



배포 일자
2026.10.15.(목)

보도 희망 일시	☒ 엠바고 없음(즉시)		☐ 엠바고 별도 기재		
연구참여 (문의)	소속	성명	저자구분	연락처	이메일
	서울대학교 약학대학 약학과	이현정	공동 제1저자	880-9178	hjung320@snu.ac.kr
	서울대학교 약학대학 약학과	전찬호	공동 제1저자	880-9178	asdd2013@snu.ac.kr
	서울대학교 약학대학 약학과	김도윤	공저자		dyuni_k@snu.ac.kr
	서울대학교 약학대학 약학과	이민재	공저자		gs5032856@snu.ac.kr
	서울대학교 약학대학 약학과	권민지	공저자		tkfkd22kr@snu.ac.kr
	서울대학교 약학대학 약학과	송준명	교신저자	880-7841	jmsong@snu.ac.kr

□ 연구 제목/부제

제목	3D Bioprinted Blood-Brain-Tumor Barrier Spheroid-Based In Situ Evaluation of Anticancer Compounds Against Glioblastoma: ROS-Producing Ruthenium as a Potential Therapeutic Candidate 3차원 바이오프린팅으로 제작한 혈액-뇌종양 장벽 스페로이드 기반 교모세포종 항암제의 인시투 평가: 잠재적 치료 물질 활성산소 생성 루테늄 화합물
부제	An in situ 3D platform links barrier penetration with tumor-cell response and highlights the anticancer potential of a Ruthenium Compound 장벽 투과와 종양세포 사멸 동시 평가 3차원 스페로이드 플랫폼을 이용한 루테늄 화합물의 뇌종양 항암 효능 제시

□ 연구 요약

연구 필요성	교모세포종(GBM)은 대표적인 난치성 뇌종양으로, 종양 미세환경에 형성된 혈액-뇌종양 장벽(BBTB)이 약물의 종양 내 전달을 물리적·생물학적으로 크게 제한한다. 그러나 기존의 체외 평가 플랫폼은 장벽 투과성과 종양 세포의 약효 반응을 서로 다른 조건에서 분리하여 측정하는 한계가 있어, 약물이 장벽을 통과한 후 종양 세포에 미치는 실제 항암 효과를 통합적으로 평가하기 어려웠다. 아울러 BBTB 구성 세포와 종양 세포 간의 복합적인 상호작용을 정밀하게 모사할 3차원(3D) 생체 모사 모델의 필요성도 지속적으로 제기되어 왔다. 본 연구팀은 뇌혈관 내피세포, 주피세포, 교모세포종 세포가 자가조직화(Self-organization)되는 3D 뇌종양 스페로이드를 개발하고, 뇌종양 스페로이드 구조의 해체 없이 약물의 장벽 유입과 종양 세포 사멸을 동시에 추적·분석할 수 있는 통합 평가 플랫폼을 구축하였다.
연구성과/ 기대효과	● 서울대학교 약학대학 송준명 교수 연구팀은 3D 바이오프린팅 기술을 활용하여 뇌혈관 내피세포, 주피세포, 교모세포종 세포를 단일 구조 내에 통합 배치한 혈액-뇌종양 장벽(BBTB) 스페로이드 모델을 개발하였다. 본 모델은 내피세포-주피세포-종양 세포 순으로 이어지는 생체 모사 층상 배열과 주피세포와 종양 세포 간의 직접적인 상호작용을 성공적으로 재현하였다. 아울러 장벽 기능의 핵심인 밀착연접(Tight junction) 단백질(ZO-1, occludin, claudin-5) 및 약물 배출 수송체인 P-glycoprotein(P-gp)의 발현을 입증하였으며, 인시투 세포죽음 형광 염색과 3차원 이미징 기술을 결합해 구조 손상 없이 스페로이드 내부 깊이 별 종양 세포 사멸을 정량화하는 분석 기법을 확립하였다. ● 기존 평가 모델은 뇌 특이적 미세환경과 BBTB 구조를 충분히 모사하지 못하거나, 장벽 투과성과 종양 세포 반응을 동일 플랫폼 내에서 연계하여 평가하는 데 한계가 있었다. 본 연구는 항암제의 BBTB 투과율과 종양 세포 사멸 효과를 동시에 정량 평가할 수 있는 통합형 플랫폼을 제시했다는 점에서 학술적·기술적 의의가 크다. ● 특히 연구진이 도출한 '상대적 BBTB 투과도' 지표는 약물 투여 농도와 실제 사멸 반응을 종합 반영하여 약물의 전달 효율과 치료 효능을 객관적으로 비교하는 표준 규격으로 활용될 수 있다. 루테늄(Ru) 화합물이 기존 표준 치료제인 temozolomide 대비 우수한 상대적 투과도와 높은 종양 세포 사멸 반응을 보임을 규명함으로써, 교모세포종 신약 후보물질로서의 가능성 및 후속 연구를 위한 중요한 근거를 마련하였다.
Abstract (영문)	Professor Joon Myong Song's research team at the College of Pharmacy, Seoul National University, has successfully developed a 3D bioprinted blood-brain-tumor barrier (BBTB) spheroid model for

	evaluating anticancer compounds against glioblastoma. The platform enables drug responses to be assessed directly in intact, multicellular spheroids, preserving key features of the tumor barrier and microenvironment.
연구 추진 배경, 성과, 기대효과 등	Background: Overcoming glioblastoma (GBM) remains a major therapeutic challenge, with drug delivery constrained by the blood-brain-tumor barrier (BBTB) and tumor behavior shaped by the brain-specific microenvironment. Conventional models have important limitations: subcutaneous models do not recapitulate brain-specific conditions, while existing in vitro platforms have not fully enabled simultaneous, quantitative assessment of drug penetration and tumor-cell responses within intact BBTB spheroids that preserve barrier-tumor interactions. These limitations underscore the need for a physiologically relevant platform for quantitatively evaluating drug transport and response in glioblastoma. Methods: In this study, 3D bioprinted BBTB spheroids were generated by co-culturing hCMEC/D3 endothelial cells, HBVP pericytes, and U-87 MG GBM cells at a 1:1:1 ratio. Structural organization and barrier-associated markers, including tight-junction proteins and P-glycoprotein (P-gp), were characterized. Drug-induced tumor-cell death was assessed in situ using 7-AAD staining and confocal imaging following treatment with paclitaxel, cisplatin, temozolomide (TMZ), or a ruthenium (Ru) compound. Results: The spheroids showed cytoplasmic mixing between pericytes and GBM cells, along with expression of tight-junction proteins and P-gp. Paclitaxel and cisplatin showed no detectable transcellular transport, whereas TMZ and the Ru compound induced marked tumor-cell death. The Ru compound showed a higher relative BBTB permeability index than TMZ (14.2 vs. 10.6) and produced 2.1-fold and 2.3-fold greater 7-AAD signals in patient-derived SNU-4210 and SNU-5026 cells, respectively. Ru-induced reactive oxygen species (ROS) were also associated with reduced occludin and ZO-1 expression and increased MMP-9 and endothelin-1 expression. Conclusion: Considering these results, the combined assessment of BBTB permeability and tumor-cell response can serve as a valuable approach for evaluating anticancer compounds against GBM. In this study, we establish a 3D-bioprinted BBTB spheroid platform for

	quantitative in situ evaluation of drug penetration and anticancer activity. This approach provides a framework for assessing drug delivery and tumor response in a brain tumor-relevant microenvironment and supports further investigation of the ROS-generating Ru compound as a potential therapeutic candidate.
Journal Link	DOI : https://doi.org/10.1002/adv.78150

□ 본문

연구 내용	□ 실험 결과, BBTB 스펜로이드는 최외곽의 뇌혈관 내피세포, 중간층의 주피세포, 그리고 중심부의 교모세포종 세포 순으로 배열된 층상 구조를 형성함을 확인하였다. 또한, 주피세포와 종양 세포 사이에서 세포질 혼합(Cytoplasmic mixing)이 관찰되어 두 세포 간의 직접적인 상호작용이 모델에 성공적으로 반영되었음을 시사한다. 아울러 스펜로이드 내에서 ZO-1, occludin, claudin-5 등 주요 밀착연접 단백질과 약물 배출 수송체인 P-glycoprotein(P-gp)의 발현이 확인되었다. Dextran 투과도 분석 결과, BBTB 스펜로이드는 종양 세포 단독으로 구성된 U-87 MG 스펜로이드에 비해서는 투과도가 낮았으나, 종양 세포가 없는 정상 BBB 스펜로이드보다는 다소 높은 수치를 나타냈다. 종합적으로 이러한 구조적·분자적 특성 및 투과도 분석 결과는 본 BBTB 스펜로이드 모델이 물리적 장벽 구조를 형성함과 동시에 종양 병변 특유의 뇌혈관 장벽 투과성을 효과적으로 재현하였음을 뒷받침한다. □ 항암제 종류에 따른 종양 세포 사멸 반응은 뚜렷한 차이를 나타냈다. Paclitaxel과 cisplatin은 대조군 대비 유의미한 세포 사멸 신호를 보이지 않은 반면, temozolomide(TMZ)와 루테튬(Ru) 화합물은 종양 세포의 사멸을 효과적으로 유도하였다. 특히, 인시투 세포죽음 형광 염색 양성 신호의 $91 \pm 5.45\%$가 U-87 MG 세포 특이적 마커로 표지된 영역과 일치하여, 이러한 세포 사멸 효과가 주로 교모세포종 세포에서 비롯되었음을 확인하였다. 또한, U-87 MG 세포의 IC₅₀ 및 약물 투여 농도를 반영하여 산출한 상대적 BBTB 투과도에서 Ru 화합물은 14.2를 기록해 TMZ(10.6)보다 1.34배 높은 투과 효율을 보였으며, paclitaxel(2.4) 및 cisplatin(1.4)과 비교해서는 월등히 우수한 투과능을 나타냈다. □ 기전 분석 결과, Ru 화합물 처리 후 활성산소(ROS) 생성이 증가하고 뇌혈관 장벽 관련 인자들의 변화가 유도됨을 확인하였다. 구체적으로 내피세포 내 ZO-1 및 occludin의 발현은 감소한 반면, MMP-9와 endothelin-1의 분비는 증가했다. 이는 Ru 화합물이 ROS 매개 신호를 통해 장벽의 투과성을 조절함을 시사하며, ROS 억제제(scavenger)인 NAC 처리가 이러한 변화를 상쇄한다는 점에서 장벽 조절 기전에 ROS가 핵심적으로 관여함이 뒷받침되었다. 나아가 환자 유래 교모세포종 스펜로이드(SNU-4210, SNU-5026) 모델에서도 Ru 화합물은 기존 치료제인 TMZ 대비 각각 2.1배 및 2.3배 높은 인시투 세포죽음 형광 신호를 유도하여 우수한 항암 효과를 나타냈다. 결론적으로 본 연구는 BBTB 투과도와 종양 세포 사멸을 동시에 평가할 수 있는 3D 플랫폼의 활용 가능성을 입증하였으며, Ru 화합물을 활용한 후속 연구의 중요한 근거를 마련하였다.
----------	---

3D Bioprinted Blood-Brain-Tumor Barrier Spheroid-Based In Situ Evaluation of Anticancer Compounds Against Glioblastoma: ROS-Producing Ruthenium as a Potential Therapeutic Candidate

Hyunjung Lee¹, Chan Ho Jeon¹, Doyun Kim¹, Minjae Lee¹, Minji Kwon¹ and Joon Myong Song^{1,*}
(DOI : 10.1002/adv.78150)

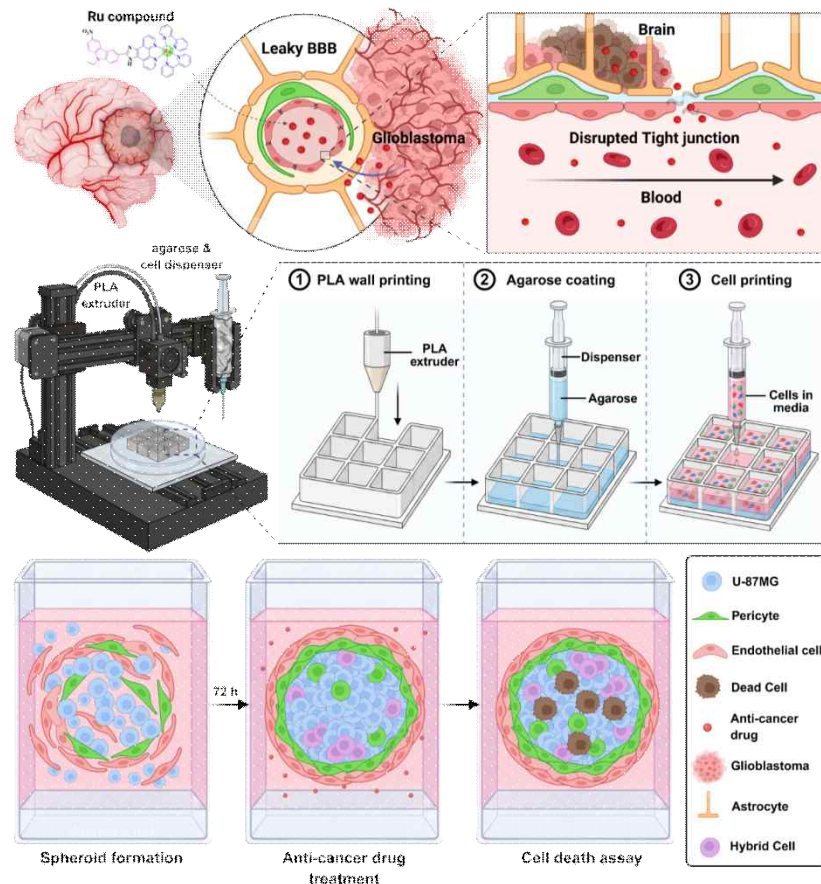
[1] College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

* Corresponding author: jmsong@snu.ac.kr (J. M. Song)

□ 본 연구 결과는 저명 국제학술지인 'Advanced Science' (Impact factor:14.1, 2025 JCR)에 2026년 10월 06일 게재되었다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부 한국연구재단의 (유형2)중견연구(개인기초연구), 선도연구센터(ERC) 과제의 지원을 받아 수행되었다.

그림
설명
(선택)



교모세포종의 혈액-뇌-종양 장벽(BBTB) 미세환경 모사 및 3D 바이오프린팅 기반 BBTB 스페로이드 제작·분석 과정 도식도. 스페로이드 내 구성 세포들의 공간적 배열과 루테늄(Ru) 화합물의 화학 구조를 제시하고, ROS 기전에 따른 밀착연접 변화와 그에 의한 약물 이동 양상을 보여준다. 본 스페로이드는 PLA 벽체 프린팅, 아가로스 코팅, 세포 프린팅 공정을 거쳐 hCMEC/D3 내피세포,

	HBVP 주피세포, U-87 MG 교모세포종 세포로 구축되며, 이후 항암제 처리 및 인시투 세포죽음 형광 염색을 통해 세포 사멸 효과를 최종 평가한다.
	□ 연구자 ○ 성명 : 송준명 (교신저자) ○ 소속 : 서울대학교 약학대학 약학과 교수 ○ 연락처 : jmsong@snu.ac.kr ○ 성명 : 이현정 (공동 제1저자) ○ 소속 : 서울대학교 약학대학 약학과 석사과정 ○ 연락처 : hjung320@snu.ac.kr ○ 성명 : 전찬호 (공동 제1저자) ○ 소속 : 서울대학교 약학대학 약학과 석사 ○ 연락처 : asdd2013@snu.ac.kr