

미세유체 채널 기반 의료진단소자 Medical Diagnosis Device based on Microfluidic Channel

*김형진, 서영호, #김병희

*H. J. Kim, Y.H. Seo, #B. H. Kim(kbh@kangwon.ac.kr)

강원대학교 기계메카트로닉스공학과

Key words : Microfluidic device, Antigen-antibody reaction, Prostate specific antigen(PSA)

1. 서론

개인적인 암 질환에 대한 예방법으로 주로 시도되고 있는 것이 특정 증상이 유발되기 전에 일반적인 검진을 통한 암의 조기발견이다. 질병의 조기 발견을 위해 어디서든 빠르고 편리하게 개인의 건강 진단이나 환경진단을 수행할 수 있는 현장 진단 검사 (Point of Care Testing; POCT) 기기에 대한 개발이 급속도로 대두 되고 있다[1]. 현재 대부분의 진단 소자는 다공성 멤브레인 기반으로 멤브레인에 항체를 건조 흡착시켜 고정하고 혈액 또는 혈장을 주입시켜 질병을 진단하게 된다. 하지만 멤브레인 기반의 진단 소자는 값비싼 항체의 소모량이 많아지고 정량화하기가 어려워 정확도가 많이 떨어지는 단점을 지니고 있다. 따라서 본 논문에서는 멤브레인 기반 진단 소자의 단점을 보완하기 위해 미세유체 채널 기반의 진단 소자를 제안하였다. 제작된 미세유체 소자는 전립선 암 진단의 지표로 사용되는 전립선 암 특이항원 (PSA; prostate specific antigen)를 이용하여 항원-항체 반응을 통해 진단 소자로서 가능성을 검증하였다.

2. 본론

2.1 미세유체 채널 소자 설계

미세유체 칩의 채널 설계를 위해 상용되고 있는 전산 유체 해석 프로그램인 CFD-ACE+를 사용하여 시뮬레이션을 수행하였다. 첫 번째로 미세기둥 (micro-pillar)을 이용한 메니스커스 제어 를 위해 Fig. 1(a)와 같이 미세기둥이 설계되었다. Fig. 1(a)는 채널 벽면에 미세기둥이 없는 채널로서 오목한 유체 메니-

스커스가 형성된 반면, Fig. 1(b)의 형상에서는 채널 벽면에 미세기둥이 설계된 채널로서 직선의 유체 메니스커스가 형성됨을 확인하였다. 따라서 미세유체 소자의 채널은 최종적으로 Fig. 1(b)와 같은 형태로 설계를 수행하였다.

2.2 PDMS 미세유체 소자 제작 및 항체 고정

먼저 시플레이션 기반으로 MEMS기술을 이용하여 실리콘 마스터를 제작하였다. 설계된 미세유체 소자의 특성상 두 번의 건식 식각(DRIE) 공정과 두 번의 PDMS (polydimethylsiloxane) 몰드 공정으로 제작되었다. 소수성인 PDMS를 친수성 재료로 만들기 위해 경화제가 포함된 PDMS에 Silwet L-77 1wt% 섞어 제작하였다. 항원-항체 반응을 위해 미세유체 소자 내에 검출용 항체를 고정시켰다. 항체 고정 영역에 2mg/ml 농도를 갖는 PSA 검출용 항체를 1.2 μ l를 분주하여 미세유체 소자에 고정시켰다. Fig. 2는 가로 세로 길이가 각각 12mm, 38mm로 제작된 투명한 PDMS 미세유체 소자에 검출용 항체가 고정된 사진을 보여주고 있다.

2.3 항원 항체 검출 실험

먼저 측정용 항체에 형광 물질(Alexa 647)을 결합하고, 버퍼용액과 1:133의 비율로 희석하였다. 희석된 측정용 항체는 다시 4개의 다른 농도를 갖는 PSA 항원과 각각 혼합하였다. 일반적으로 PSA 정상수치의 기준 값은 4 ng/mL이며, 진단 소자로서 타당성을 위해 실험에 준비된 PSA 항원은 1, 3, 5, 7 ng/mL 이다. 다른 항원 농도가 혼합된

측정용 항체를 각각 $10\mu\text{l}$ 분주함으로써 항원-항체 반응 실험을 수행하였다. 형광 물질을 관찰하기 위해 공초점 현미경 (LSM510 META NLO)을 사용하였다. Fig. 3(a)는 위시 아웃 전의 항원 농도 별 형광 이미지이다. 주변 형광강도가 커서 검출영역의 형광강도가 상대적으로 낮게 보이는 문제점이 발생하여 항원이 혼합된 측정용 항체 $5\mu\text{l}$ 분주 후, 10분뒤에 PBS $5\mu\text{l}$ 으로 위시 아웃을 수행하였다. Fig. 3(b)는 위시 아웃 후의 항원 농도 별 형광 이미지를 보여준다. 위시 아웃 전에는 시간경과에 따라 형광강도가 점점 증가한다는 문제점이 발생하였지만 위시 아웃 후에는 시간이 경과 하여도 형광강도가 일정하게 나타남을 확인하였다. Fig. 4는 위시 아웃 전후의 형광강도를 비교한 그래프이다. Fig. 5는 준비된 항원 1, 3, 5, 7 ng/mL에 대한 형광강도를 나타낸 그래프이다. 실험결과, 진단 소자로서의 가능성을 검증하였다.

3. 결론

본 논문에서는 진단용 미세유체 소자를 제안하였고, 채널 내부에 미세 구조물을 이용하여 설계 및 제작하였다. 항체고정 영역에 $0.2\mu\text{l}$ 의 항체를 고정시킨 후, 항원 농도에 따른 형광강도를 측정하였다. 위시아웃 전과 후의 강도를 비교함으로써 미세유체 소자에서는 위시 아웃을 통해 높은 형광강도를 나타낼 수 있음을 확인하였다.

참고문헌

1. C. P. Price and L. J. Kricka, Improving Healthcare Accessibility through Point-of-Care Technologies, *Clinical Chemistry*, 53, 9, (Jul. 2007).
2. A.A. Saha, S.K. Mitra, M. Tweedie, S. Roy, J. McLaughlin, Experimental and numerical investigation of capillary flow in SU8 and PDMS microchannels with integrated pillars, *Microfluidics and Nanofluidics*, 7, 4, (Jan. 2009)

후기

이 연구에 참여한 연구자는 ‘2단계 BK21 사업’의 지원비를 받습니다.

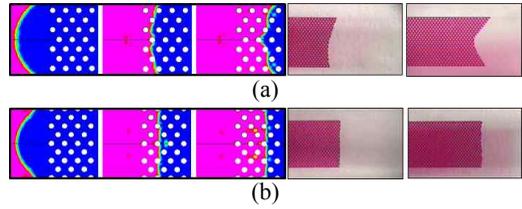


Fig. 1 Simulation and experiment for meniscus control (a) pillars without wall: (b)pillars, including the wall

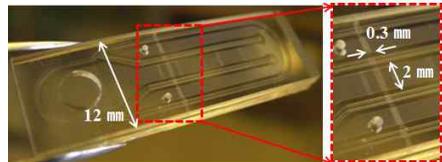


Fig. 2 Antibody immobilization on PDMS microfluidic diagnosis device

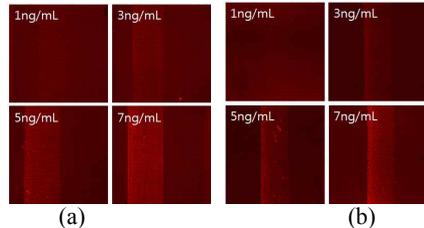


Fig. 3 Fluorescence image with respect to antigen concentration: (a) before wash out; (b) after wash out

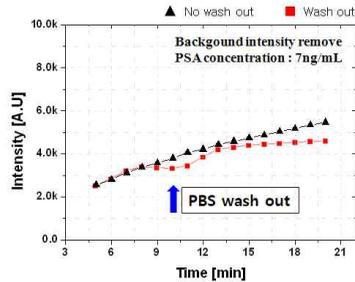


Fig. 4 Intensity with respect to antigen concentration of 7ng/ml

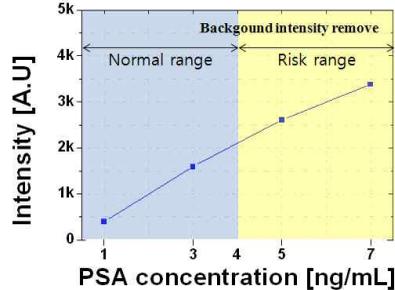


Fig. 5 Intensity with respect to antigen concentration after wash out