



## • 특집 • 3D 바이오 프린팅 및 생체공학 기반 미래 의료 기술: 조직 재생, 인공 장기, 그리고 인간-기계 상호작용

### 근위축측삭경화증 미세생리시스템 개발 동향과 도전 과제

# Trends in Amyotrophic Lateral Sclerosis Microphysiological Systems and the Challenges

이희경<sup>1,2,\*,#</sup>, 이상진<sup>1,\*</sup>, 최영진<sup>3,4</sup>, 김진아<sup>5</sup>  
Hee-Gyeong Yi<sup>1,2,\*,#</sup>, Sang-Jin Lee<sup>1,\*</sup>, Yeong-Jin Choi<sup>3,4</sup>, and Jin-A Kim<sup>5</sup>

1 전남대학교 융합바이오시스템기계공학과 (Department of Convergence Biosystems Engineering, Chonnam National University)

2 화순전남대학교병원 의생명연구원 (Institute for Biomedical Science, Chonnam National University Hospital Hwasun)

3 한국재료연구원 바이오-헬스재료연구본부 (Advanced Bio and Healthcare Materials Research Division, Korea Institute of Materials Science)

4 과학기술연합대학원대학교 신소재공학과 (Advanced Materials Engineering, Korea National University of Science and Technology)

5 KU-KIST융합대학원 (KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology)

\* These authors equally contributed

# Corresponding Author / E-mail: hgyi@chonnam.ac.kr, TEL: +82-62-530-5183

ORCID: 0000-0002-3042-8564

KEYWORDS: Amyotrophic lateral sclerosis (근위축측삭경화증), Microphysiological system (미세생리시스템), Neurodegenerative disease (신경퇴행성 질환), Organoid (오가노이드), Motor neuron (운동뉴런)

*Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disorder marked by the progressive degeneration of motor neurons and muscle atrophy. Despite extensive clinical research, effective treatments remain scarce due to the complexity of the disease's mechanisms and the inadequacy of current preclinical models. Recent advancements in microphysiological systems (MPS) present promising alternatives to traditional animal models for studying ALS pathogenesis and evaluating potential therapies. This review outlines the latest developments in ALS MPS, including co-culture membrane-based systems, microfluidic compartmentalization, microarray platforms, and modular assembly approaches. We also discuss key studies that replicate ALS-specific pathologies, such as TDP-43 aggregation, neuromuscular dysfunction, and alterations in astroglial mitochondria. Additionally, we identify significant challenges that need to be addressed for more physiologically relevant ALS modeling: replicating neural fluid flow, incorporating immune responses, reconstructing the extracellular matrix, and mimicking the pathological microenvironment. Finally, we emphasize the potential of ALS MPS as valuable tools for preclinical screening, mechanistic studies, and personalized medicine applications.*

Manuscript received: July 16, 2025 / Revised: August 27, 2025 / Accepted: August 29, 2025

#### NOMENCLATURE

ALS = Amyotrophic Lateral Sclerosis  
FDA = Food and Drug Administration  
MPS = Microphysiological Systems

iPSC = Induced Pluripotent Stem Cell  
CRISPR = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats  
TDP-43 = TAR DNA-binding Protein 43 kDa

## 1. 서론

### 1.1. ALS 질병 이해

ALS는 신경이 파괴되면서 근력이 약해지고 근육이 감소하는 신경퇴행성 질환(Neurodegenerative Disease)의 일종이다[1]. 발병율은 매우 낮은 편이나, 미국의 유명한 야구선수였던 루게릭이 이 질환에 걸려 은퇴했던 사건을 계기로 대중에게 널리 알려지게 되었고, 이 선수의 이름을 따라 ‘루게릭병(Lou Gehrig’s Disease)’으로도 흔히 불린다.

Amyotrophic Lateral Sclerosis라는 명칭은 그리스어에서 유래했다. ‘A-’는 소실을, ‘myo-’는 근육을, ‘-trophic’은 양분을 받은 상태를 의미한다. ‘Lateral’은 인체에서 근육에 신호를 보내고 제어하는 신경세포가 분포하고 있는 부분을 의미하며, ‘Sclerosis’는 조직이 단단해지고 경화되는 현상을 의미한다. 종합하면, ALS는 수의근을 제어하는 운동신경세포의 소멸로 인해 근육이 경직하고, 경련이 발생하며, 점진적으로 근육이 약해져 그 크기도 작아지는 병을 의미한다. 이로 인해, 초기에는 손가락, 팔, 다리 등을 움직이는 것에 어려움이 생기지만, 점차 자발적인 삼킴, 소화, 호흡 등 생명유지에 필수적인 기능마저도 어려워져 중국에는 죽음에 이르게 된다.

세계 ALS 발병률은 연간 10만 명당 약 1-2.6건이며, 발병하지 않았으나 질병을 보유하고 있는 상태인 유병률은 10만 명당 약 6건이다[2]. ALS의 평균 발병 연령은 58-60세이며, 발병에서 사망까지의 평균 생존 기간은 3-4년이다. ALS는 가족력과 관계없이 발병하는 산발성(Sporadic)과 유전에 의해 발병하는 가족성(Hereditary)으로 구분할 수 있는데, 전체 ALS 발병률 중, 산발성 ALS가 90-95%로 대다수를 차지하며 나머지 5-10%가 가족성 ALS이다.

산발성 ALS의 경우 발병 원인은 아직까지도 밝혀져 있지 않으나, 가족성 ALS의 경우 몇 가지 유전성 원인들이 밝혀져 왔다. C9orf72 유전자 돌연변이는 가족성 ALS의 25-40%를 차지한다[3,4]. C9orf72 단백질의 기능 상실, C9orf72 변이에 의한 독성 물질 생성 등이 질병 기전으로 제안된다. SOD1 유전자 돌연변이는 12-20%를 차지하며, 세포내 항산화 기능 저하, 독성 단백질로 인한 운동 신경세포의 사멸 등을 초래한다[5]. SPTLC1 유전자 돌연변이는 소아 ALS에서 발견되었으며, 세포막의 주요 구성 요소인 스피핑고지질(Sphingolipid) 생합성 경로 이상으로 인해, 신경세포 신호 전달, 세포 생존, 신경 수초(Myelin) 등의 비정상 기능이 원인으로 지목된다[6].

### 1.2. ALS 치료제 개발 현황

현재로서는 ALS를 완치하거나 손상된 운동 뉴런을 회복시킬 수 있는 치료법은 없다. 하지만 병의 진행을 지연시키고 생존 기간을 연장시키는 처치가 적용되고 있으며, ALS 환자 중 10% 정도는 증상이 점차 좋아지는 양성 결과를 보여 10년 이상 생존하기도 한다[1]. 많은 경우, 약물 요법과 함께 물리치료, 작업치료, 언어치료, 호흡요법 등이 병행된다. ALS 환자에게 처방되는

미국 식품의약국(FDA) 승인 약에는 릴루졸(Riluzole), 에다라본(Edaravone), 토퍼센(Tofer-sen)이 있다. 릴루졸은 경구 투여 약물로, 신경세포 사이에서 신호를 전달하는 글루타메이트의 농도를 줄여 운동 뉴런 손상을 감소시킨다. 임상 연구를 통해 수개월 정도의 생존 기간 연장이 보고되어, 2022년 승인되었다. 에다라본은 항산화제로, 정맥 또는 경구 투여하며 ALS 환자의 근기능 저하를 지연시키는 효과가 있는 것이 보고되어, 2017년 승인받았다. 토퍼센은 SOD1 유전자 변이 ALS 환자에게 척수 내 주사로 투여된다. 효능 평가 연구가 아직 진행중이나, 뉴런 손상을 줄일 수 있을 것으로 추정된다. 반면, 소듐페닐부티레이트/타우루르소디올(Sodium Phenyl-butyrates/taururadiol)이라는 경구 약물은 스트레스 신호 차단을 통해 신경세포 사멸을 방지하는 것으로 알려져, 2022년 소규모 임상시험 결과를 바탕으로 FDA 승인을 받았으나, 대규모 임상에서 효과가 입증되지 않아 2024년에 시장에서 철회된 바 있다. 결과적으로, ALS은 근본적인 치료법이 아직 존재하지 않을 뿐만 아니라, 질병 진행을 지연시키고 증상을 완화시키는데 효과가 두드러지는 대증요법조차 명확하지 않아, 여전히 다양한 치료 전략 탐색이 요구되는 질환이다.

### 1.3. ALS MPS 개발 필요성

최근 몇 년간 ALS 질병 기전을 밝히는 데는 약간 진전이 있었지만, 아직까지 임상 적용은 매우 제한적이다. 더욱이 고령 인구의 증가로 인해 ALS를 비롯한 신경퇴행성 질환에 따른 사회경제적 부담은 향후 크게 증가할 것으로 예상되는 실정이다. ALS에 대한 처방 약물의 경우 FDA 등 규제기관의 승인을 받았지만, 전반적으로 임상시험 성공률은 여전히 매우 낮다.

ALS 치료제 개발의 어려움을 초래하는 원인에는 기존 동물 모델이 인간의 병태생리를 제대로 반영하지 못한다는 점이 있다[7,8]. 현재까지 산발성 ALS의 동물 모델은 존재하지 않으며, 가족성 ALS의 동물 모델은 유전자 조작 기술을 적용해 개발되어 왔지만, 이조차도 인간 ALS 환자에서 작용하는 주요 병리학적 경로를 재현하지 못한다. 게다가 인체 세포가 아닌 동물의 세포는 때때로 시험 약물에 대해 다른 대사 경로, 효능, 반응 등을 보여 비임상에서 임상으로의 전환 실패를 야기할 때가 있다.

이에 따라, 인간의 생리 및 병리 상태를 보다 정밀하게 모사할 수 있는 비임상 모델 개발에 대한 수요가 높아지고 있다. 그 가운데, FDA는 2022년에 현대화법 2.0을 발표하여 신약에 대한 사용 허가 획득 과정 동안 동물 실험 의무 조항을 제거하였으며, 이는 MPS, 오가노이드(Organoid), 체외모델(In Vitro Model), 전산해석(In Silico Analysis) 등을 이용한 질병 이해, 후보 치료 물질 탐색, 약물에 대한 인체의 반응 연구 결과가 신약 개발 및 승인 획득 과정에 보다 적극적으로 반영될 수 있음을 시사한다[9].

동물 실험을 보완하거나 대체할 수 있는 방법에는 오가노이드 또는 MPS가 있다. 두 가지 모두 3차원 세포 복합체라는 공통점이 있으나, 최근 오가노이드와 MPS의 특징을 구분하고, 각 방식의 장점을 활용하여 더 나은 기술을 개발하려는 시도가

있다[10-13]. Zhu 등은 오가노이드를 ‘발생학적 원리에 따라 줄기세포를 자가 조직화(Self-assembly)하여 형성한 3차원 세포 복합체’로 정의하였고[10], 체외 배양 모델 분야 대표 기업인 에뮬레이트(Emulate) 또한 오가노이드를 ‘자가 조직화된 3차원 세포 모델’로 언급한 바 있다[11]. 오가노이드는 환자 검체 세포 활용에 대한 효율성과 분화 다양성이라는 장점을 지니고 있다. MPS는 장기 혹은 조직의 기능을 모사할 수 있도록 설계된 체외 배양 시스템으로, 주로 미세유체역학의 원리를 이용한 공학적 기술을 활용하여 세포 배열, 공간적·시간적 자극, 기계적 자극 등을 정밀하게 조절할 수 있는 장점이 있다[11-13]. 비록 아직은 MPS가 신약 개발이나 약물 스크리닝에 널리 활용되는 단계는 아니나, 존슨앤존슨 등 일부 제약회사들이 규제 승인 절차를 위한 FDA 제출 자료에 MPS 기반 데이터를 점차 반영하기 시작하고 있다[14]. 최근에는 이러한 기술을 활용하여 중추 신경, 말초 신경, 근골격계 조직 등 신경과 근육 연결 및 기능에 관한 복잡한 인체조직 환경을 체외에서 모사하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

## 2. 신경 조직 MPS의 주요 작동 원리

### 2.1. 멤브레인 기반 공배양 MPS

멤브레인을 이용한 MPS는 기존 세포 생물학연구에서 활용되던 Transwell 기반 배양 방법에서 영감을 받아 설계되었다(Fig. 1). 멤브레인 기반 시스템으로 혈액뇌장벽(Blood Brain Barrier)를 모사하는 경우, 다공성 멤브레인을 사이에 두고 한쪽 면에는 미세혈관의 내피세포를 배양하고, 그 반대쪽 면에는 성상세포(Astrocyte) 및 혈관주위세포(Pericyte) 배양한다. 이를 통해, 세포 유형에 따른 위치를 물리적으로 분리하고 혈액뇌장벽 혈관의 내측과 외측 구획을 체외 환경에서 재현한다. 신경혈관 단위(Neurovascular Unit) 내에 존재하는 다양한 세포 종류들을 추가함으로써 생리학적 모사 성능이 더욱 향상될 수 있다. Vatine 등은 혈액뇌장벽을 모사한 멤브레인 기반의 MPS에서 혈관 외측 구획에 성상세포와 신경 발달 초기 상태의 신경 전구세포가 혼합된 세포 집단 발달을 유도하여 신경 조직 고유의 이질성(Heterogeneity) 발현을 증가시켰다[15].

### 2.2. 미세유체역학을 이용한 구획화 방법

미세유체역학 채널을 이용한 체외 배양 디바이스의 개발에서, 수백 마이크로 넓이의 미세 채널 구조에 부분적인 벽(Partial Wall), 미세 기둥(Micropillar)을 도입하는 것은 미세 공간의 구획화를 위해 일반적으로 사용되는 방법이다. Adriani 등은 미세 기둥 배열로 구분된 미세 채널을 이용하여 하나의 채널에는 혈관 내피 조직을 배양하고, 미세 기둥을 사이에 두고 인접한 미세 채널에는 유형 1 콜라겐 하이드로젤에 봉입된 신경세포와 성상세포를 배양하였다[16] (Fig. 1). 이를 통해 신경혈관 단위 조직의 체외배양 방법을 제안하였다.

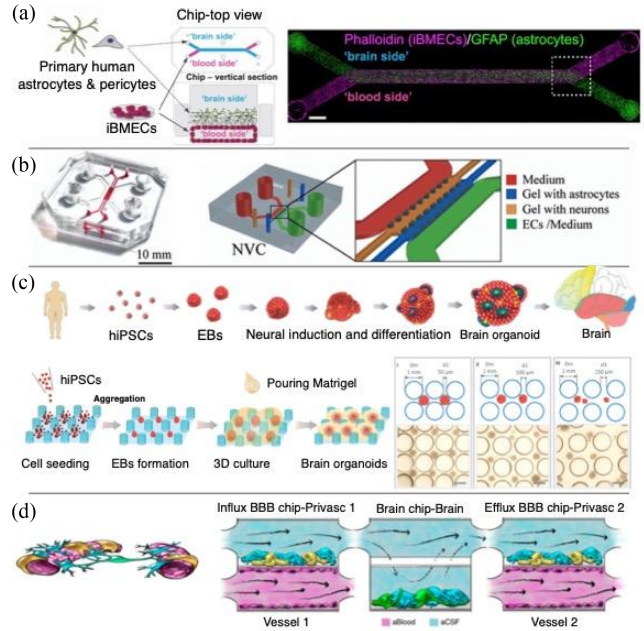


Fig. 1 Key design principles and technological approaches of neural tissue MPS. (a) Membrane-based MPS for BBB modeling: endothelial cells on one side of a porous membrane and astrocytes/pericytes on the opposite side to recreate luminal/abluminal neurovascular compartments [15], (b) Microfluidic compartmentalization MPS: adjacent microchannels separated by micropillars/partial walls; one channel with endothelium, the other with type I collagen hydrogel containing neurons and astrocytes [16], (c) Microwell/microarray MPS for controlled aggregation: pillar/well arrays to control seeding and induce uniform cellular aggregation, enabling scalable generation of size-controlled iPSC-derived cerebral organoids [17], and (D) Modular assembly MPS: three membrane-based modules connected in series to reproduce influx/efflux across the BBB into brain parenchyma and inter-module interactions [19] (Adapted from Refs. 15,16,17,19 on the basis of OA)

### 2.3. 세포 응집 유도를 위한 마이크로어레이 배양법

마이크로어레이 배양법은 수 센티미터 크기의 공간에 수백 마이크로 직경을 가진 공동(Cavity) 구조 또는 미세 기둥을 수십-수백개 만들어 집적화 시키고 마이크로웰(Microwell)을 제작하는 방법으로, 하나의 웰에 배양되는 세포의 개수를 제어하고, 세포 응집(Cellular Aggregation)을 유도할 수 있다(Fig. 1). 이 기술은 세포 배양 연구자가 사용하기 쉬운 배양 방법을 이용하므로, 유지 친화성이 높고, 배양체 대량 생산이 가능하여 시편의 수를 늘리고 통계적 유의성을 확보하는데 유리하다. 이러한 장점을 적용하여, Zhu 등은 유도만능줄기세포(iPSC) 유래 대뇌 오가노이드를 중규모로 양산하기 위한 목적으로 마이크로필라 어레이의 사용을 제안했다[17]. 기둥 간 거리 및 기둥 직경을 조정함으로써, 균일한 형태와 크기를 가진 동질성 있는 오가노이드 집단이 생성되었다.

2.4. 모듈 조립 기반 MPS

모듈 조립 기반 MPS는 모듈화된 체외 배양 조직들을 상호 연결함으로써, 체외 환경에서 신경 조직 구성 요소의 모델 복잡성을 향상시키는 것을 목표로 한다(Fig. 1). 특히 여러 유형의 조직이나 장기를 상호 연결하는 것이 요구되는 공배양(Co-culture)의 경우, 어느 한가지 세포에 최적화된 배양액을 단순 적용할 수 없고, 세포 유형별로 적합한 체외 배양 방법이 상이하여, 동시에 모든 유형의 세포 분화를 촉진시키는 것에 어려움이 따른다. 따라서, 유형별 세포 또는 조직을 모듈 형태로 따로 제작하여 배양한 후, 뒤이어 모듈간 조립을 통해 실제 장기가 보이는 복잡한 생리적 상호 작용을 모사하는 것을 목표로 한다[18]. Maoz 등은 3개의 맴브레인 기반 MPS 모듈을 직렬로 연결하여, 혈액뇌장벽을 통한 뇌 실질로의 유입과 유출 흐름을 재현했다[19]. iPSC 유래 신경세포 집단과 혈액뇌장벽 간의 대사적 상호 작용을 재현하였으며, 병리 생태를 재현하는 MPS를 개발할 때 세포 및 조직의 복잡성을 증대시키는 것이 중요한 역할을 한다는 것을 증명하였다.

3. ALS 모사 체외 배양 시스템 개발 동향

3.1. ALS 오가노이드

ALS를 모사한 오가노이드 개발 연구는 대부분 가족성 ALS 병리 표현을 재현에 치중되어 왔다. 가족성 ALS의 경우, 발병 원인이 비교적 명확하여, 유전자 돌연변이를 보유하고 있는 ALS 환자로부터 유래한 세포로 iPSC를 제작하고 ALS를 발현하는 오가노이드를 구축하는 것이 상대적으로 유리하다.

3.1.1. 가족성 ALS 오가노이드

Gao 등은 C9orf72 ALS 환자에서 유래한 iPSC로 신경근 오가노이드를 발달시키고, ALS의 근수축 약화(Contraction Weakness), 신경 탈분절화(Denervation), 슈반세포(Schwann Cell)의 손실 등을 재현했다[20] (Fig.2). 또한, 단백질의 비정상 폴딩 반응 억제제인 GSK2606414를 처리한 결과 신경 전달 물질인 글루타메이트 기반 근수축(Glutamatergic Muscular Contraction)이 2배 증가하고, 다이펩타이드(Dipeptide) 반복 단백질로 인한 응집과 자가포식(Autophagy)이 감소하는 것을 보고했다.

Nie 등은 C9orf72 돌연변이가 원인이 되는 전두측두엽 치매(Frontotemporal lobar Degeneration, FTLN)를 모사하기 위해 대뇌 오가노이드를 제작했다[21] (Fig. 2). 이 연구는 C9orf72 ALS에 의한 병리학적 변화가 왜 전두측두엽이라는 특정 위치에서 발생하는지에 대한 원인을 밝히고자 진행되었다. 이 연구에서 C9orf72 돌연 변이를 지닌 대뇌 오가노이드는 정상교세포(Astroglia) 내부에 미토콘드리아 단일염기변이(mtDNA Single-nucleotide Variant, mtSNV)의 증가를 보였다. 즉, C9orf72 ALS에 의한 전두측두엽치매는 주로 정상교세포의 미토콘드리아 기능 장애에 의해 나타날 수 있음을 추정할 수 있다.

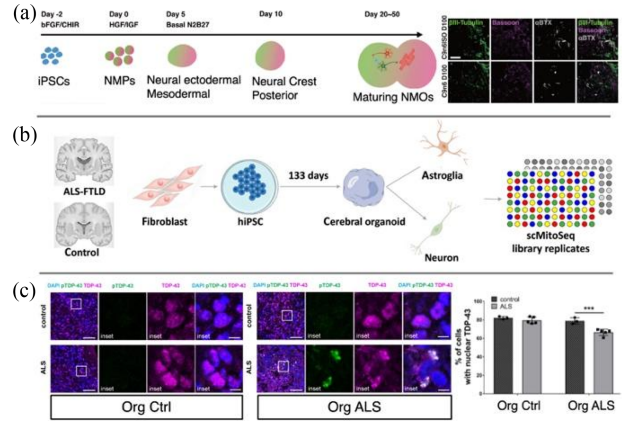


Fig. 2 Organoid modeling ALS pathology. (a) Neuromuscular organoids derived from C9orf72 ALS iPSCs, reproducing contraction weakness, denervation, and Schwann cell loss [20], (b) Cerebral organoids harboring C9orf72 mutation used to study mitochondrial dysfunction in astroglia linked to FTLN [21], and (c) Cerebral organoids modeling sporadic ALS, showing prion-like propagation of TDP-43 pathology upon exposure to patient-derived spinal cord protein extracts [22] (Adapted from Refs. 20,21,22 on the basis of OA)

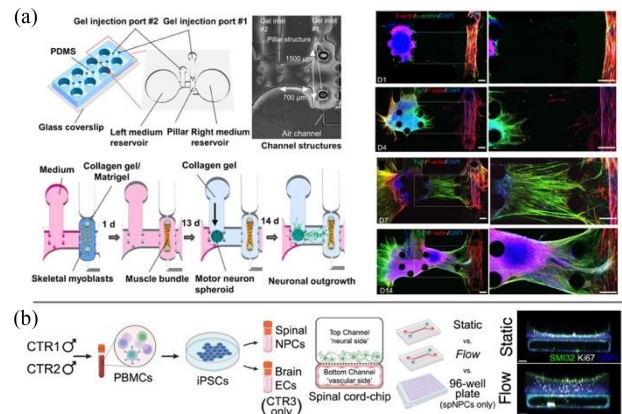


Fig. 3 MPS modeling ALS pathology. (a) Neuromuscular junction model connecting iPSC-derived motor neuron spheroids and engineered skeletal muscle tissue, used to reproduce ALS-related pathological features and evaluate therapeutic effects [23], and (b) Spinal cord-on-chip model integrating patient-derived motor neurons and brain microvascular endothelial-like cells under perfusion, recapitulating ALS-specific neuronal degeneration and synaptic dysfunction [24] (Adapted from Ref. 23,24 on the basis of OA)

3.1.2. 산발성 ALS 오가노이드

Tamaki 등은 산발성 ALS를 모사한 대뇌 오가노이드를 보고했다[22] (Fig. 2). 산발성 ALS의 경우, 중추신경계 세포 내부에 TDP-43이라는 단백질이 비정상적 위치에 분포하고 응집되는 것이 대표적인 증상이다. 이 연구는 대뇌 오가노이드를 이용해, 산발성 ALS 환자에서 추출한 척수 단백질을 접종했을 때 TDP-43 병리 형성이 유도되고 확산될 수 있음을 증명하여,

Table 1 Challenges and research directions for advanced ALS pathophysiology modeling in MPS

Challenges (Section 4)	Major pathology/mechanism	Current development	Limitations & future directions	References
Neural fluid dynamics (Section 4.1)	CSF and interstitial fluid compartments; BBB, glymphatic system, and choroid plexus. Impaired clearance of neurotoxic solutes contributes to ALS pathology	BBB-on-chip models using membranes and sensors; choroid plexus MPS with reverse flow showing occludin loss, fenestration, claudin-1 and RSPH9 upregulation	Few systems reproduce compartmentalization and dynamic flow. Models reflecting ALS-specific clearance defects are required	[8,25]
Neuroimmune responses (Section 4.2)	Activated microglia and astrocytes drive neuroinflammation; disease-associated microglia emerge in AL	BBB-type chips partially incorporate immune cell	Lack of diverse microglial phenotypes and immune-neural crosstalk. ALS-relevant infiltration pathways remain unmodeled	[8]
Neural ECM remodeling (Section 4.3)	ECM regulates cell adhesion, proliferation, and synaptogenesis. ALS shows ECM stiffening, fibrosis, and abnormal elasticity	Hydrogels (HA, gelatin, methacrylated cellulose, agarose, fibrin, decellularized ECM) explored; electronic/chemical ECM modulation attempted	Pathology-specific ECM adaptation is limited. Next-generation hydrogels and ALS-tailored ECM MPS are needed	[8,26,27,28, 29]
Pathological microenvironmental cross-talk (Section 4.4)	Altered glucose/glutamate transport, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, impaired waste clearance; endothelial and immune cell interactions implicated in ALS	BBB-based platforms mimic barrier transport and vascular response	Current models lack patient-derived or aged cells and multi-organ integration. Crosstalk with immune/endothelial compartments remains underexplored	[8,30]

세포-세포간 전염이 가능함을 밝혔다. 즉, 환자 유래 병원성 TDP-43이 인체 신경 조직에서 프리온과 유사한 방식으로 병리를 전파할 수 있음을 실험적으로 입증한 사례이다.

3.2. ALS MPS

현재까지 ALS 병리 표현형을 모사한 MPS는 매우 드물게 보고되고 있으나, 병리 기전에 대한 이해 및 치료물질 시험을 위한 진전을 이루어 왔다. 세포 배양, 공간적·시간적 자극, 기계적 자극을 정밀하게 제어할 수 있는 MPS의 장점을 활용해, 신경-근 조직의 복잡성을 재현하고 ALS 병리를 모사했다. 또한, 신경 조직 내 유체 유동 특징을 반영하여, 신약 후보 물질의 효능을 평가할 수 있는 플랫폼으로서의 활용 가능성을 제안한다.

Osaki 등은 최초로 ALS의 병리적 표현형 모사한 MPS를 보고하였다[23] (Fig. 3). 이 연구는 구획화된 미세유체 디바이스를 이용하여, 광민감성 Channel-rhodopsin-2가 도입된 iPSC 유래 운동 뉴런 스페로이드와 골격근 조직을 연결한 형태로 구축하였다. 잘 발달된 신경-근 접합을 통해 광자극 기반 근수축 유도가 성공적으로 이루어졌으며, 근조직에 연결된 미세 기둥 변위 측정을 통해 근수축 기능을 정량적으로 평가하였다. 이 MPS를 이용해, 산발성 ALS 환자에서 유래한 iPSC 운동 뉴런 스페로이드를 적용한 결과, 질환에 의한 근수축 감소가 정량적으로 측정되었고, 운동 뉴런의 퇴행, 골격근 전구세포의 세포사멸 증가 등과 같은 병리적 특징이 관찰되었다. 특히, 라파마이신(Rapamycin)과 보수티닙(Bosutinib)을 병용 투여한 경우, 근수축 기능의 회복이 확인되어, 이와 같은 MPS가 ALS 약물 스크리닝에 활용 가능한 전임상 모델로서 잠재력이 있음을 입증하였다.

Lall 등은 혈액뇌장벽과 인접한 척수 신경 조직을 재현한 MPS를 보고했다[24] (Fig. 3). 이 연구는 조기 진단한 산발성 ALS 환자 iPSC에서 유래한 운동 뉴런과 뇌 미세혈관 내피세포 유사 세포를 MPS에 함께 배양했다. 여기에 배양액 유동을 발생 시키자, 뉴런의 성숙이 유의하게 촉진되었다. 전사체 및 단백질체 분석에서 정상인 유래 운동 뉴런을 배양한 대조군 대비, ALS 실험군에서 신경섬유(Neurofilament) 발현 증가가 관찰되었으며, 단일핵 RNA 시퀀싱을 통해 MPS에서 발달된 신경조직에 두 가지 운동 뉴런 아형(Subpopulation)이 존재함이 밝혀졌고, ALS 특이적인 글루타메이트 및 시냅스 신호 전달의 이상도 확인되었다.

4. ALS 병태생리 모사 고도화를 위한 도전 과제

최근 인체 조직의 체외 배양 및 질환 모사 기술의 활발한 발전과 더불어, 오가노이드 및 MPS를 이용한 ALS 질환 모사 연구에도 진전이 이루어져 왔다. 그러나, ALS의 발병 원인, 병리 발달 기전, 치료 타겟 발굴, 후보 신약의 신뢰성 높은 효능 검증을 위해서는 보다 광범위하게 관련 조직의 구성을 모사하고, 각 단위에 작용하는 변인을 통제할 수 있는 MPS 개발이 요구된다. 예를 들어, Table 1과 같이 신경조직 내 유체 유동과 이에 기반한 병원성 물질 및 치료 인자의 이동, 뇌, 척수, 상위 운동 뉴런, 하위 운동 뉴런, 근육, 뇌와 척수의 혈액 장벽, 이외 신경 및 근조직에 대한 혈관화 시스템, 림프계, 신경 특이적 면역 체계 등을 재현한 시스템이 고려될 수 있으며, 후보 신약 또는 세포치료제

등의 약리학적, 약물동태학적, 약물동역학적 분석과 검증 병행이 필요하다.

#### 4.1. 신경조직내 유체 유동 모사

최근 뇌와 척수의 항상성 유지를 위한 뇌간질액 및 뇌척수액 구획화 및 수송 시스템에 대한 중요한 발견이 이루어져 왔다[8]. 특히, 글림프 시스템(Glymphatic System)이 베타 아밀로이드( $\beta$ )와 같은 신경 독성 물질 제거에 있어 핵심적인 역할을 한다는 사실과 수막 및 경막 림프관의 역할 규명은 신경계 항상성 메커니즘이 매우 복잡한 상호작용에서 기인한다는 사실에 대한 이해를 발전시켰다.

뇌의 항상성 유지에서 중추신경계는 미세혈관으로 이루어진 혈액뇌장벽, 지주막(Arachnoid Membrane), 맥락얼기(Choroid Plexus)의 혈액-뇌척수액 장벽 등을 이용해 신경계 외부 체액으로부터 자신을 보호한다. 이와 같은 중추신경계의 체액 구획화 및 독특한 수송 시스템은 신경조직의 항상성 유지에 필수적인 역할을 하며, ALS를 포함한 여러 신경퇴행성질환에서 뇌 체액 수송 시스템의 병리적 변화가 발견되므로, MPS 설계에서 반드시 고려되어야 할 요소이다. 최근 몇 년간, 혈액뇌장벽을 모사하는 MPS가 활발하게 개발되어 왔다. 멤브레인을 이용해 장벽을 개발한 방법, 센서를 통합하여 장벽 기능을 정량적으로 측정할 수 있는 수단을 구축한 방법 등이 제안되었다. 반면, 뇌 체액 수송 구획을 재현한 MPS는 비교적 드물게 보고되고 있다. Lim 등은 맥락얼기를 모사한 시스템을 구축하였는데, 좌우 교반으로 역방향 유동(Counter Flow)이 발생하고 흐름이 전환되는 동적 유동 환경을 구현했다[25]. 이 시스템은 맥락얼기 상피세포(Choroidal Epithelial Cells)를 모세혈관 네트워크에 인접하게 공배양할 수 있는 구조를 이용했는데, 동적 유동 조건에서 모세혈관 내 Occludin의 발현이 유의하게 감소하였고, 국소적으로 창모양(Fenestrated) 혈관 구조에 더 가까운 구성이 형성되었으며, 상피 조직의 마커인 Claudin-1과 RSPH9의 유의한 발현 증가를 유도하였다.

#### 4.2. 신경조직 내 면역 반응 모사

인체는 감염에 대한 초기 방어 메커니즘으로 선천면역계(Innate Immunity)를 작동시킨다. 그런데 최근 신경퇴행성 질환의 핵심 요인으로 신경조직 내 선천 면역계의 활성화가 지목되었다[8]. 면역세포가 활성화 될 때 방출되는 염증 매개물질은 주변 뉴런의 기능과 구조를 손상시킬 수 있으며, 이는 신경퇴행성 질환의 병태생리적 진행을 촉진시킨다.

중추신경계의 선천면역에는 대식세포(Macrophage)와 미세아교세포(Microglia)가 있다. 대식세포는 수막, 혈관주위 공간, 맥락얼기 등에서 발견되며, 미세아교세포는 뇌 실질(Parenchyma)에 존재한다. 단일세포 분석(Single-cell Analysis)를 통해, ALS에서 새로운 병리 미세아교세포(Disease-associated Microglia) 군집이 발견되었으며, 앞으로 이러한 미세아교세포 아형이 ALS 발병 및 진행 과정에서 어떤 역할을 하는지에 대한 이해가 필요하다.

즉, ALS 병리 미세아교세포의 유전자를 표적하는 약물 등을 MPS에서 시험해보는 방법을 통해, 더 나은 치료 전략을 설계할 수 있다.

#### 4.3. 신경조직 고유한 세포외기질 모사

신경조직 MPS 개발에서 중요한 요소 중 하나는 원래 조직의 세포외기질(Extracellular Matrix)을 정밀하게 재현하는 것이다. 세포외기질은 단순한 기계적 지지체의 역할을 넘어, 세포의 증식, 분화, 이동, 축삭의 수초화 및 시냅스 형성 등 기능적 성숙을 조절하는 핵심 인자로 작용한다[26]. 이에 따라, ALS MPS를 고도화하기 위해서는 세포외기질의 구성 및 구조적 특성에 대한 고려가 필수적이다.

중추신경계의 세포외기질은 섬유성 단백질(콜라겐, 파이브로넥틴 등)의 비율이 낮고, 무정형 응집체 형태의 격자 구조를 형성한다[27]. 주요 구성 성분은 히알루론산, 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸, 헤파란 황산 프로테오글리칸, 링크 단백질, 테나신, 라미닌, 릴린 등의 당단백질이다. 신경조직 세포외기질의 병리적 변화는 신경기능에 중대한 영향을 미칠 수 있다. ALS의 경우 정상에 비해 4형 콜라겐의 증가가 발견되었으며, 여러 신경질환에서 세포외기질의 강성 및 탄성계수 변화가 발견되었다.

결론적으로, 신경조직의 세포외기질 특성과 ALS 병리 발달에 따라 나타나는 변화를 이해하는 것은 세포외기질-세포 상호작용을 유도하고 병태생리적 미세환경을 정밀하게 재현할 수 있는 생체재료 설계의 핵심이 된다. 신경 조직 세포외기질을 재현하는 하이드로젤은 물리적, 화학적 유연성과 세포 친화성으로 인해 널리 활용되고 있다[8]. 하이드로젤은 고함수성 고분자 네트워크로 구성되어 있어, 세포외기질의 수분 함량, 연성(Softness), 기계적 특성 등을 모사하는 데 적합하다. 이러한 특성은 신경세포의 부착, 성장, 분화에 중요한 역할을 한다.

특히, 하이드로젤은 바이오프린팅 기반 제조 방법에 적합하고, 미세유체 디바이스 기반 세포 배양 시스템 제작에도 적용될 수 있다는 점에서 MPS 구현에 매우 유리하다. 실제로 최근 연구에서는 히알루론산, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 아가로스, 피브린, 탈세포화 신경 조직 등 다양한 천연 및 합성 고분자를 기반으로 하는 하이드로젤이 신경조직 MPS 제작에 사용되고 있으며, 신경세포의 전기생리적 활성을 유지하고, 시냅스 형성과 신경 회로 형성을 유도하는 데 기여한다[28,29]. 이처럼 하이드로젤은 신경조직의 세포외기질 재현을 위한 생체재료로서, ALS 병리 모사, 약물 전달 시스템 등 다양한 응용 가능성을 지니며, 향후 MPS 연구의 핵심 기반 기술로서 그 중요성이 더욱 부각될 것이다.

#### 4.4. 신경조직 미세환경의 병리적 교란 모사

신경조직은 ALS의 병리적 발달에 기여하는 여러가지 요소를 축적하는데, 필수 분자의 응집, 에너지 대사 및 글루타메이트 수송의 감소, 산화에 의한 손상 및 미토콘드리아 손상 등이 있다[8]. 이로 인해 생화학적 및 생물물리학적 특성, 세포 기능 등의 변화와 함께 신경조직 미세환경의 교란이 발생하게 된다. 그동안

많은 연구들이 수행되어 왔지만, 이러한 근본적인 변화들이 질환의 발병과 진행에 어떤 역할을 하는지는 아직 대부분 밝혀지지 않은 상태이다. 이는 ALS 발병 및 진행 초기 단계에서 발견할 수 있는 잠재적 취약성 요소를 식별하는 데 핵심적이며, 진단 및 조기 개입 전략 설계에 중요한 근거를 마련할 수 있다.

예를 들어, ALS 모델을 위한 노화 현상의 모사가 고려될 수 있다. 세포 노화에 의해 염증성 사이토카인과 같은 노화 관련 분비 표현형이 발현하는데, 이는 만성 염증인 이른바 염증노화(Inflammaging)를 유발한다. 염증은 ALS를 비롯한 신경퇴행성 질환의 공통적인 특징으로, 대부분의 신경퇴행성질환이 친염증성 경로를 공유하고 있어, 세포 노화 및 염증노화에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다. 그럼에도 불구하고, 여전히 세포 노화와 ALS 병태생리 사이의 복잡한 상호작용은 충분히 밝혀져 있지 않다. 그 이유 중 하나는 고령 인간 세포 자원의 부족이다. 기존의 불멸화된 세포주나 젊은 공여자로부터 유래한 1차 세포(Primary Cell)를 사용하는 연구는 노화 관련 표현형을 모사하는데 한계가 있다. 따라서 젊은 사람과 고령자 모두로부터 얻은 1차 세포를 활용하는 것이 필수 적이나, 실제로는 제한된 공급성과 낮은 수율로 인해 이 접근법은 비효율적이다.

노화된 세포가 ALS에서 어떤 역할을 하는지를 규명하는 것 외에도, MPS는 장-뇌 축(Gut-brain Axis)과 같은 조직 간 상호작용이 노화 및 노화 관련 질환에서 어떤 영향을 미치는지를 밝히는 데 효과적으로 활용될 수 있다. 더 나아가, 체외에서 복잡한 생체 인터페이스를 재현할 수 있는 능력은 신경혈관 단위에서 ALS 관련 노화를 조사하는 데에도 중요한 역할을 할 수 있다.

신경조직 내 혈관의 병리적 손상 또한 ALS 질병 이해에 중요한 역할을 한다[8]. 신경혈관 단위 내에서 혈액 장벽은 혈류를 통해 유입될 수 있는 병원체나 유해 물질로부터 신경조직을 보호한다. 그런데 많은 경우, ALS 증상이 나타나기 전에 이미 신경혈관의 기능장애가 발생함이 밝혀져 왔다. 질환이 진행됨에 따라, 혈관 형태 및 신경혈관 단위 구성 세포의 변화가 나타나고, 이로 인해 혈관의 구조적 완전성이 손상되어 질환의 중증도가 가속화된다. MPS를 이용한 혈액뇌장벽 모사 연구는 많은 진전을 이루어왔으나, 여전히 이 장벽 시스템과 신경 조직을 연결하여 ALS와 장벽 기능 간의 상호 작용을 모사한 연구가 더 많이 필요한 실정이다.

최근에는 신경조직 외에 존재하던 면역세포가 신경계로 침투하여, ALS 등 신경퇴행성질환의 병태 생리에 관여하고 있음이 밝혀졌다[30]. 침투한 면역 세포는 항원 특이적 T세포, B세포, 수지상세포, 단핵구, 그리고 비특이적 과립구 등 다양하며, 여러 장벽을 통해 중추신경계에 침투한 것으로 보고되었다. 이러한 결과는 면역 미세환경과 ALS 진행의 관계를 규명하는 연구의 중요성을 강조하며, 이를 위해 신경조직의 면역체계 기능을 모사할 수 있는 MPS가 필요하다. 현재까지 면역세포 연구는 혈액 뇌장벽 MPS에 국한되어 있으며, 다른 침투 경로에 대한 연구는 미진하다.

### 5. 결론

ALS의 병태생리를 정밀하게 재현하고 치료 전략을 개발하기 위한 방안으로서, MPS는 기존 동물모델의 한계를 극복할 수 있는 유망한 대안으로 부상하고 있다. 특히 유도만능줄기세포(iPSC), 오가노이드, MPS 등 세포 및 조직공학 기반 기술의 융합은 ALS의 유전적, 분자적, 기능적 병리 특징을 체외에서 재현하는 데 효과적으로 활용되고 있다.

최근 연구들은 C9orf72, SOD1 유전자 변이 및 TDP-43 응집 등의 ALS 병리 기전을 반영한 오가노이드 및 MPS 모델을 통해, 운동 뉴런의 퇴행, 근수축 약화, 글루타메이트 흥분 독성 등을 정량적으로 재현하는 데 성공하였다. 또한, 신경-근 접합(NMJ) 기능 평가, 신약 반응성 분석, 병원성 단백질의 전과 기전 규명 등 다양한 측면에서 ALS 연구의 확장 가능성을 제시하고 있다.

그러나 향후 MPS 기반 ALS 모델의 활용도를 높이기 위해서는 중추신경계 내 유체 및 체액 순환 모사, 신경 면역계 병태생리적 반응 통합, 신경조직 고유의 세포외기질 재현, 신경 미세환경 구축 등과 같은 도전 과제 해결이 요구된다.

더불어, 임상 적용을 위한 단계적 발전 전략도 병행될 필요가 있다. MPS 이용의 임상 전환에 있어 미국 하버드 대학 및 Wyss 연구소가 매우 앞서 나가고 있고, FDA 또한 규제 마련에 적극 협력을 시도하고 있는 학문·정책적 변화에도 불구하고, MPS를 직접 임상에 적용한 사례는 아직 드문 실정이다. 현재 MPS는 기술 성숙도(Technology Readiness Level, TRL) 기준에서 대부분 실험실에서 개념을 검증한 단계 또는 그보다 약간 더 진전된 3-4 단계에 머무르고 있다. 그러나 향후 다기관 비교 연구와 프로토콜 표준 수립이 진행된다면, TRL 단계를 확장하며 임상 시험과 규제 승인 과정에 활용될 수 있는 신뢰성 있는 보조 도구로 자리매김할 수 있을 것이다.

또한, 플랫폼의 표준화 및 품질관리 체계 확립, 고속 스크리닝 기술과의 통합, 규제기관과의 협업을 통한 비임상 유효성 검증 체계 마련이 병행되어야 한다. 최근 FDA 현대화법 2.0과 같은 제도 변화는 동물실험 대체 모델에 대한 수요를 촉진하고 있어, MPS의 규제 수용성 확대 가능성을 보여준다.

궁극적으로 ALS MPS는 기초병리 연구에서부터 신약개발, 환자 맞춤형 치료 전략 수립에 이르기까지 전주기적 응용이 가능한 정밀 의료 기술로 발전할 수 있을 것이다. 또한 임상 전환 가능성과 기술 성숙도를 높여 나가는 과정이 향후 연구자와 산업계, 규제기관 모두에게 중요한 과제가 될 것이다.

### ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (Ministry of Science and ICT) (No. RS-2024-00423107).

## REFERENCES

- National Institutes of Health, Amyotrophic lateral sclerosis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/>
- Talbott, E. O., Malek, A. M., Lacomis, D., (2016), Chapter 13 - The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis, *Handbook of Clinical Neurology*, 138, 225-238.
- Raguseo, F., Wang, Y., Li, J., Petrić Howe, M., Balendra, R., Huyghebaert, A., Vadukul, D. M., Tanase, D. A., Maher, T. E., Malouf, L., (2023), The ALS/FTD-related C9orf72 hexanucleotide repeat expansion forms RNA condensates through multimolecular g-quadruplexes, *Nature Communications*, 14(1), 8272.
- Balendra, R., Isaacs, A. M., (2018), C9orf72-mediated ALS and FTD: Multiple pathways to disease, *Nature Reviews Neurology*, 14(9), 544-558.
- Berdyński, M., Miszta, P., Safranow, K., Andersen, P. M., Morita, M., Filipek, S., Żekanowski, C., Kuźma-Kozakiewicz, M., (2022), SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity, *Scientific Reports*, 12(1), 103.
- Mohassel, P., Donkervoort, S., Lone, M. A., Nalls, M., Gable, K., Gupta, S. D., Foley, A. R., Hu, Y., Saute, J. A. M., Moreira, A. L., (2021), Childhood amyotrophic lateral sclerosis caused by excess sphingolipid synthesis, *Nature Medicine*, 27(7), 1197-1204.
- Fisher, E. M., Greensmith, L., Malaspina, A., Fratta, P., Hanna, M. G., Schiavo, G., Isaacs, A. M., Orrell, R. W., Cunningham, T. J., Arozena, A. A., (2023), Opinion: More mouse models and more translation needed for ALS, *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 30.
- Pramotton, F. M., Spitz, S., Kamm, R. D., (2024), Challenges and future perspectives in modeling neurodegenerative diseases using organ-on-a-chip technology, *Advanced Science*, 11(32), 2403892.
- Han, J. J., (2023), FDA modernization act 2.0 allows for alternatives to animal testing, *Artificial Organs*, 47(3), 449-450.
- Zhu, J., Ji, L., Chen, Y., Li, H., Huang, M., Dai, Z., Wang, J., Xiang, D., Fu, G., Lei, Z., (2023), Organoids and organs-on-chips: Insights into predicting the efficacy of systemic treatment in colorectal cancer, *Cell Death Discovery*, 9(1), 72.
- Emulate, Organ-chips & organoids: Better together. <https://emulatebio.com/how-organoids-and-organ-chips-work-together/>
- Kogler, S., Kõmurcu, K. S., Olsen, C., Shoji, J.-y., Skottvoll, F. S., Krauss, S., Wilson, S. R., Røberg-Larsen, H., (2023), Organoids, organ-on-a-chip, separation science and mass spectrometry: An update, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 161, 116996.
- Virumbrales-Muñoz, M., Ayuso, J. M., (2022), From microfluidics to microphysiological systems: Past, present, and future, *Organs-on-a-CHIP*, 4, 100015.
- Baker, T. K., Van Vleet, T. R., Mahalingaiah, P. K., Grandhi, T. S. P., Evers, R., Ekert, J., Gosset, J. R., Chacko, S. A., Kopec, A. K., (2024), The current status and use of microphysiological systems by the pharmaceutical industry: The international consortium for innovation and quality microphysiological systems affiliate survey and commentary, *Drug Metabolism and Disposition*, 52(3), 198-209.
- Vatine, G. D., Barrile, R., Workman, M. J., Sances, S., Barriga, B. K., Rahnama, M., Barthakur, S., Kasendra, M., Lucchesi, C., Kerns, J., (2019), Human iPSC-derived blood-brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications, *Cell Stem Cell*, 24(6), 995-1005.
- Adriani, G., Ma, D., Pavesi, A., Kamm, R. D., Goh, E. L., (2017), A 3D neurovascular microfluidic model consisting of neurons, astrocytes and cerebral endothelial cells as a blood-brain barrier, *Lab on a Chip*, 17(3), 448-459.
- Zhu, Y., Wang, L., Yu, H., Yin, F., Wang, Y., Liu, H., Jiang, L., Qin, J., (2017), In situ generation of human brain organoids on a micropillar array, *Lab on a Chip*, 17(17), 2941-2950.
- Teixeira Carvalho, D. J., Moroni, L., Giselsbrecht, S., (2023), Clamping strategies for organ-on-a-chip devices, *Nature Reviews Materials*, 8(3), 147-164.
- Maoz, B. M., Herland, A., FitzGerald, E. A., Grevesse, T., Vidoudez, C., Pacheco, A. R., Sheehy, S. P., Park, T.-E., Dauth, S., Mannix, R., (2018), A linked organ-on-chip model of the human neurovascular unit reveals the metabolic coupling of endothelial and neuronal cells, *Nature Biotechnology*, 36(9), 865-874.
- Gao, C., Shi, Q., Pan, X., Chen, J., Zhang, Y., Lang, J., Wen, S., Liu, X., Cheng, T.-L., Lei, K., (2024), Neuromuscular organoids model spinal neuromuscular pathologies in C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis, *Cell Reports*, 43(3),
- Nie, Y., Szebényi, K., Wenger, L. M., Lakatos, A., Chinnery, P. F., (2025), Origin and cell type specificity of mitochondrial DNA mutations in C9orf72 ALS-FTLD human brain organoids, *Science Advances*, 11(10), eadr0690.
- Tamaki, Y., Ross, J. P., Alipour, P., Castonguay, C.-É., Li, B., Catoire, H., Rochefort, D., Urushitani, M., Takahashi, R., Sonnen, J. A., (2023), Spinal cord extracts of amyotrophic lateral sclerosis spread TDP-43 pathology in cerebral organoids, *PLoS Genetics*, 19(2), e1010606.
- Osaki, T., Uzel, S. G., Kamm, R. D., (2018), Microphysiological 3D model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from human IPS-derived muscle cells and optogenetic motor neurons, *Science Advances*, 4(10), eaat5847.
- Lall, D., Workman, M. J., Sances, S., Ondatje, B. N., Bell, S., Lawless, G., Woodbury, A., West, D., Meyer, A., Matlock, A., (2025), An organ-chip model of sporadic ALS using iPSC-derived spinal cord motor neurons and an integrated blood-brain-like barrier, *Cell Stem Cell*, 32(7), 1139-1153.
- Lim, J., Rhee, S., Choi, H., Lee, J., Kuttappan, S., Nguyen, T. T. Y., Choi, S., Kim, Y., Jeon, N. L., (2023), Engineering choroid plexus-on-a-chip with oscillatory flow for modeling brain metastasis, *Materials Today Bio*, 22, 100773.

26. Pati, F., Jang, J., Ha, D.-H., Won Kim, S., Rhie, J.-W., Shim, J.-H., Kim, D.-H., Cho, D.-W., (2014), Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink, *Nature Communications*, 5(1), 3935.
27. Bonneh-Barkay, D., Wiley, C. A., (2009), Brain extracellular matrix in neurodegeneration, *Brain Pathology*, 19(4), 573-585.
28. Kong, J. S., Huang, X., Choi, Y. J., Yi, H. G., Kang, J., Kim, S., Kim, J., Lee, H., Rim, Y. A., Ju, J. H., (2021), Promoting long-term cultivation of motor neurons for 3D neuromuscular junction formation of 3D in vitro using central-nervous-tissue-derived bioink, *Advanced Healthcare Materials*, 10(18), 2100581.
29. Bae, M., Ngo, H., Kang, Y. J., Lee, S. J., Park, W., Jo, Y., Choi, Y. m., Kim, J. J., Yi, H. G., Kim, H. S., (2024), Laminin-augmented decellularized extracellular matrix ameliorating neural differentiation and neuroinflammation in human mini-brains, *Small*, 20(23), 2308815.
30. Croese, T., Castellani, G., Schwartz, M., (2021), Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection, *Nature Immunology*, 22(9), 1083-1092.

**Hee-Gyeong Yi**

Associate Professor in the Department of Convergence Biosystems Engineering, Chonnam National University. Her research interest is microphysiological system engineering, bioprinting, biomechanical engineering, tissue engineering, and regenerative medicine.

E-mail: hgyi@chonnam.ac.kr

**Sang-Jin Lee**

Undergraduate student in the Department of Convergence Biosystems Engineering. His research interest is microphysiological system engineering, bioprinting, tissue engineering, and regenerative medicine.

E-mail: sangjin052487@gmail.com

**Yeong-Jin Choi**

Senior Researcher in the Advanced Bio and Healthcare Materials Research Division, Korea Institute of Materials Science. His research interest is biomaterials engineering, bioprinting, tissue engineering, and regenerative medicine.

E-mail: jinchoi@kims.re.kr

**Jin-A Kim**

Research Professor in the KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology. Her research interest is stem cell biology, microphysiological system engineering, tissue engineering, and regenerative medicine.

E-mail: jina0160@gmail.com