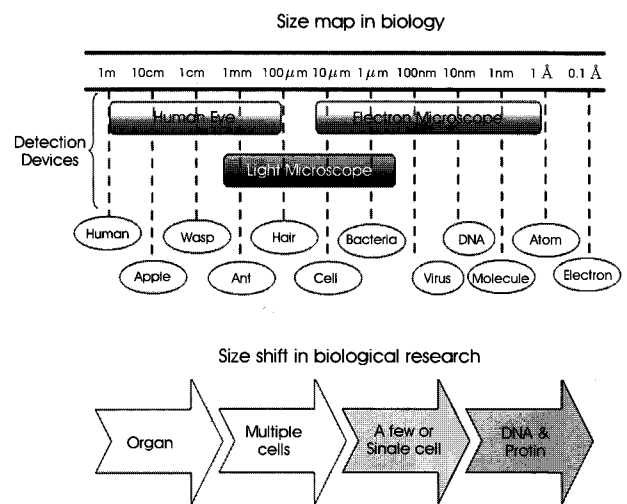


그림 1. 생물 분야에서의 크기 지도
Fig. 1. Size map in biology

본 연구는 한국과학재단(KOSE) 국가 지정 연구실사업(마이크로 칩을 이용한 자연 묘사 생산 연구)과제의 지원으로 수행되었음
Corresponding Author : 이상훈
서울시 성북구 정릉동 산 1번지 고려대학교 보건과학대학 생체의공학과
Tel : 02-940-2881 / Fax : 02-921-6818
E-mail : dbiomed@korea.ac.kr / biomems.korea.ac.kr

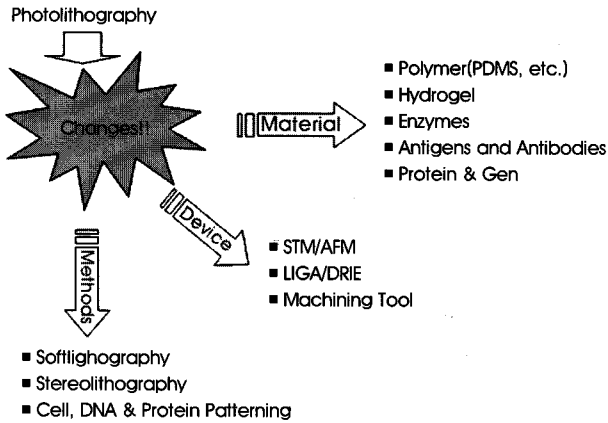


그림 2. Photolithography 이외 시도되고 있는 새로운 기술
 Fig. 2. Current status of diverse microfabrication technology

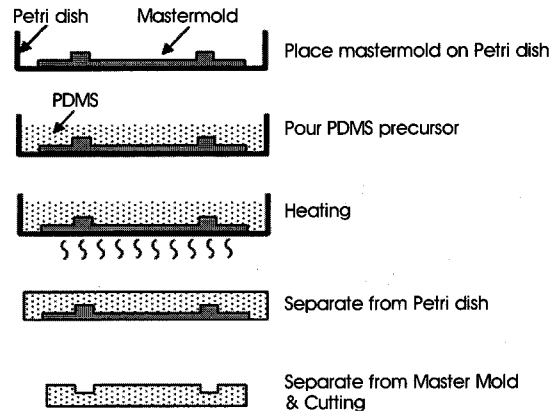


그림 3. Softlithography의 공정도
 Fig. 3. Process of softlithography

II. 마이크로 기술의 현황

마이크로 기술의 시작은 반도체 공정 기술(주로 photolithography 기술)로부터 시작되었다[1,2]. 실리콘 기판 위에 포토레지스터(PR)를 도포(coating) 한 후 팽 및 식각(etching) 기술 등을 이용하면 다양한 크기의 마이크로 구조물을 제작할 수 있다. 이 기술로 인해 반도체의 집적도를 극대화 할 수 있었으며, 마이크로 크기의 정밀 기계장치를 대량으로 제작하는 새로운 기술(흔히 MEMS 기술로 불림)의 개발이 가능하였다. 이러한 반도체 공정 기술이 주로 사용하는 물질들은 실리콘, 유리, 금속 등이 있으며, 이들을 생물 및 의학분야에 활용하기에는 여러 가지 한계가 있다. 우선 재료가 생체와는 다르고, 제작공정이 복잡하고 비용 및 시간이 많이 소요되며 노동 집약적 기술을 요구하고 있어 생물 분야와는 무관한 기술로 생각되어 왔다. 그러나 최근 다양한 재료와 새로운 공정 방법 및 장치들이 개발되면서 여러 가지 마이크로 시스템을 제작할 수 있게 되었다. 특히 최근에는 실리콘이나 유리 이외 재료로 폴리머(PDMS (poly(dimethylsiloxane))), PMMA (poly(methyl methacrylate) 등), 하이드로젤(PEG (poly(ethyl- ene glycol))), HEMA, 4-HBA 등) 등이 사용되고 있으며[3-6], 효소, 세포, 항원항체 및 단백질 등도 생물학적 연구를 위한 마이크로 패턴 제작 재료로 이용되고 있다[7-10].(그림 2) 이러한 다양한 재료들을 사용하여 마이크로 구조물이나 패턴을 기존의 실리콘 공정보다 간단하고 싸게 제조할 수 있는 여러 기술들 개발되었으며 대표적인 것으로 softlithography[11-13], contact printing[14] 및 in-situ polymerization[15] 등이 있다. 특히 softlithography는 ‘Lab on a Chip’ 관련 연구의 급속한 발전을 가능하게 한 매우 중요한 방법이며, 구체적인 공정은 그림 3과 같다. 우선 기존의 반도체 공정을 이용하여 주금형(master mold)를 제작하며, 비교적 높은 구조물 제작에 사용되는 포토레지스터로 SU-8 (MicroChem Corp.)이 많이 사용되고 있다.

주금형을 이용하여 마이크로 구조물을 제작하기 위해서는 주금

형 위에 PDMS precursor (SYLGARD[®] 184 silicone elastomer kit (Dow Corning)) 붓고 열경화 시킨 다음 주금형을 분리하면 마이크로 구조물 패턴을 제작할 수 있다. 패턴과 유리 기판을 산소 혹은 아르곤(Ar) 플라즈마 등을 이용하여 접착하면 최종적인 마이크로 채널을 제작할 수 있다. Contact printing은 PDMS 등을 이용하여 어떤 무늬를 갖는 도장(stamp)을 제작하고, 무늬가 있는 면에 다양한 기능의 단백질을 코팅한 다음 유리 기판 등에 도장 찍듯이 찍으면 단백질 마이크로 패턴을 만들 수 있다. 이를 이용하면 위치에 따른 선택적인 표면 개질이나 선택적 세포 배양 등이 가능하다. In-situ polymerization은 마이크로 채널 속에 광 경화성이 있는 용액을 넣은 다음 채널 외부에서 photomask를 이용하여 자외선을 조사하면 마이크로 채널 내부에 다양한 구조물을 제작할 수 있으며(그림 4) Wisconsin 대학의 D. Beebe 교수가 최초로 제안하였다. 이는 앞으로 다양한 기능을 갖는 마이크로 유체 시스템 제작에 매우 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

III. 마이크로 기술의 생명공학적인 응용

A. 마이크로 contact printing (μ CP) 기술을 이용한 세포 행태 연구

Softlithography 기술을 이용하여 다양한 형상을 갖는 stamp를

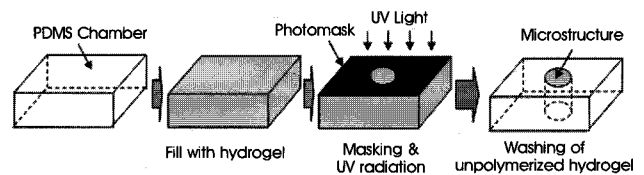


그림 4. In-situ polymerization의 개념도
 (마이크로 채널 안에 마이크로 구조물을 제작)
 Fig. 4. Schematic of In-situ polymerization

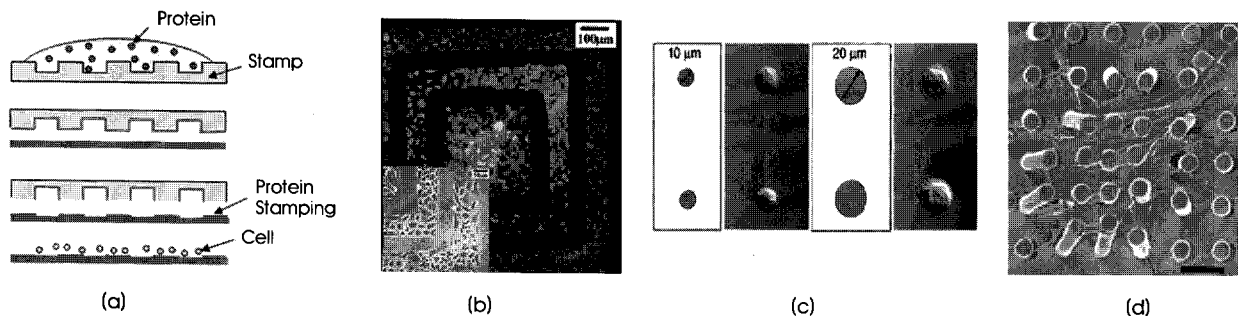


그림 5. (a) μ CP 기술을 활용한 선택적 세포배양에 관한 공정, (b) 선택적 세포 패턴링의 예와 전자 현미경 사진(inset) (참고문헌 16), (c) 세포가 자랄 수 있는 공간의 면적에 대한 세포의 운명을 실험한 예 (참고문헌 17), (d) 탄성을 갖는 마이크로 기둥 위에서 자라고 있는 세포를 보여주고 있으며, 이 실험을 통해 세포막의 기계적 특성을 측정할 수 있다 (참고문헌 18)

Fig. 5. Schematic of cell patterning process by μ CP technology, (b) Example of cell patterning and (inset) SEM image (reference 16), (c) Cell fate according to the cell culture area (reference 17), (d) Cell spreading on the elastic micro-pillar for the measurement of membrane's mechanical property (reference 18)

제작할 수 있으며, 이를 이용한 생물학적 연구가 광범위하게 진행되어 왔다. 그림 5(a)는 μ CP 기술을 활용한 선택적 세포배양에 관한 공정을 보여주고 있다. Stamp 위에 세포가 잘 붙도록 하는 단백질 (fibronectin, laminin 등)을 올린 다음 유리 기판 위에 도장 찍듯이 눌러 찍으면 단백질 패턴이 형성된다. 이 패턴 위에 세포를 키우면 세포는 단백질 위에서만 선택적으로 붙기 때문에 세포는 일정한 패턴 위에서 자라게 할 수 있다. 초기에 주로 하버드 대학의 G. Whiteside 교수와 D. Ingeber 교수 그룹에서 관련 연구들이 집중적으로 이루어졌다. 그림 5(b)는 세포를 일정한 패턴 위에 자라게 할 수 있음을 보여주고 있으며[16], 패턴의 형태에 따라 세포의 성장 및 특성이 달라질 수 있다는 연구들도 진행되었다. 이 기술을 이용하여 세포의 죽음과 패턴의 크기가 중요한 상관관계를 가지고 있음을 보여주는 중요한 연구가 진행되어 1998년 'Science'에 발표되었다[17]. 그림 5(c)와 같이 기판 위에 다양한 크기의 단백질 패턴을 만든 다음 세포를 키우면 크기가 작은 패턴 위에서는 세포가 많이 죽게 되며, 패턴이 커질수록 세포의 생존율이 늘어남을 알게 되었으며, 이후 관련 연구들이 활발하게 진행되면서 세포는 다

양한 자극(예를 들면: 바닥면 (extracellular matrix (ECM))의 크기, 거칠기, 방향 등)에 따라 모두 다르게 반응함을 알게 되었다. 이는 마이크로 기술이 세포생리 및 세포형태에 관한 연구에 지대한 기여를 하였음을 보여주는 중요한 업적 중의 하나이다. 이후 마이크로 기술을 이용한 세포연구가 더욱 활발하게 진행되어 왔으며, 그림 5(d)는 마이크로 기술을 이용하여 세포막의 기계적 특성을 측정하는 연구 결과를 보여주고 있다. 단일세포를 PDMS를 이용하여 제작한 마이크로 기둥 (pillar) 위에 성장시킨다[18]. 세포는 기둥 위에 붙어 성장하게 되며, 세포의 수축력에 의해 그림과 같이 기둥은 굽어진다. 굽어지는 정도를 측정하게 되면 세포의 수축에 의해 발생하는 힘을 측정할 수 있다. 결국 마이크로 기술에 의해 단일세포의 기계적 특성에 관한 연구도 가능함을 보여주는 중요한 예이다.

B. 세포칩

그림 6(a)는 MIT의 K.F. Jensen 교수 등이 'Nature'에 소개한 세포칩(cell chip)의 개념도를 필자가 수정하여 그린 그림이다

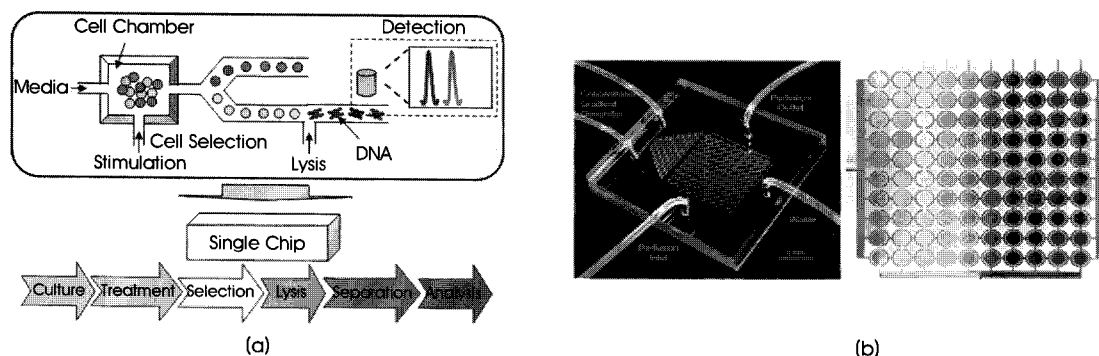


그림 6. (a) 세포배양 및 분석과정에 대한 모식도 및 세포칩의 개념도, (b) 농도 구배 (gradient) 를 갖는 Array형 세포배양 칩 (참고문헌 19)

Fig. 6. Schematic of cell culture and assay, which demonstrates the concept of cell chip, (b) Arrayed cell culture chip with concentration gradient generator (reference 19)

[19]. 실제 세포를 분석하기 위해서는 다양한 생물학적 처리공정이 필요하다. 우선 세포를 배양시키고 여기에 화학 및 기계적 자극을 주고 일정 기간 동안 배양한 다음 트립신(trypsin) 등을 사용하여 세포를 분리한다. 이후 연구 목적에 적합한 세포를 선택한 다음 세포막을 제거(lysis) 한다. 세포 내부 물질을 따로 분리하고, 여기서 연구에 필요한 DNA, RNA 및 단백질 등을 정제한 다음 다양한 측정장비를 이용하여 분자수준에서 분석하는 것이 일반적인 세포 관련 연구의 주된 공정이다. 그러나 이 과정에서 많은 시간, 비용 및 인력이 낭비되며, 실험자의 기술 수준에 실험의 성공 여부가 많이 좌우된다. 만약 마이크로 시스템을 이용하여 전 과정을 단일 칩 위에서 수행 할 수 있다면, 기존의 생물 실험에서 발생하는 많은 문제점들을 극복할 수 있다. 현재 많은 연구자들이 전 공정을 수행할 수 있는 단일 세포칩의 개발에 관한 연구를 활발하게 진행하고 있다.

이 중 다양한 세포를 단일 platform 위에 동시에 수행하는 세포 배양용 마이크로 시스템에 관한 기술이 매우 중요하다. 그림 6(b) UC Berkery의 L. R. Lee교수가 개발한 array형의 세포배양기로서 각 마이크로 세포배양 챔버에 세포를 키움과 동시에 다양한 화학적 자극을 여러 농도 구배(gradient)를 가지고 세포에 줄 수 있도록 제작된 것이다[20]. 이는 세포처리 공정에서 ‘배양’과 ‘처리’를 동시에 해 줄 수 있는 기능을 가지고 있으며, 이 시스템 만으로도 세포처리 공정의 많은 부분을 간소화 할 수 있을 것으로 기대된다. 이 기술은 산업적으로도 매우 중요하다. 신약 개발에 있어 새로운 후보 물질이 합성되면 세포를 이용한 다양한 실험을 수행한다. 만약 이러한 마이크로 시스템을 사용한다면 기존의 방법보다 훨씬 간단하고 빠른 방법으로 실험이 가능하며, 신약 개발 기간과 비용의 절감에 지대한 공헌을 할 것으로 예상되며, 현재 이와 관련된 연구가 활발히 진행되고 있다.

C. 마이크로 분석장치

세포용액으로부터 추출된 단백질이나 RNA 등을 마이크로 기술로 제작된 유체 칩 위에서 생화학적으로 정량적 분석할 수 있는

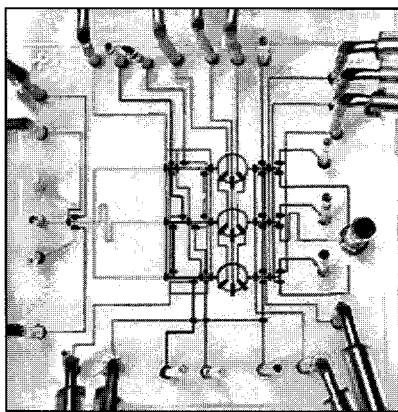


그림 7. DNA의 추출 및 정제 등이 가능한 전기회로를 모방한 마이크로 유체 칩
Fig. 7. Microfluidic chip for the DNA processing (reference 21)

장치들에 관련된 연구가 Stanford 대학의 S.R. Quake 교수를 비롯한 여러 연구기관에서 활발하게 진행되고 있다. 그림 7은 DNA 추출 (extraction)과 정제(purification)를 마이크로 유체시스템 위에서 동시에 할 수 있도록 하는 기능을 가진 칩에 관한 그림이다 [21]. 칩 상에서 필요한 시료를 간단하게 로딩(loading) 할 수 있으며, 여러 가지 필요한 buffer나 reagent를 쉽게 흘릴 수 있는 구조로 되어 있다. 따라서 이러한 칩을 이용할 경우 기존의 여러 단계에 걸친 분석 공정을 간단하게 진행할 수 있으며, 생물학 관련 연구에 있어 효율성을 극대화 할 수 있다. 이 외에도 마이크로 기술을 이용한 PCR(Polymerase Chain Reaction) 장치, DNA 정제를 위한 마이크로 장치 및 바이오 센서용 마이크로 유체시스템 등에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히 최근에는 칩 내에 유량의 정밀한 제어를 위한 마이크로 밸브나 가열장치 등을 내장하여 시료의 처리 및 분석공정 자동화를 극대화 시키는 기술들이 개발되고 있다. 이러한 기술은 특히 병원균이나 질병 등의 진단에 광범위하게 사용될 수 있는 Point-of-Care (POC)용 시스템으로 활용가능성이 매우 높아, 또한 ‘U-Health Care’ 기술에 활용 가능한 이동형 (혹은 가정용) 생화학적 진단장치들의 개발에도 매우 요긴하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

IV. 마이크로 기술의 의학적 응용

A. 마이크로 약물주입장치

약물 주입장치(drug delivery system, DDS)는 최근 장기간 약물 치료를 요하는 환자에게 있어 매우 중요한 수단이다. 특히 최근 대장암 환자의 치료에 있어 장기적 약물 주입에 의한 치료 방법이 FDA 승인을 받을 정도로 약물 주입에 의한 치료는 많은 관심을 끌고 있다. 대표적인 약물 주입 방법으로는 생분해성 마이크로 입자에 약물을 loading 한 다음 주사기를 통하여 질환 부위에 주입하면 약물이 서서히 배출되면서 질병을 치료하는 것이다. 이 방법은 간단하고 비용이 적게 소요된다는 장점이 있지만 약물 주입량의 조절 등이 불가능하고, 마이크로 입자들을 질환 부위에 장기간 머물게 하는데 한계가 있다. 현재는 모터 등을 이용한 전기 기계적 장치가 대부분을 차지하고 있으나, 여전히 시스템이 복잡하고 소형화에 있어 한계가 있다. 따라서 마이크로 기술을 이용한 펌프 및 밸브 관련 기술의 발전은 훨씬 간단하고, 효율적으로 환자의 치료를 가능하게 해줄 약물주입장치의 개발을 가능케 할 것으로 예상된다. 마이크로 기술을 이용한 펌핑시스템 중 대표적인 것으로 압전소자나 공압장치를 이용하여 다이어램을 반복 운동함으로써 유체를 한 방향으로 흘려주는 시스템이 있다[22,23]. 이 시스템들은 나름대로 장기간에 걸쳐 연구 개발되어 왔으며, 현재 여러 분야에 다양하게 사용되고 있으나 약물주입장치로 사용되기에는 한계가 있다. 최근에는 이런 문제를 극복하기 위한 다양한 구동 방식들에 관한 연구들이 진행되고 있다. 그림 8 (a)는 MicroChips사에서 개발 중인 마이크로 약물주입장치의 개념도이며, 실리콘 칩 위에 수백 나노리터 용량의 약을 담을 수 있는 용기를 제작하고, 칩 상에 있는

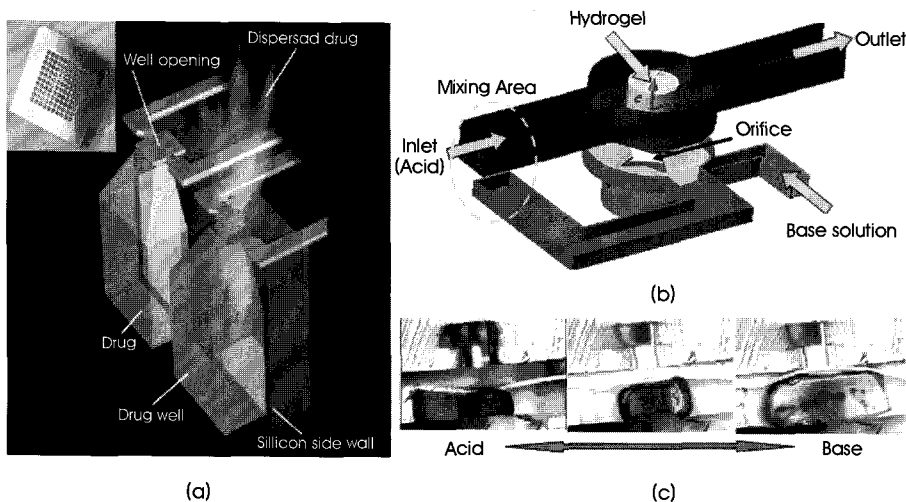


그림 8. 반도체 공정기술을 응용한 마이크로 약물 전달장치로 전기적인 신호에 의해 금속 막이 파괴되면서 약물이 주입되는 구조를 가지고 있음 (inset) Array 형으로 제작된 칩 (참고문헌 24), (b) pH 반응형 마이크로 밸브 장치 (참고문헌 25), (c) pH에 따른 하이드로젤의 모양변화
Fig. 8. (a) Micro drug delivery system and the drug is injected by breaking the membrane with electrical signal (reference 24), (b) pH responsive autonomous microvalve (reference 25), (c) Shape change of hydrogel post according to the pH solution

마이크로 센서가 약물을 주입 할 시기를 인지하면, 전기적인 신호를 가하여 용기 위의 금속 막을 파괴함으로써 약을 주입할 수 있도록 한 장치이다[24]. 개념상으로는 환상적이지만 실제 임상에 적용하기에는 많은 한계를 가지고 있다는 생각이 든다. 그림 8(b)는 필자가 미국 위스콘신 대학과 공동으로 연구를 진행한 약물주입장치의 모식도이다[25]. 펌프중앙에 pH에 반응하는 하이드로젤 기둥(직경 300 μm, 높이: 200 μm)을 in-situ polymerization 기술을 이용하여 만들었다. 이 하이드로젤은 주변의 pH가 산성일 때 수축하고 알칼리성일 때는 팽창하여 출력 단의 용액이 항상 중성을 유지할 수 있도록 하는 자율펌프이다. 원리는 생명체의 분비 기관과 거의 같으며, 하이드로젤이 센서와 액추에이터의 역할을 동시에 하면서 펌프 주변 환경을 항상 중성으로 유지할 수 있도록 한 장치이다. 이러한 원리를 이용하고 만약 혈당에 민감한 하이드로젤을 개발할 수

있다면 생체모방형 혈당 조절장치로 활용 가능할 것으로 생각된다. 그림 8(c)는 하이드로젤의 환경이 산에서 알칼리로 바뀌면서 모양이 변화되는 과정을 보여주는 사진이다. 이러한 마이크로 약물주입장치의 개발에 관한 연구는 상당히 오랜 기간 동안 진행되어 왔으나 아직 임상에 안정적으로 적용 가능한 확실한 기술이 없는 것으로 생각되어지며, 앞으로 연구자들이 도전할 수 있는 매력적인 분야 중의 하나로 생각되어지고 시장도 지속적으로 성장할 것으로 예상된다.

B. 신경-기계 연결 (Brain Machine Interface: BMI) 기술

인간이나 동물의 생각 혹은 의도를 기계를 통하여 읽을 수 있다면 혹은 인간의 의도를 생각만으로 기계를 통해 전달할 수 있다면 어떤 일들이 일어날까? 많은 뇌 과학자들이 오랜 기간 동안 관련

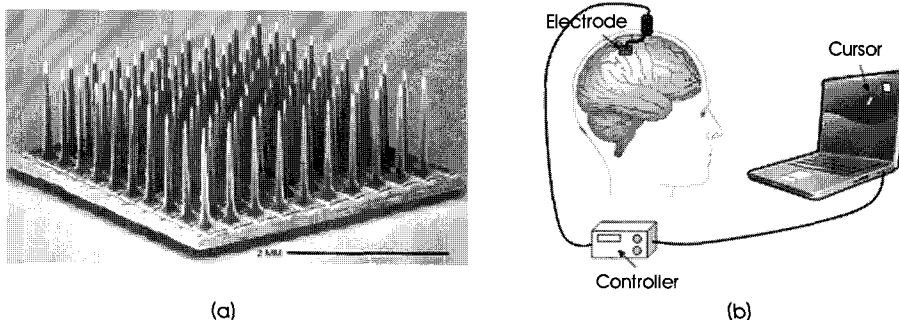


그림 9. (a) 침형 유탄전극 (참고문헌 26), (b) BMI 시스템의 개념도 - 움직이려는 의도를 전극으로 읽고 이를 컴퓨터로 처리 한 다음 화면의 변화에 따라 마우스 커서를 움직일 수 있다
Fig. 9. (a) Needle type electrode (reference 26), (b) Concept of BMI - the electrode measures the signal of motion intention and this signal is processed by controller and the cursor of computer moves following the change of computer monitor.

연구를 진행하여 왔으며, 최근 뇌신경 조직과 기계를 연결하는 BMI 기술에 관한 연구가 각광을 받고 있다. BMI 기술의 개발은 의학 분야에 다양한 응용가능성을 가지고 있다. 예를 들면 전신 마비 환자의 경우 대뇌의 운동피질에 전극을 연결하여 신호를 받은 다음 처리하면 환자의 의도를 대략적으로 파악할 수 있을 것이다. 이러한 원리를 이용하면 장애인의 재활, 키보드 없는 컴퓨터, 생감으로 하는 통신 등 다양한 분야에 응용 가능할 것으로 생각된다. 또한 전기적인 자극을 대뇌피질에 줌으로 인공시각이나 인공청각 등의 감각기능을 회복할 수도 있다. 이와 같은 성공적인 BMI를 구현하기 위해 가장 중요한 기술적 요소 중 하나가 다채널 전극의 개발이며, 현재까지 많은 연구들이 진행되어왔다. 9 (a)는 미국의 유타 대학에서 개발된 마이크로 기술을 이용한 전극이며 총 100개의 핀으로 이루어져 있다. 그림 9 (b)는 미국 Brown 대학의 J. Donoghue 교수가 이 전극을 반신불수 환자의 운동피질에 연결한 다음 환자가 생각만으로 마우스의 커서를 움직일 수 있도록 하는 시스템의 개념도를 보여주고 있으며 실제 환자에게 적용된 예가 2006년 'Nature'에 발표되었다[26]. 환자가 마우스를 움직이겠다는 생각을 반영하는 신호를 전극을 통해 측정하고 이를 컴퓨터로 보내 신호 처리 한 다음 어떤 생각인지를 판별한다. 결정된 신호에 의해 마우스를 움직이도록 하였는데, 자동적으로 변하는 패턴을 따라가도록 커서가 잘 움직였다. 이는 인간의 의도를 기계가 인식할 수 있는 실제적인 예를 보여주는 중요한 사건으로 앞으로 이에 대한 연구가 활발히 진행된다면 전혀 새로운 의학기술이 등장할 수 있을 것으로 예상된다. 특히 마이크로 기술을 이용한 전극의 경우 공간 해상도를 극대화할 수 있어 정확한 신경 신호의 측정이 가능 할 수 있고, 따라서 더욱 정확한 BMI의 구현이 가능할 것으로 예상된다. 이 이외에도 다양한 전극들이 개발되고 있으며 앞으로는 신경세포를 이용한 전극의 개발도 실현되지 않을까 상상하여본다.

V. 결론

이상에서 마이크로 기술의 생물학 및 의학적 응용에 관해 개괄적으로 언급하였으며, 앞으로 생물 및 의료관련 기술에 마이크로 기술이 더욱 활발하게 접목할 것이며, 이를 통해 전혀 새로운 개념의 의료기구나 생명공학 관련 장치들이 개발 될 수 있을 것으로 예상된다. 따라서 의공학 분야를 연구하는 많은 연구자들도 관련 연구 및 기술 동향에 관해 지속적으로 관심을 가질 필요가 있다고 생각된다. 마지막으로 특히 강조하고 싶은 것은 마이크로 기술의 진입장벽이 과거보다는 훨씬 낮아 졌으며, 따라서 각자의 연구 분야에 이 기술을 응용하려는 많은 노력이 이루어지기를 바란다.

참고문헌

[1] M.J. Madou, *Fundamentals of Microfabrication: The Science of Miniaturization*, CRC Press, 2002.
 [2] M. Gad-el-Hak, *MEMS Handbook*, CRC Press, 2001.

[3] B. H. Jo, L. M.V. Lerberghe, K. M. Motsegood, and D. J. Beebe, "Three-dimensional micro-channel fabrication in polydimethylsiloxane(PDMS) elastomer," *J. Microelectromech. Syst.*, vol. 9, pp. 76-81, 2000.
 [4] R. H. Liu, Q. Yu, and D. J. Beebe, "Fabrication and characterization of hydrogel-based microvalves," *J. Microelectromech. Syst.*, vol. 11, pp. 45-53, Feb. 2002.
 [5] T. Miyata, N. Asami, and T. Uragami, "A reversibly antigen-responsive hydrogel," *Nature.*, vol. 399, pp. 766-769, 1999.
 [6] Y. Xia, G.M. Whitesides, "Soft Lithography", *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 1998. 28:153-84.
 [7] Y.Y. Luk, M. Kato, M. Mrksich, "Self-assembled monolayers of alkanethiolates presenting mannitol groups are inert to protein adsorption and cell attachment", *Langmuir.*, 16, 2000, 9604-9608.
 [8] M. Geissler, Y.N. Xia, "Patterning: principles and some new developments", *Adv Mater* 2004., 16, 1249-69.
 [9] R. Langer, D.A. Tirrell, "Designing materials for biology and medicine", *Nature.*, 428, 2004, 487-492.
 [10] R.S. Kane, S. Takayama, E. Ostuni, D.E. Ingber, G.M. Whitesides, "Patterning proteins and cells using soft lithography", *Biomaterials.*, 20. 1999, 2363-2276.
 [11] Y. Xia, G.M. Whitesides, "Soft Lithography", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1998, 550-575.
 [12] J.A. Rogers, R.G. Nuzzo, "Recent Progress in Soft-Lithography", *MaterialsToday.*, 2005 (Feb.), 50-56.
 [13] J.R. Anderson, D.T. Chiu, R.J. Jackman, O. Cherniavskaya, J.C. McDonald, H. Wu, S.H. Whitesides, G.M. Whitesides, "Fabrication of Topologically Complex Three-Dimensional Microfluidic Systems in PDMS by Rapid Prototyping", *Anal. Chem.*, 2000, 72, 3158-3164.
 [14] R. Singhvi, A. Kumar, G.P. Lopez, G.N. Stephanopoulos, D.I. Wang, G.M. Whitesides, "Engineering cell shape and function", *Science.*, 264, 1994, 696-698.
 [15] D. J. Beebe, J. S. Moore, J. M. Bauer, Q. Yu, R. H. Liu, C. Devadoss, and B. H. Jo, "Functional structures for autonomous flow control inside microfluidic channels," *Nature.*, vol. 404, pp. 588-590, 2000.
 [16] D.T. Chiu, N.L. Jeon, S. Huang, R.S. Kane, C.J. Wargo, I.S. Choi, D.E. Ingber, G.M. Whitesides, "Patterned deposition of cells and proteins onto surfaces by using three-dimensional microfluidic systems", *PNAS.*, 97, 2000, 2408-2413.
 [17] C.S. Chen, M. Mrksich, S. Huang, G.M. Whitesides, D.E. Ingber. "Geometric control of cell life and death", *Science.*, 276, 1997, 1425-1428.
 [18] J.L. Tan, J. Tien, D.M. Pirone, D.S. Gray, K. Bhadriraju, C.S. Chen, "Cells lying on a bed of microneedles: An approach to isolate mechanical force", *PNAS.*, 2003, 100, 1484-1489.
 [19] J. El-Ali, P.K. Sorger, K.F. Jensen, "Cells on chips", *Nature.*, 442, 2006, 403-411.
 [20] P.J. Hung, P.J. Lee, P. Sabounchi, R. Lin, L.P. Lee, "Continuous perfusion microfluidic cell culture array for high-throughput cell-based assays," *Biotechnol. Bioeng.*, 89, 2005, 1-8.
 [21] J.W. Hong, V. Studer, G. Hang, W.F. Anderson, S.R. Quake, "A nanoliter-scale nucleic acid processor with parallel architecture", *Nat. Biotech.*, 22, 2004, 435-439.

- [22] K.W. Oh, C.H. Ahn, "A review of microvalves", *J. Micromech. Microeng.* 16 (2006) R13-R39.
- [23] D.J. Laser, J.G. Santiago, "A review of micropumps", *J. Micromech. Microeng.*, 14 (2004) R35-R64.
- [24] C.E. Webb, "Chip Shots", *IEEE Spectrum.*, Oct. 2004, 49-53
- [25] S.H. Lee, D.T. Eddington, Y.M. Kim, W.S. Kim, D.J. Beebe, "Control Mechanism of an Organic Self-Regulating Microfluidic System", *J. Microelectromech. Syst.*, 12(6), 2003, 848-854.
- [26] L.R. Hochberg, M.D. Serruya, G.M. Friehs, J.A. Mukand, M. Saleh, A.H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R.D. Penn, J.P. Donoghue, "Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia", *Nature.*, 442, 2006, 164-171.