

# 표면 특성 조절로 성능 향상된 체내 이식형 전극

생체모방형 전극의 표면 거칠기 조절로 체내 염증 반응 완화 실마리



▲ (왼쪽부터) 신소재공학부 이재영 교수와 이상훈 박사과정생

국내 연구진이 이식형 전극의 표면 특성 조절하여 의료용 전자기기의 체내 이식 시 발생하는 염증성 반응을 효과적으로 완화시키는 방법을 구현하였다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 신소재공학부 이재영 교수 연구팀은 생체모방형 폴리피롤/헤파린(Polypyrrole/Heparin) 생체전극의 표면 거칠기를 조절하여 염증 반응 완화와 장기 안정성 유지에 있어 탁월한 효과를 갖는 고성능 생체전극을 개발했다고 밝혔다.

※ 폴리피롤(Polypyrrole, PPy) : 단량체인 피롤의 중합체로, 전기전도성 고분자의 한 종류.

※ 헤파린(Heparin) : 인체 내에 존재하며 항응고, 항염증 효과를 가지는 생체고분자.

체내 이식용 생체전극은 심전도, 뇌전도 등의 각종 생체 신호를 기록하거나, 생체를 전기적으로 자극하여 건강상태 진단 및 질병치료 등에 사용되는 의료용 전자소자의 핵심 부분이다.

하지만, 인체 면역체계의 방어 작용으로 인해 생체전극을 포함한 체내 이식 소재들은 이물반응\*을 필연적으로 겪게 된다.

※ 이물반응(Foreign body reaction) : 인체 면역체계의 자체적 방어반응으로써, 인체가 이식된 외부물질을 이물로 인식하여 주변 세포조직으로부터 분리하려는 일련의 면역반응.

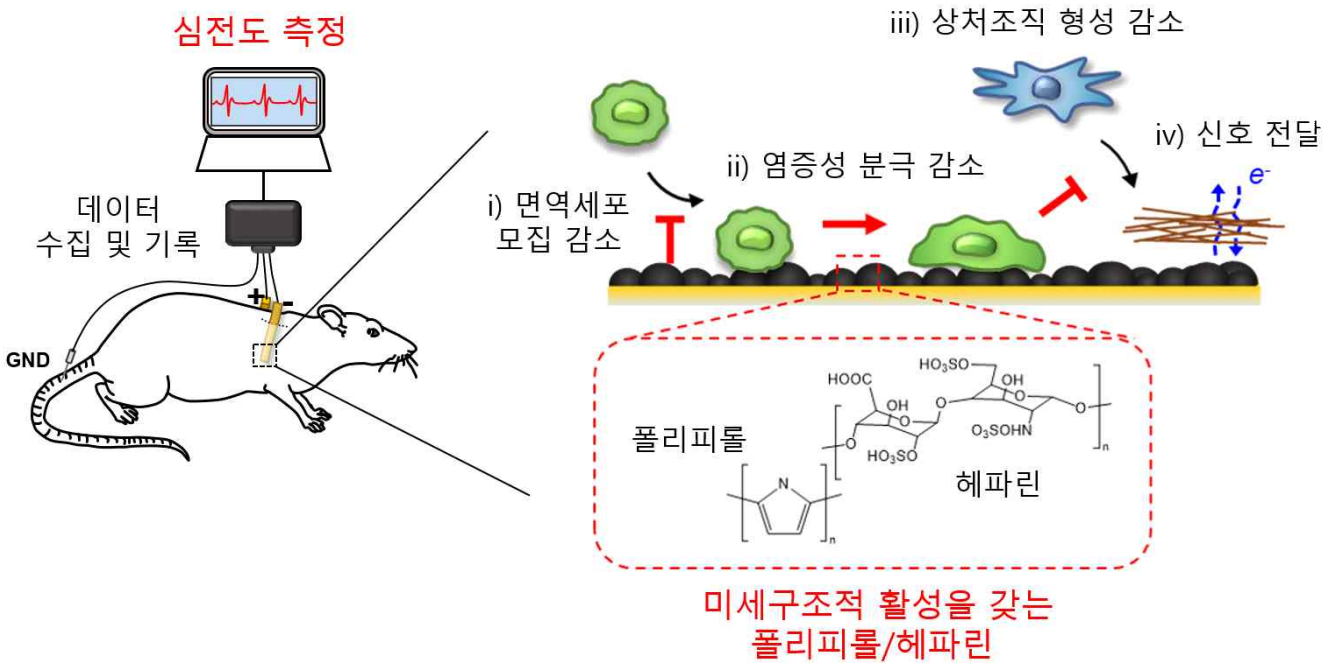
이식 후 소재 주변에 염증이 발생할 수 있고 과도하게 지속될 경우 두꺼운 상처 조직이 형성되어 소재의 성능 또한 크게 저해된다.

이물반응에 의한 생체전극의 성능 감소를 예방하기 위해서는 **염증반응을 총괄하는 대식세포\* 반응 조절을 통한 비염증성 분극 조절 유도가 중요하다.**

※ 대식세포(Macrophage): 선천성 면역을 담당하는 주요 면역 세포로, 생물학적 환경에 따라 염증을 촉진하는 염증성(M1)과 염증을 해소하는 항염증(M2)성의 서로 상반되는 특성을 나타내며, 이들의 표현형이 바뀌는 것을 대식세포의 분극(polarization)이라고 함.

이에 연구팀은 생체 조직과 직접 맞닿는 전극의 표면 특성과 면역 대식세포의 상호작용 연구에 기반하여 **대식세포의 염증성 반응을 완화시키는 방법을 고안하였다.** 인체 내 존재하는 **헤파린을 폴리피롤과 함께 금 전극에 코팅하여 생체모방형 폴리피롤/헤파린 생체전극을 제작하였다.**

폴리피롤/헤파린 박막의 전기화학적 합성 과정에서 전하 밀도를 조절하여 전극의 표면 거칠기를 정밀하게 조절하고, 염증을 완화할 수 있는 최적의 생체전극 표면 구조를 확보한 것이다.

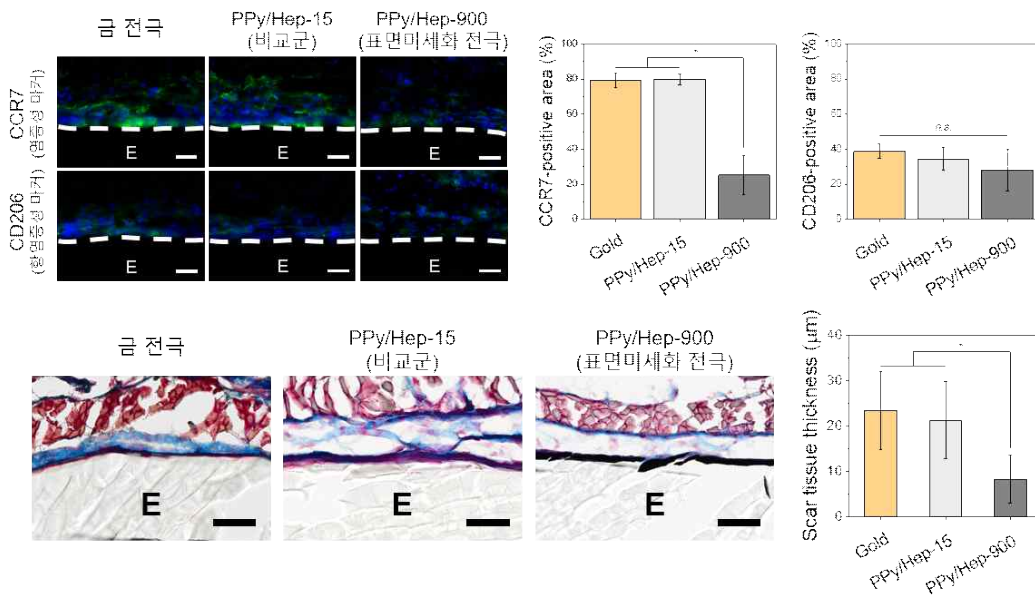


▲ 대식세포의 모집, 염증성 분극, 상처조직 형성의 완화 능력이 있어 신호측정용 전극으로써 장기 안정성을 가지는 표면 미세구조를 가지는 폴리피롤/헤파린 전극

최적의 표면 미세구조를 나타내는 폴리피롤/헤파린 생체전극은 체내 이식 직후 시작되는 면역세포의 모집, 대식세포의 염증성 분극 감소, 상처조직의 형성을 효과적으로 완화시킴으로써 생체전기신호 전달의 안정성을 장기간 유지할 수 있는 면역친화성 고성능 생체전극임을 표현

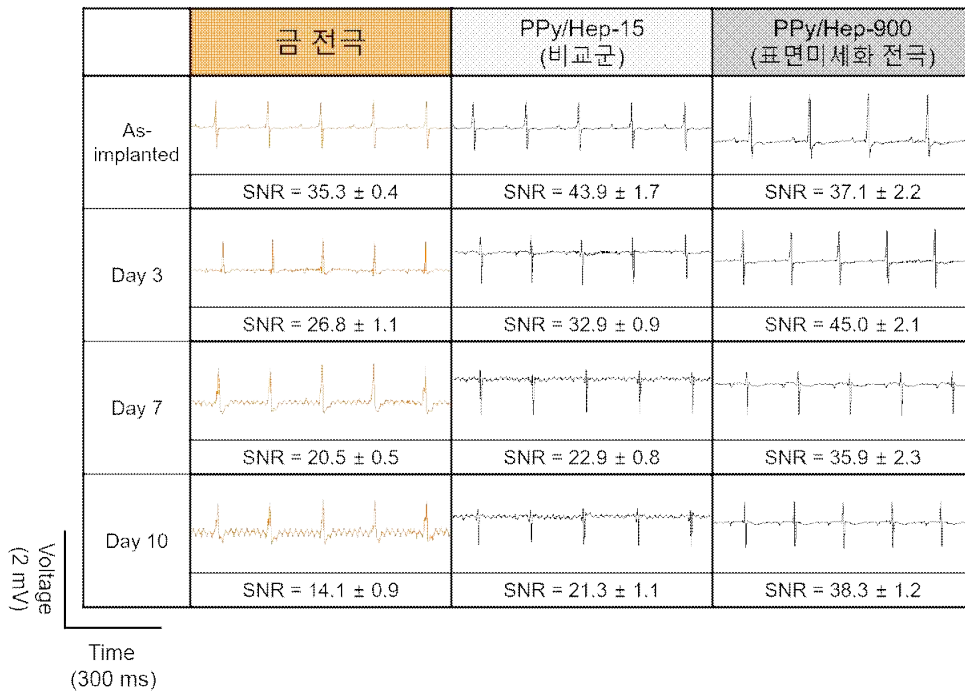
제작된 생체전극을 실제 쥐 피하에 이식한 결과, 대식세포의 염증성 표현형으로의 분극이 크게 감소하였다.

이에 생체 전극에 대한 염증성 반응이 효과적으로 완화됨에 따라 전극 주변의 상처조직 형성이 줄어들었고, 실시간 심전도 측정 신호를 높은 민감도로 기록할 수 있었고, 장기간 안정적으로 측정이 가능했다.



### ▲ 실험용 쥐 피하 이식 후 전극 주변의 대식세포 분극 및 상처조직 두께 비교

폴리피롤/헤파린 박막을 코팅하지 않은 금 전극과 표면 거칠기가 최적화되지 않은 비교군(PPy/Hep-15)에 비해, 높은 미세구조적 활성을 가지는 표면미세화 전극(PPy/Hep-900) 주변에는 대식세포의 염증성 분극과 상처조직 두께가 효과적으로 완화됨을 확인함.



### ▲ 실험용 쥐 피하 이식 후 심전도 측정 및 신호대잡음비(SNR) 비교

폴리피롤/헤파린 박막을 코팅하지 않은 금 전극과 표면 거칠기가 최적화되지 않은 비교군(PPy/Hep-15)에 비해, 우수한 구조적 활성을 가지는 표면미세화 전극(PPy/Hep-900)이 신호측정용 전극으로써 장기간 안정적으로 높은 민감도를 유지함을 확인함.

이재영 교수는 "개발한 생체 전극 기술을 통해 다양한 이식형 생체의료용 소재에서 발생하는 이물반응을 해결 할 수 있는 실마리를 제공할 것으로 기대된다"고 전하며, "다만, 실용화를 위해서는 지속적 연구를 통해 체내 안전성 및 안정성 등의 확보가 필요하다"고 설명했다.

과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 중견연구, 기초연구실지원사업 등의 지원으로 수행된 이번 연구의 성과는 재료분야 국제학술지 '에이씨에스 나노(ACS nano)'에 4월 20일(한국시간) 온라인 게재되었다. <끝>

## 주요내용 설명

논문명	High-performance Implantable Bioelectrodes with Immunocompatible Topography for Modulation of Macrophage Responses
저널명	ACS Nano (Impact Factor: 15.881)
키워드	Bioelectrode(생체전극), Implant(이식물), Macrophage polarization(대식세포 분극), Biocompatibility(생체적합성), Polypyrrole(폴리피롤)
DOI	<a href="https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10506">https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10506</a>
저자	이재영 교수(교신저자/광주과학기술원), 이상훈 박사과정(제1저자/광주과학기술원), 박중건 박사과정(참여저자/광주과학기술원), 김세민 박사(참여저자/광주과학기술원), 옥제형 박사과정(참여저자/성균관대학교), 유정일 박사(참여저자/광주과학기술원), 김용숙 연구교수(참여저자/전남대학교), 안영근 교수(참여저자/전남대학교), 김태일 교수(참여저자/성균관대학교), 고흥조 교수(참여저자/광주과학기술원)

### 1. 연구의 필요성

- 인체이식형 전자의료기기의 발전은 정밀 건강진단, 맞춤형 치료를 가능하게 하여 삶의 질 향상에 큰 역할을 해왔다.
- 하지만 체내 이식 시 발생하는 이물반응의 정도가 심해질 경우, 전자의료기기의 가장 주요한 부분인 전극 주변에 염증성 상처조직이 두껍게 형성됨에 따라 전기신호의 전달 효율이 감소하고, 전기적 성능과 장기 안정성이 크게 감소하게 된다.
- 최근에는 이물반응의 정도를 결정하는 이식 초기 대식세포의 염증성 분극 조절에 초점을 맞춘 면역 조절 방법이 다양하게 연구되었다. 항염증성 약물 전달 또는 재료의 특성 조절을 통해 대식세포의 분극을 조절한 사례들이 보고되었다. 하지만 생체전극의 표면 특성과 선천성 면역체계 사이의 상호작용에 대한 이해는 미진한 실정이다.
- 이에 연구팀은 생체전극의 표면 특성을 조절하여 대식세포의 염증성 반응을 제어하는 연구를 수행하였다.

### 2. 연구내용

- 연구팀은 금 전극 표면에 폴리피롤/헤파린 박막을 전기화학적으로 합성하는 과정에서 전하 밀도를 조절할 경우 박막의 표면 미세 거칠기가 달라지는 점을 이용하여, 전하 밀도를 15 ~ 1200 mC/cm<sup>2</sup> 로 달리하여 표면 거칠기를 5.5 nm에서 17.6 nm까지 조절한 생체모방형 고성능 생체전극을 제작하였다.
- 폴리피롤/헤파린을 전극에 코팅함으로써 코팅 이전의 금 전극에 비해 전기화학 임피던스가 12%까지 감소하는 등 전기화학적 성능이 크게 개선되었다. 또한 다양한 표면 거칠기를 가지는 전극 위에서 대식세포를 배양했을 때, 세포에 독성이 없이 100%에 근접한 높은 생활성을 보이는 것을 확인하였다.
- 그 중에서도, 900 mC/cm<sup>2</sup>의 전하밀도로 합성하여 14.5 nm의 표면 거칠기를 가지는 PPy/Hep-900(이하 표면미세화 전극)이 대식세포의 염증성 분극을 가장 효과적으로 완화시킬 수 있었다. 금 전극과 비교하여, 표면미세화 전극 위에서는 염증성 사이토카인인 종양괴사인자-알파(TNF-alpha)와 인터류킨-6(IL-6)의 분비량이 각각 54%, 35%로 감소하였으며, 염증성 표현형의 대식세포에서 주로 생산되는 유도성 산화질소 합성효소(iNOS)의 유전자 발현 및 단백질 합성 정도가 크게 감소하였다.
- 쥐 피하에 전극을 이식하였을 때, 표면미세화 전극에는 전극 표면으로의 세포 모집 정도가 감소하였으며 염증성 대식세포의 세포막 마커인 C-C 케모카인 수용체 7(CCR7)의 발현이 낮게 유지됨을 확인하였다. 또한, 전극을 감싸는 상처조직의 두께가 금 전극과 비교해 39%로 얇아졌다.
- 신호측정용 전극으로써의 성능을 평가하기 위해, 쥐 피하 이식 후 10일간 실시간 심전도를 기록한 결과, 신호대잡음비(SNR) 평균값이 각각 14.1 dB, 21.3 dB로 감소한 금 전극과 PPy/Hep-15(비교군)에 비해 표면미세화 전극은 38.3 dB로 신호 측정 민감도를 높게 유지하였다. 이를 통해 최적의 표면 거칠기를 가지는 폴리피롤/헤파린 생체전극은 높은 전기적 성능을 가질 뿐 아니라 면역조절 기능이 있어 생체 이식 후에도 장기적 안정성을 나타낼 수 있음을 보여주었다.

### 3. 연구성과/기대효과

- 현재까지 많은 연구가 수행되지 않았던 전기전도성 소재와 선천성 면역체계 사이의 상호작용 이해에 통찰을 가져다주어, 다양한 의공학적 응용 시 전기전도성 생체소재에 발생하는 면역 이물반응을 해결하는 실마리를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.
- 이식형 생체의료용 소재의 표면 특성을 이용한 면역 조절 기술을 통해 조직재생 등에도 폭넓게 응용될 수 있다.