

# 미세생리시스템을 사용한 인체 골격근 모델링

장은석<sup>1</sup>, 진윤희<sup>2</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 공과대학 화공생명공학과

<sup>2</sup>연세대학교 의과대학 생리학교실

## Modeling human skeletal muscle with microphysiological systems: a narrative review

EunSeok Jang<sup>1</sup>, Yoonhee Jin, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical and Biomolecular Engineering, College of Engineering, Yonsei University, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Physiology, College of Medicine, Graduate School of Medical Science, Brain Korea 21 Project, Yonsei University, Seoul, Korea

**Purpose:** Conventional 2-dimensional cultures and animal models have limited ability to reproduce the structural complexity, dynamic mechanical cues, and sustained functionality of native skeletal muscle tissue. To overcome these limitations, skeletal muscle-on-a-chip platforms have been developed as advanced *in vitro* systems for studying muscle physiology, pathology, and regeneration.

**Current Concepts:** These microengineered systems incorporate essential features of skeletal muscle, including 3-dimensional architecture, cellular alignment, contractile function, and responsiveness to biochemical and mechanical stimuli. Recent advances, such as vascularization, multi-organ integration, and spaceflight-compatible designs, have expanded their applications in disease modeling and drug screening.

**Discussion and Conclusion:** This review examines key engineering strategies, biological performance metrics, and representative applications of skeletal muscle-on-a-chip systems. It also addresses technical challenges, including long-term functionality, measurement standardization, and clinical translation, and considers future prospects for their integration into preclinical testing and regenerative medicine.

**Key Words:** Skeletal muscle; Microphysiological systems; Tissue engineering

### 서론

미세생리시스템(microphysiological system, MPS)은 생체 조직의 구조와 기능을 생리적으로 관련된 조건에서 재현하는 것

을 목표로 설계된 시험관 내 모델이다[1]. 일반적으로 인간 또는 동물 유래의 세포 또는 조직으로 구성되며, 자연 장기의 생화학적, 기계적, 구조적 특징을 시뮬레이션하도록 설계된 미세 환경 내에서 유지된다. 이러한 시스템은 종종 미세 유체학, 생체 재료, 기계적 또는 전기적 자극을 통합하여 생체 내에서 발생하는 동적 단서를 재현한다[2]. MPS의 핵심 하위 집합은 장기 온어칩(organ-on-a-chip, OoC)으로, 미세 가공된 챔버와 제어된 유체 흐름을 사용하여 장기 수준의 아키텍처와 기능을 모델링하는 소형화된 칩 기반 플랫폼이다[3].

MPS의 개발은 기존의 2차원(2-dimensional, 2D) 세포 배양의 한계와 동물 모델과 관련된 번역 격차[4]에 의해 주도되어 왔

**Received:** June 11, 2025 **Accepted:** July 14, 2025

**Corresponding author:** Yoonhee Jin

E-mail: yoonheejin@yuhs.ac

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. 동물 연구는 역사적으로 전임상 연구와 약물 개발을 뒷받침해 왔지만, 약물 대사, 면역 신호 및 세포 조직의 중간 차이로 인해 임상 예측 가능성이 떨어지는 경우가 많다[5]. 반면, MPS는 장기 배양을 지원하고, 실시간 모니터링이 가능하며, 정량적이고 다중화된 기능 관독이 가능한 인간 관련 플랫폼을 제공한다[6-8]. 이러한 기능으로 인해 약물 스크리닝, 독성 테스트, 질병 모델링 및 재생 의학에서 채택이 증가하고 있다[9,10]. 또한, 특정 전임상 시험 상황에서 과학적으로 유효한 비동물 대안으로 MPS를 인정하는 규제 프레임워크가 등장함으로써 이러한 기술의 출현이 뒷받침되었다.

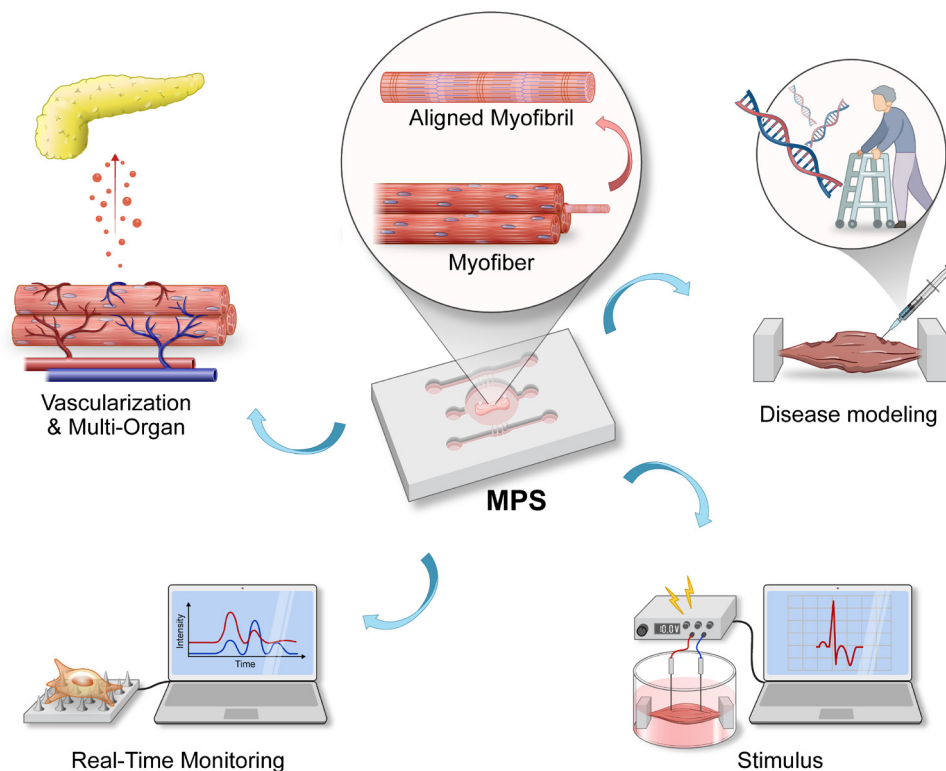
골격근 온어칩은 인간 골격근 조직의 구조와 기능을 모델링하는 것을 목표로 하는 MPS 기술의 집중적인 응용 분야이며, 전체 체질량의 약 40%를 차지하는 골격근은 운동, 자세, 신진대사 및 전신 항상성 유지에 필수적인 역할을 한다[11]. 하지만 기존 모델을 이용한 근육 생리 및 병리 연구는 근육 조직의 구조와 기능을 제대로 모방하지 못한다는 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 골격근 온어칩 시스템이 개발되어 소형화되고 제어 가능한 장치에 네이티브 근육의 정렬된 구조, 수축 기능 및 반응성을 재현할 수 있다[12]. 이러한 플랫폼은 유연한 포스트 또는 미

세 패턴 구조물 사이에 고정된 생체 모방 하이드로겔에 내장된 근육 전구세포를 활용하여 3차원(3-dimensional, 3D) 정렬된 근관 형성을 유도한다[13]. 그런 다음 힘 생성, 칼슘 과도 및 대사 활동과 같은 기능적 평가를 실시간으로 모니터링할 수 있다[14].

최근의 발전은 혈관 네트워크를 통합하고, 다른 장기 모델과 통합하고, 우주 비행 환경에 적응하여 사용 중단으로 인한 위축을 연구함으로써 근육 온어칩 시스템의 기능을 확장했다(Figure 1) [15]. 이러한 플랫폼은 약물 효능과 독성을 평가하고, 듀센 근 이영양증(Duchenne muscular dystrophy, DMD) 및 근감소증과 같은 근육 관련 질환을 모델링하며, 조직 재생 전략을 모색하는 데 점점 더 많이 사용되고 있다. 이 논문에서는 골격근 온어칩 플랫폼의 공학적 원리와 생물학적 특징을 요약하고, 대표적인 응용 분야에 대해 논의하며, 임상 번역 및 개인 맞춤형 의학을 향한 향후 방향을 조명한다.

## 장기 온어칩 시스템의 주요 특징

OoC 플랫폼은 미세 유체 기술과 조직 공학을 통합하여 체외에서 장기 수준의 주요 기능을 재현하는 것으로 정의된다. 기존



**Figure 1.** Overview of skeletal muscle on a microphysiological system (MPS), created with support from the Medical Illustration & Design (MID), Yonsei University College of Medicine. The platform supports vascularization, multi-organ integration, real-time monitoring, external stimulation, and disease modeling. It recapitulates native muscle structure, providing a versatile tool for skeletal muscle tissue engineering and therapeutic screening.

의 정적 배양과 달리 OoC 디바이스는 동적 흐름, 공간 구획화, 조직별 기계적 및 생화학적 단서를 통합하도록 설계되었다[16]. 이러한 기능을 통해 연구자들은 보다 현실적이고 제어 가능하며 확장 가능한 방식으로 조직 생리와 질병을 모델링할 수 있다.

OoC 플랫폼의 가장 큰 특징은 미세 유체 채널을 사용하여 혈관 관류 또는 간질성 유체 흐름을 시뮬레이션한다는 점이다[17]. 이러한 채널은 소프트 리소그래피 또는 3D 마이크로프린팅과 같은 기술을 사용하여 제작되므로 형상 및 흐름 역학을 정밀하게 제어할 수 있다. 연속 관류를 통해 OoC 시스템은 영양분 및 가스 교환, 폐기물 제거, 용해성 인자의 공간적 또는 시간적 구배 생성(정적 2D 또는 벌크 3D 배양에서는 잘 표현되지 않는 기능)을 가능하게 한다. 예를 들어, 혈관화를 모방하기 위해 내피화된 채널을 도입하여 장벽 기능, 면역 세포 이동 또는 조직 계면을 통한 약물 수송을 연구할 수 있다.

재료 선택은 OoC 시스템 설계에서 또 다른 중요한 요소이다[18,19]. 대부분의 플랫폼은 광학적 투명성, 가스 투과성, 소프트 리소그래피와의 호환성 때문에 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS)으로 제작된다. 그러나 약물 흡수나 기계적 내구성의 한계를 극복하기 위해 열가소성 플라스틱이나 하이브리드 하이드로겔과 같은 대체 재료가 점점 더 많이 연구되고 있다. 조직 챔버 내부에서 세포는 종종 콜라겐, 피브린(fibrin), 매트릭스(Matrigel) 또는 젤라틴 메타크릴레이트(methacrylated gelatin, GelMA)와 같은 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)을 복제하고, 기계적 지지력을 제공하는 생체 모방 하이드로겔에 내장된다. 하이드로겔의 강성, 다공성 및 생화학적 구성은 다양한 세포 유형의 분화, 정렬 및 기능적 성숙을 촉진하도록 조정할 수 있다.

특히 근육, 심장 또는 폐와 같이 흥분성 또는 기계적으로 활동적인 조직에 대한 OoC 플랫폼의 중요한 특징은 기계적 자극과 전기 자극의 통합이다[12]. 장치는 종종 신축성 있는 멤브레인(membrane)이나 공압식 액추에이터를 통합하여 호흡, 연동 운동 또는 운동의 기계적 환경을 모방하여 주기적인 변형을 전달한다. 골격근 온어칩 모델에서는 일반적으로 근관 성숙을 촉진하고, 수축을 유도하기 위해 전기 자극이 사용된다[13]. 이는 배양 챔버에 통합된 임베디드 전극 또는 전도성 코팅을 통해 이루어진다. 이와 동시에 미세 전극 어레이(microelectrode array) 및 기타 바이오센서를 통합하여 전기 생리학적 활동을 실시간으로 모니터링하여 근육 흥분성, 활동 전위 전파 또는 전기 기계적 결합의 정량적, 비침습적 판독값을 제공할 수 있다[14]. 일부 시스템에서는 전극 기반 패이싱의 대안으로 광유전학적 자극이 도입되어 빛에 민감한 이온 채널을 사용하여 수축 활성화에 대한

정확한 공간 및 시간 제어가 가능하다[20].

이러한 공학적 발전은 또한 간, 장, 췌장 또는 근육과 같은 여러 조직 유형이 개별 칩에서 배양되지만 공통 순환 회로를 통해 연결된 모듈식 상호 연결 시스템의 개발을 지원한다[21]. 이러한 다중 장기 플랫폼을 통해 생리적으로 관련된 흐름 조건에서 조직 간 통신, 전신 독성 또는 대사 누화를 연구할 수 있다. 예를 들어, 근육-간 또는 근육-췌장 모델을 사용하여 내분비 신호 또는 신진대사를 조사할 수 있다[22].

OoC 시스템은 기능적 다양성으로 인해 효능 평가와 독성 스크리닝 모두에서 신약 개발 파이프라인에서 점점 더 매력적으로 여겨지고 있다. 기존 모델에 비해 OoC는 조직별 약물 반응을 더 잘 요약하고, 화합물 소비를 줄이며, 고함량 이미징 또는 자동화된 분석과의 호환성을 제공한다. 또한, 비동물 실험 대안에 대한 전 세계 규제 당국의 관심과 인체 약물 반응의 예측 가능성을 개선하기 위한 도구로 OoC가 인정받으면서 그 채택이 가속화되고 있다.

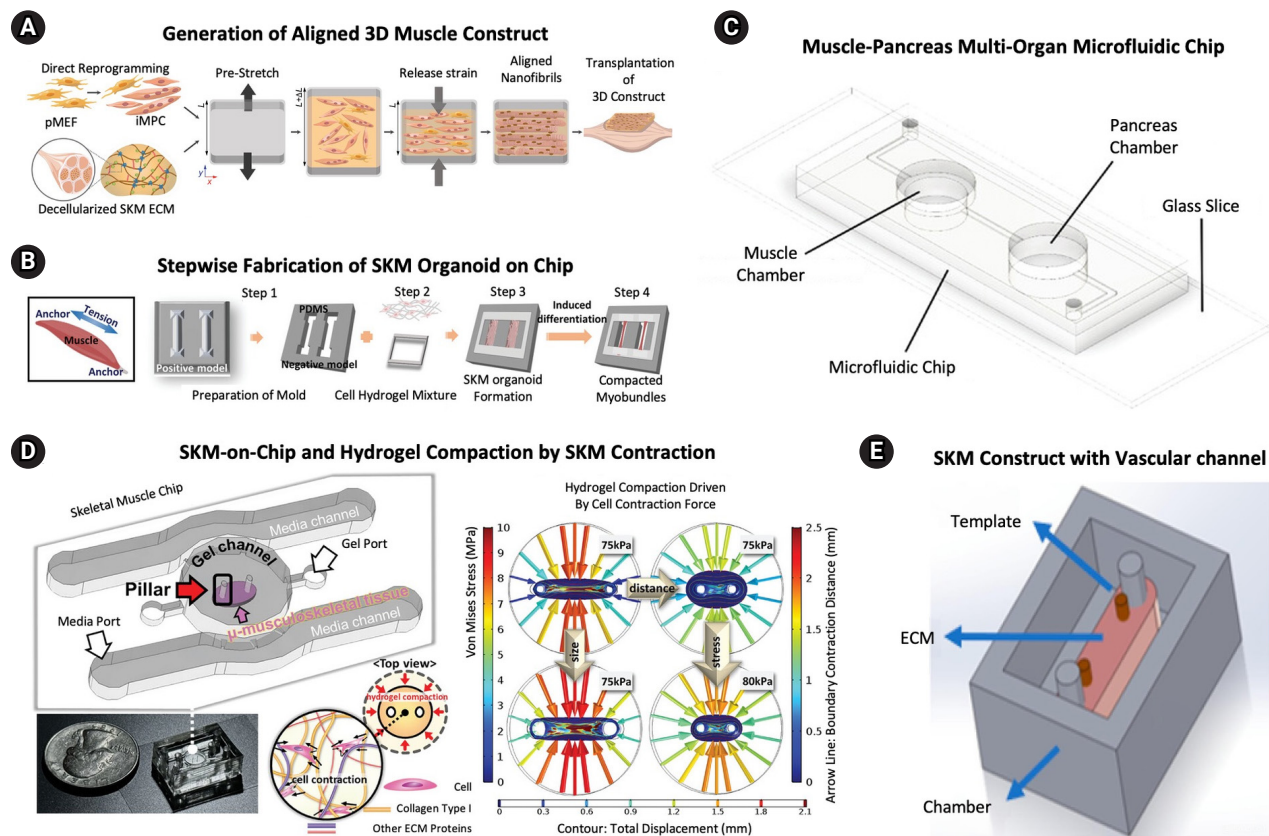
## 골격근 온어칩을 위한 엔지니어링 전략

### 1. 장기 온어칩 시스템에서 엔지니어링된 골격근 조직의 구현

골격근의 공간 조직을 복제하는 것은 생리적으로 관련된 근육 온어칩 시스템을 설계하는 데 있어 핵심적인 고려 사항이다. 자연 골격근 조직은 근막으로 조직된 고밀도로 정렬된 근섬유로 구성되어 있으며, 이러한 이방성은 효율적인 수축과 방향성 힘 생성에 필수적이다[23]. 이러한 구조를 시험관 내에서 재현하기 위해 생물물리학적 제약을 가하거나 근육 전구세포에 이방성 안내 신호를 제공하는 다양한 미세 공학 전략이 개발되었다(Figure 2) [24-28].

초기 접근법 중 하나는 3차원 포토패터닝 기법을 활용하여 미세유체 장치 내에 GelMA 기반 근육 다발을 제작하는 것이었다[29]. 이 디자인은 C2C12 근아세포의 일측 정렬을 용이하게 하고 기동 편향을 통해 수동 장력을 평가할 수 있게 했다. 분화 시, 구조물은 시간이 지남에 따라 증가하는 변형을 보이는 원통형의 다핵 다발을 형성했다. 이 시스템은 또한 심장 독소에 노출되면 용량 의존적으로 근육 구조가 파괴되고 장력 출력이 감소하여 근육 손상 모델링에 유용하다는 것을 보여줌으로써 약리학에서의 잠재력을 강조했다. 또 다른 연구에서는 다양한 직경의 콜라겐 타입 I 튜브를 사용하여 채널 내에서 배양된 근관의 정렬을 유도했다[30]. 이 연구는 튜브 직경이 근관 조직에 중요한 영향을 미치며, 작은 채널(~75 μm)이 큰 채널에 비해 더 많은 근막 유사 구조를 생성한다는 것을 보여주었다. 근관 형성의 재현성





**Figure 2.** Strategies and platforms for 3-dimensional (3D) skeletal muscle tissue modeling. (A) Schematic overview of the fabrication and transplantation of 3D skeletal muscle constructs using induced myogenic progenitor cells and decellularized skeletal muscle extracellular matrix (ECM). Adapted from Jin Y et al. *Adv Funct Mater* 2021;31:2006227, with permission [24]. (B) Schematic illustration of skeletal muscle organoid-on-a-chip fabrication. Adapted from Li J et al. *Adv Funct Mater* 2024;34:2401564, with permission [25]. (C) Schematic representation of a microfluidic multi-organ-on-a-chip with two chambers designed to co-culture skeletal muscle and pancreatic tissues, enabling inter-organ communication. Adapted from Fernández-Costa JM et al. *Adv Mater Technol* 2023;8:2200873, according to the Creative Commons license [27]. (D) Left: Schematic representation of a microfluidic skeletal muscle chip showing media and gel channels. Right: Hydrogel compaction driven by cell contraction force under varying physical conditions, including differences in distance, size, or stress. Adapted from Kim J et al. *Adv Funct Mater* 2024;34:2410872, according to the Creative Commons license [28]. (E) Schematic illustration of mold design for vascularization in 3D muscle tissue engineering. Adapted from Wan L et al. *Micromachines (Basel)* 2020;11:907, according to the Creative Commons license [26].

과 정렬 정도는 모두 직경이 작은 구조에서 크게 향상되었으며, 이는 물리적 경계 조건이 세포 골격 조직에 미치는 영향을 반영한다.

다른 전략으로 이방성 기계적 패터닝을 신축성 PDMS 기관에서 일축 변형으로 중합된 탈세포화된 근육 유래 세포 외 기질 (ECM) 하이드로겔에 적용했다[24]. 이 과정은 원섬유 단백질 및 기타 ECM 구성 요소의 정렬을 유도하여 원시 근육 전구세포의 방향과 용합을 유도하는 생체 모방 환경을 조성했다. 그 결과 생성된 근막 유사 조직은 시험관 내에서 향상된 정렬, 육종 구조 및 수축성을 보였다. 체적 근육 손실 및 DMD 마우스 모델에 이식한 결과, 조직 재생과 기능 개선이 촉진되어 재생 의학의 중개적 잠재력을 입증했다.

이방성 오가노이드 온어칩 모델은 PDMS 경계 제약 조건과 피브린-매트리겔 매트릭스를 사용하여 정렬된 근섬유 형성을 지원하는 일축 미세 환경을 생성하기 위해 구축되었다[25]. 이 시스템에서 배양된 C2C12 근아세포는 조직화된 육종 구조, 증가된 용합 지수, 전기 자극에 따른 향상된 수축 동역학을 나타냈다. 미오신 중쇄 이소형과 육종성  $\alpha$ -액티닌의 발현이 상향 조절되었고, YAP/TAZ 및 Rho/ROCK 신호 경로가 활성화되어 기계적으로 주도되는 근육 성숙을 반영했다. 동일한 플랫폼을 사용하여 조직을 10%, 5% 또는 1%  $O_2$ 로 순환시켜 간헐적 저산소증을 모델링했다. 경증에서 중증도의 저산소증은 적응성 비대를 촉진하고 힘 생성을 증가시킨 반면, 중증 저산소증은 수축성을 손상시키고 칼슘 역학을 변화시키며 미토콘드리아 기능을 방해했다.

N-acetylcysteine (NAC) 및 레스베라트롤과 같은 항산화 치료는 부분적으로 근육 성능을 회복하고 산화 스트레스를 감소시켜 산소 관련 병리 및 치료 반응을 연구하는 데 이 모델을 사용할 수 있음을 뒷받침했다.

골격근 온어칩 시스템의 기능 검증에는 일반적으로 수축성, 칼슘 과도현상 및 전기적 반응성 평가가 포함된다. 근육 활동을 정밀하게 제어하기 위해 채널로돕신-2를 발현하는 광유전학적으로 변형된 C2C12 근아세포를 콜라겐-매트리젤에 내장하고 탄성 마이크로포스트 사이에 매달린 정렬된 3D 미세 조직으로 조직화했다[31]. 이 구성은 포스트 처짐을 통해 수축력을 실시간으로 측정할 수 있게 했다. 펄스형 청색광 자극을 받은 조직은 최대 20 ms의 지연 시간으로 일관된 경련 반응을 보였으며, 평균 1.41  $\mu\text{N}$ 의 활성력을 생성했다. 또한 이 시스템은 공간적으로 정의된 자극과 복잡한 작동 패턴을 허용하여 소프트 로봇 공학 및 확장 가능한 기능 분석의 응용 분야를 지원했다.

혈관 형성은 자연 근육 환경을 복제하는 데 있어 생리적으로 매우 중요한 기능이지만, 머슬 온어칩 시스템에서의 구현은 여전히 제한적이다. 한 가지 전략은 폴리에스테르-파라핀 왁스 혼합물로 구성된 열 반응성 희석 템플릿을 사용하여 콜라겐 기반 ECM 스캐폴드 내에 원형 미세 유체 채널을 제작하는 것이다[26]. 이 채널은 C2C12 분화에 의해 유도된 ECM 리모델링 동안 그대로 유지되었으며, 이후 모세혈관 네트워크를 모방하기 위해 human umbilical vein endothelial cell로 내피화되었다. 이 엔지니어링 구조는 PDMS 기둥 사이의 근관 형성을 지원하고 템플릿을 제거하는 동안 구조적 무결성을 유지하여 3D 근육 조직에 관류 가능한 혈관을 삽입할 수 있는 실행 가능한 프레임워크를 제공했다.

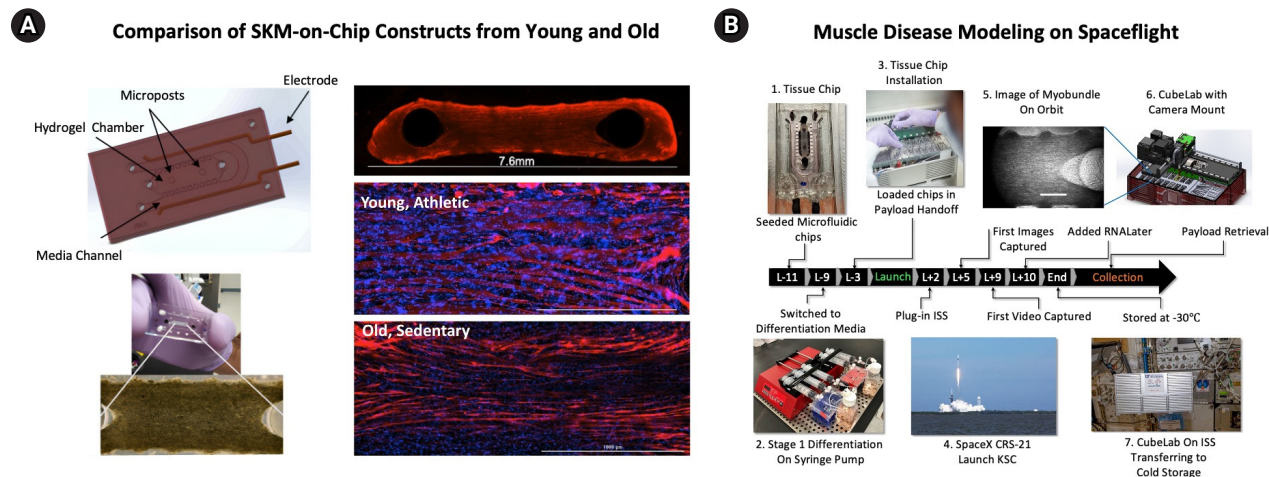
이러한 생리적 복잡성을 확장하여 장기 간 통신을 조사하기 위한 다른 시스템도 설계되었다. 한 예로, 전기 자극 골격근 조직을 연속 관류 및 통합 플라스모닉 바이오센서가 장착된 미세 유체 칩에서 췌장 베타세포 스펜로이드(mouse insulinoma-6, MIN6)와 공동 배양했다[27]. 전기 자극을 받은 C2C12 근육 다발을 연속 관류 및 통합 플라스모닉 바이오센서를 갖춘 미세 유체 칩 내에서 MIN6 유사 소구체와 함께 배양했다. 자극을 받으면 근육 조직은 시간 의존적인 방식으로 인터루킨(interleukin, IL)-6을 분비하여 췌장에서 인슐린 방출을 촉발했다. 시간적 상관관계 및 대조군 연구를 통해 IL-6가 주요 매개체임을 확인했다. 이 설정은 정의된 조건에서 마이오카인-내분비 신호의 시간 분해 분석을 가능하게 하여 제2형 당뇨병과 같은 대사 장애와 관련된 근육-췌장 상호작용을 연구할 수 있는 제어 가능한 플랫폼을 제공했다.

표준화 및 재현성의 한계를 해결하기 위해 또 다른 연구에서는 설계 및 하이드로겔 매개변수가 골격근 온어칩 성능에 미치는 영향을 체계적으로 조사했다[28]. 이 연구에서는 기둥 형상, 젤화 시간, 콜라겐-매트리젤 구성, 세포 시딩 밀도를 개별적으로 그리고 조합적으로 평가하는 검증된 프레임워크를 도입했다. 근육 밴드 압축, 약점 두께, 수축력, 전기 자극에 따른 반응 시간과 같은 주요 결과물을 정량적으로 평가했다. 최적의 조건(2 mg/mL 콜라겐과 0.82 mg/mL 매트리지, 30분 젤화,  $6 \times 10^6$  세포/mL)에서 가장 높은 수축 강도( $\sim 55 \mu\text{N}$ )와 향상된 기계적 강성을 가진 콤팩트하고 정렬된 조직이 생성되었으며 인장 테스트를 통해 확인되었다. 생화학 및 전사체 프로파일링을 비교한 결과, 최적화된 조건의 조직은 근육 발달, 기계 전달 및 회복과 관련된 유전자가 상향 조절된 반면, 최적이지 않은 조건의 조직은 위축 및 섬유증 관련 사이토카인(cytokine)인 IL-6 및 activin receptor-like kinase 1 (ALK1)의 발현이 증가한 것으로 나타났다.

## 2. 머슬 온어칩을 이용한 질병 모델링 및 치료 평가

골격근 온어칩 플랫폼은 DMD와 같은 유전적 근육 질환을 모델링하는 데 유용하다는 것이 입증되었다(Figure 3) [32,33]. 한 연구에서는 마이크로패턴 칩을 사용하여 DMD 환자의 디스트로핀(dystrophin) 결핍 근아세포를 기증자 유래 중간혈관모세포와 공동 배양하여 세포 기반 치료 잠재력[34]을 제어 평가할 수 있었다. 중간혈관모세포는 기증자 근아세포에 비해 훨씬 더 높은 수준의 디스트로핀 단백질을 생산했으며, 길이가 200  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 더 광범위한 막 국소화를 형성하는 디스트로핀 양성 세그먼트를 달성했다. 이 칩 기반 접근 방식을 통해 정의된 기계적 및 공간적 조건에서 기능적 단백질 복원을 정량적으로 평가할 수 있었으며, DMD에 대한 줄기세포 또는 전구세포 치료법을 평가하기 위한 인간 관련 체외 모델을 제공했다.

또 다른 연구에서는 기증자 특이적 인간 위성 세포를 사용하여 노화와 관련된 근육 감소를 조사했다[32]. 젊은 활동성(young active, YA) 및 고령 좌식성(old sedentary, OS) 기증자로부터 분리한 CD56<sup>+</sup> 세포를 콜라겐-매트리젤 하이드로겔에 내장하고, 5 mm 간격의 원통형 기둥 2개가 포함된 PDMS 미세유체 칩에 시딩했다. 세포는 기둥 사이에 고정된 정렬된 근다발로 자가 조직화되어 관류 상태에서 배양되었다. 통합 백금 전극을 통해 만성 저주파 전기 자극(3 V, 2 Hz, 2 ms, 5일간)을 가했습니다. YA 유래 조직은 동기 수축과 더 높은 변위 진폭( $\sim 1 \mu\text{m}$ )을 보인 반면, OS 유래 다발은 감소 또는 비동기 반응을 보였다. 전사체 분석 결과, YA 조직에서는 ACTN3, TNNI2, insulin-like growth factor (IGF)-1을 포함한 근육 및 비대성 마커의 상향 조



**Figure 3.** Strategies for disease modeling using a skeletal muscle-on-a-chip. (A) Left: Schematic of the microfluidic platform used to generate engineered muscle tissues. Right: Representative image of a formed muscle tissue and immunofluorescence staining of muscle tissue. Red: myosin heavy chain; blue: nuclei. Top: Representative image of an old sedentary-derived myobundle; middle and bottom: images of young athletic-derived and old sedentary-derived myobundles, respectively. Adapted from Giza S et al. *Aging Cell* 2022;21:e13650, according to the Creative Commons license [32]. (B) Timeline and workflow for a skeletal muscle-on-a-chip experiment conducted aboard the International Space Station (ISS). Adapted from Parafati M et al. *NPJ Microgravity* 2023;9:77, according to the Creative Commons license [33].

절이 더 강하게 나타난 반면, OS 조직에서는 반응이 약화되고 육종 조직이 파괴된 것으로 나타났다.

골격근은 체형을 유지하고 생리적 과정을 지원하는 데 필수적이다. 근골격계 기능은 영양, 감염, 부상 또는 외상, 특히 노화 및 당뇨병 인구에서 조직 퇴화에 기여하는 것으로 알려진 고급 당화 최종 산물(advanced glycation end-product, AGE) 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는다[35]. 최근 연구에서는 콜라겐-매트릭셀 매트릭스에 내장된 C2C12 근아세포로 형성된 3D 골격근 다발로 구성된 골격근 온어칩 시스템을 활용하여 PDMS 마이크로필라 사이에 고정시켰다. AGE로 처리한 결과, 근육 조직은 힘 발생이 감소하고 강성이 증가했으며, ECM 파괴 및 세포 스트레스를 나타내는 전사적 변화가 동반되었다. 이러한 결과는 특히 노화 및 당뇨병 관련 근육 소모의 맥락에서 근육 기능 장애에 대한 AGE 축적의 관련성을 강조한다.

우주 비행과 같은 극한 환경으로 인한 생리적 악화는 노화 관련 근감소증과 유사한 생리적 변화를 유도한다[36]. 한 연구에서는 젊은 남성 및 고령 남성 기증자의 근육 샘플에서 3D 근육 조직 칩을 개발하여 국제 우주 정거장에서 10일 동안 자율 배양했다[33]. 전사체 분석 결과, 지상 대조군에 비해 비행에 노출된 조직에서 근 형성, 신진대사, 칼슘 신호와 관련된 유전자의 하향 조절이 나타났으며, 노화된 기증자 유래 조직에서 더 뚜렷한 효과가 나타났다. 특히 미오신 중쇄 동형체(MYH1, MYH2, MYH6), ACTN3, MYL10의 발현은 미세 중력 하에서 오래된 샘플에서 현저히 감소하여 섬유 유형 구성의 변화와 수축 잠재력 손상을

나타낸다. 포스포프락토키나제(phosphofructokinase, *PFKP*)와 포스포놀피루베이트 카르복시키나제 2 (phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, *PCK-2*)와 같은 해당 작용과 관련된 유전자는 상향 조절되어 해당 작용 경로에 대한 대사적 적응을 시사한다. 이러한 연구 결과는 근육 조직 칩 플랫폼이 미세 중력 하에서 근육 감소증과 유사한 분자 변화를 모델링하고 연령별 치료 표적을 식별하는 데 유용한 도구라는 점을 강조한다.

우주 비행과 같은 환경적 스트레스 요인도 노화 관련 근감소증과 유사한 생리적 변화를 유발하는 것으로 밝혀졌다[37]. 원시 근육 세포를 시드한 정렬된 콜라겐 나노섬유를 사용하여 인공 골격근 구조물을 제작하고 국제우주정거장으로 발사했다. 7일 동안 미세 중력에서 보낸 후 전사체 및 단백질체 분석 결과, 근섬유 형성 감소, Wnt 및 Notch 신호의 하향 조절, 증가된 *GDF-15* 및 지질 대사 유전자를 포함한 세포 사멸 및 대사 재프로그래밍 마커의 증가가 임상적인 근감소증의 특징과 유사하게 나타났다. 유전자 세트 농축 분석을 통해 미세 중력에 노출된 구조물과 근감소증 근육 샘플의 전사적 시그니처가 겹치는 것을 확인했다. 중요한 것은 IGF-1 또는 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) 억제제로 치료하면 이러한 변화가 부분적으로 역전되어 세포 부착 및 근육 형성과 관련된 주요 유전자의 발현이 회복된다는 점입니다. 이러한 연구 결과는 노화 관련 근육 퇴화 및 재생 약물 스크리닝을 위한 전임상 모델로 공간 적응형 근육 온어칩 플랫폼의 사용을 뒷받침한다.



## 결론

골격근 온어칩 플랫폼은 기본적인 수축 조직에서 혈관 형성, 장기 간 통신, 환경 또는 질병으로 인한 근육 변성을 모델링할 수 있는 생리학적 관련 시스템으로 발전해왔다. 전임상 연구와 임상 번역에서 더 폭넓게 채택되기 위해서는 몇 가지 주요 과제를 해결해야 한다.

근골격계 치료제에 대한 관심이 높아지고 있음에도 불구하고 예측 가능한 전임상 모델이 부족하여 임상 번역이 여전히 어려움을 겪고 있다. 기존의 동물 연구는 특히 근감소증, 약액질 또는 노화 관련 퇴행과 같은 복잡한 조건에서 인간 고유의 근육 반응을 포착하지 못하는 경우가 많다. 또한 임상시험용 약물에 의해 유발되는 근육 독성을 안정적으로 예측할 수 있는 모델도 제한적이다. 머슬 온어칩 플랫폼은 인체 조직 구조와 기능적 결과물을 보다 충실하게 요약함으로써 이러한 격차를 해소할 수 있는 잠재력을 가지고 있다.

표준화는 여전히 중요한 우선 순위이다. 현재 디바이스 설계, 하이드로겔 구성, 전기 자극 프로토콜, 기능적 출력 지표의 가변성은 연구 전반의 재현성과 비교 가능성을 제한한다[38,39]. 최근 연구에서 조직 압축 및 힘 생성을 위한 최적의 파라미터가 확인되었지만, 합의된 프로토콜은 여전히 부족하다. 데이터 일관성을 개선하고 규제 수용을 지원하기 위해서는 공유 참조 모델, 측정 기준, 벤치마킹 전략을 수립하는 것이 필수적이다.

규제 통합은 번역을 위한 또 다른 중요한 단계이다. DMD의 디스트로핀 복원이나 근감소증 모델의 재생과 같이 질병 관련 표현형과 치료 반응을 모방할 수 있는 근육 온어칩 시스템은 기존의 동물 실험에 대한 유망한 대안을 제시한다. 약물로 인한 근독성 및 근감소증 진행에 대한 인체 관련 모델에 대한 수요를 포함하여 충족되지 않은 규제 요구 사항을 충족하려면 플랫폼의 예측 정확도를 강력하게 검증해야 한다. 공식적인 규제 워크플로우에 포함되려면 분석적 검증, 생물학적 관련성, 확장성이 명확하게 입증되어야 한다.

근육 온어칩 시스템의 기능적 역량을 발전시키는 것은 다양한 분석 양식의 통합에 달려 있다. 전기생리학 기록, 대사 활동을 위한 광학 센서, 염증 또는 근성 마커의 화학적 센싱을 통해 조직 상태를 라벨 없이 실시간으로 모니터링할 수 있다[14]. 이러한 플랫폼은 전사체, 단백질체 및 대사체 프로파일링을 통합하여 분자 수준의 변화를 포착하고 병리학 또는 약리학 조건에서 경로별 반응을 식별함으로써 더욱 향상될 수 있다. 장기간의 배양 기간 동안 실시간 신호를 수집하면 조직 행동에 대한 동적 인사이트를 제공하고 엔드포인트 분석에 대한 의존도를 줄여 감도와

처리량을 모두 높일 수 있다.

궁극적으로 임상적 관련성과 중개 가능성을 높이려면 엔지니어링의 발전과 근육 질환 연구 및 신약 개발의 시급한 필요성 간의 긴밀한 연계가 필요하다. 이러한 기술이 발전함에 따라 약물 스크리닝, 기계론적 연구, 재생 의학에서 그 활용도가 확대될 것으로 예상된다. 공학적 정밀성, 생물학적 충실도, 통합 분석의 융합으로 골격근 온어칩 시스템은 근육 생물학을 발전시키고 중개 연구를 지원하는 유망한 플랫폼으로 자리매김하고 있다.

**찾아보기말:** 골격근; 미세생리시스템; 조직공학

## ORCID

EunSeok Jang, <https://orcid.org/0009-0005-2505-4632>

Yoonhee Jin, <https://orcid.org/0000-0002-1263-9405>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Funding

This work was supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (NRF-RS-2021-NR061930). MID (Medical Illustration & Design), as a member of the Medical Research Support Services of Yonsei University College of Medicine, for providing excellent support with medical illustration.

## Data Availability

Not applicable.

## References

1. Kimura H, Nishikawa M, Kutsuzawa N, et al. Advancements in microphysiological systems: exploring organoids and organ-on-a-chip technologies in drug development: focus on pharmacokinetics related organs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2025;60:101046.
2. Samantasinghar A, Sunildutt N, Ahmed F, Memon FH, Kang C, Choi KH. Revolutionizing biomedical research: unveiling the power of microphysiological systems with

- advanced assays, integrated sensor technologies, and real-time monitoring. *ACS Omega* 2025;10:9869–9889.
3. Sriram G, Makkar H. Microfluidic organ-on-chip systems for periodontal research: advances and future directions. *Front Bioeng Biotechnol* 2024;12:1490453.
4. Dave R, Pandey K, Patel R, Gour N, Bhatia D. Leveraging 3D cell culture and AI technologies for next-generation drug discovery. *Cell Biomater* 2025;1:100050.
5. Ahmed H, Dorn C, Zeitlinger M. Interspecies differences in plasma protein binding of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2025;65:107476.
6. Kim Y, Goswami I, Gill E, et al. Vascular microphysiological system for investigating endothelial barrier function during organ preservation and reperfusion. *Small* 2025;21:e2410168.
7. Bounik R, Landolt AE, Lee J, et al. Seamless integration of CMOS microensors into open microfluidic systems. *Lab Chip* 2025;25:2205–2221.
8. Chi KY, Kim G, Son JS, Han J, Kim JH. Recent advances in three-dimensional in vitro models for studies of liver fibrosis. *Tissue Eng Regen Med* 2025;22:593–609.
9. Choi S, Lee J, Kim O, et al. Integrating a microphysiological system and physiologically based pharmacokinetic modeling to predict human responses to diclofenac. *BioChip J* 2025;19:350–366.
10. Li C, Pan J, Shi Z, et al. Engineered endometrial clear cell cancer-on-a-chip reveals early invasion-metastasis cascade of cancer cells. *Biomater Res* 2025;29:0177.
11. Guo Z, Li H, Jiang S, et al. The role of AGEs in muscle ageing and sarcopenia. *Bone Joint Res* 2025;14:185–198.
12. Wang Y, Yung P, Lu G, et al. Musculoskeletal organs-on-chips: an emerging platform for studying the nanotechnology-biology interface. *Adv Mater* 2025;37:e2401334.
13. Svetlova A, Law HT, Kim D, et al. Benchtop fabrication and integration of laser-induced graphene strain gauges and stimulation electrodes in muscle on a chip devices. *Adv Funct Mater* 2025;35:2417184.
14. Li JX, Fan WT, Sun MY, et al. Flexible fiber sensors for real-time monitoring of redox signaling molecules in exercise-mimicking engineered skeletal muscle. *Angew Chem Int Ed Engl* 2025;64:e202421684.
15. Xu K, Wang X, Bai H, et al. A biosensory  $\mu$ vessel-gravity device for advancing vascular analysis in space medicine. *Biosens Bioelectron* 2025;268:116923.
16. Ying-Jin S, Yuste I, González-Burgos E, Serrano DR. Fabrication of organ-on-a-chip using microfluidics. *Bioprinting* 2025;46:e00394.
17. Li Y, Sun K, Shao Y, et al. Next-generation approaches for biomedical materials evaluation: microfluidics and organ-on-a-chip technologies. *Adv Healthc Mater* 2025;14:e2402611.
18. Gnatowski P, Ansariaghmiuni M, Pilat E, et al. Hydrogel membranes in organ-on-a-chip devices: a review. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2025;251:114591.
19. Liao Y, Chai D, Wang Q, et al. Sensor-combined organ-on-a-chip for pharmaceutical and medical sciences: from design and materials to typical biomedical applications. *Mater Horiz* 2025;12:2161–2178.
20. Wang W, Su W, Han J, et al. Microfluidic platforms for monitoring cardiomyocyte electromechanical activity. *Microsyst Nanoeng* 2025;11:4.
21. Brandauer K, Schweinitzer S, Lorenz A, et al. Advances of dual-organ and multi-organ systems for gut, lung, skin and liver models in absorption and metabolism studies. *Lab Chip* 2025;25:1384–1403.
22. Lee DW, Lee SH, Choi N, Sung JH. Construction of pancreas-muscle-liver microphysiological system (MPS) for reproducing glucose metabolism. *Biotechnol Bioeng* 2019;116:3433–3445.
23. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015;96:183–195.
24. Jin Y, Jeon EJ, Jeong S, et al. Reconstruction of muscle fascicle-like tissues by anisotropic 3D patterning. *Adv Funct Mater* 2021;31:2006227.
25. Li J, Zhang W, Liu A, et al. An engineered anisotropic skeletal muscle organoid-on-a-chip for deciphering muscle response under intermittent hypoxia. *Adv Funct Mater* 2024;34:2401564.
26. Wan L, Flegle J, Ozdoganlar B, LeDuc PR. Toward vasculature in skeletal muscle-on-a-chip through thermo-responsive sacrificial templates. *Micromachines (Basel)* 2020;11:907.



27. Fernández-Costa JM, Ortega MA, Rodríguez-Comas J, et al. Training-on-a-chip: a multi-organ device to study the effect of muscle exercise on insulin secretion in vitro. *Adv Mater Technol* 2023;8:2200873.
28. Kim J, Lee ZF, Sim GD, Jeon JS. Strategic approaches in generation of robust microphysiological 3D musculoskeletal tissue system. *Adv Funct Mater* 2024;34:2410872.
29. Agrawal G, Aung A, Varghese S. Skeletal muscle-on-a-chip: an in vitro model to evaluate tissue formation and injury. *Lab Chip* 2017;17:3447–3461.
30. Nguyen ML, Demri N, Lapin B, et al. Studying the impact of geometrical and cellular cues on myogenesis with a skeletal muscle-on-chip. *Lab Chip* 2024;24:4147–4160.
31. Sakar MS, Neal D, Boudou T, et al. Formation and optogenetic control of engineered 3D skeletal muscle bioactuators. *Lab Chip* 2012;12:4976–4985.
32. Giza S, Mojica-Santiago JA, Parafati M, et al. Microphysiological system for studying contractile differences in young, active, and old, sedentary adult derived skeletal muscle cells. *Aging Cell* 2022;21:e13650.
33. Parafati M, Giza S, Shenoy TS, et al. Human skeletal muscle tissue chip autonomous payload reveals changes in fiber type and metabolic gene expression due to spaceflight. *NPJ Microgravity* 2023;9:77.
34. Serena E, Zatti S, Zoso A, et al. Skeletal muscle differentiation on a chip shows human donor mesoangioblasts' efficiency in restoring dystrophin in a Duchenne muscular dystrophy model. *Stem Cells Transl Med* 2016;5:1676–1683.
35. Kim J, Kim IU, Lee ZF, et al. Detrimental effects of advanced glycation end-products (AGEs) on a 3D skeletal muscle model in microphysiological system. *Biosens Bioelectron* 2025;278:117316.
36. Parafati M, Thwin Z, Malany LK, Coen PM, Malany S. Microgravity accelerates skeletal muscle degeneration: Functional and transcriptomic insights from an ISS muscle lab-on-chip model. *Stem Cell Reports* 2025;20:102550.
37. Kim S, Ayan B, Shayan M, Rando TA, Huang NF. Skeletal muscle-on-a-chip in microgravity as a platform for regeneration modeling and drug screening. *Stem Cell Reports* 2024;19:1061–1073.
38. Pamies D, Ekert J, Zurich MG, et al. Recommendations on fit-for-purpose criteria to establish quality management for microphysiological systems and for monitoring their reproducibility. *Stem Cell Reports* 2024;19:604–617.
39. Reyes DR, Esch MB, Ewart L, et al. From animal testing to in vitro systems: advancing standardization in microphysiological systems. *Lab Chip* 2024;24:1076–1087.

## Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 골격근 온어칩(skeletal muscle-on-a-chip) 시스템의 설계 및 응용에 대해 상세히 설명하고 있다. 골격근 온어칩 시스템은 생체 모사 하이드로겔에 근육 전구 세포를 배치하여 3차원 정렬된 근육 섬유를 형성함으로써, 실제 근육의 구조와 기능을 정밀하게 재현한다. 이러한 시스템은 약물 효능 및 독성 평가, 근육 관련 질병 모델링(예: 뉘센근육병증, 근감소증), 그리고 조직 재생 전략 탐색에 중요한 역할을 한다. 골격근 온어칩의 발전은 임상 연구와 개인화된 의학의 가능성을 높이며, 특히 인간의 생리학적 반응을 더 잘 모사할 수 있는 플랫폼으로 자리 잡아, 향후 치료법 개발에 기여할 것으로 기대된다. 이 논문에서 자세히 설명하고 있는 다양한 성공 사례를 통하여, 이미 아주 가까이 다가와 있는 새로운 임상연구 및 진단 기술의 현주소를 잘 보여주고 있어, 흥미롭다.

[정리: 편집위원회]