

조직공학적 신경 재생

이 일 우 · 강 길 선 · 이 해 방

1. 서 론

뇌를 포함한 신경계는 선사 시대부터 인체의 가장 신비한 부분으로 여겨져 왔고 과학이 고도로 발달한 현재에도 그 상당 부분이 베일에 가려져 있다. 그러나 최근 약 20년 전부터 분자생물학의 출현과 신경과학의 발달에 힘입어 신경 질환의 치료에 새로운 시대가 열리기 시작하였다. 분자 수준에서 신경세포의 구조와 기능이 해명되고 신경 전달 물질과 신경영양 인자가 속속 밝혀지면서 이들을 신경 손상을 포함한 각종 신경 질환의 치료에 이용하기 시작한 것이다. 또한 약 10년 전부터 수 백년 동안의 정설을 뒤엎고 중추신경도 재생할 수 있다는 사실이 밝혀지고 거기에 말초신경에 존재하는 슈반씨세포(Schwann's cell)가 중요한 역할을 한다고 주장되었다.

최근에는 생명 과학과 공학의 개념을 응용하는 조직공학은 치료가 어려운 여러 가지 신경 질환에 대하여 신경 이식을 포함하여 세포와 조직을 이용한 새로운 치료법의 개발을 유도하였으며 앞으로도 현

재 치료 불가능한 신경 질환을 정복하는데 결정적 역할을 할 것으로 생각된다.¹⁻³ 본고에서는 신경계에 대한 해부학적 구조를 살펴보고 조직공학이 실제 신경 질환의 치료에 어떻게 연구되고 이용되는지 고찰하였다.

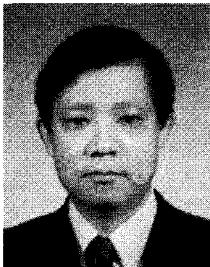
2. 신경계의 해부학적 고찰

신경계는 중추신경계와 말초신경계로 구분되는데



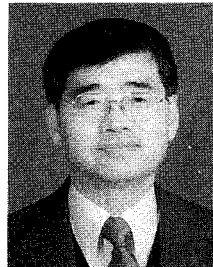
강길선

- 1977~ 인하대학교 고분자공학과
- 1981 (학사)
- 1981~ 인하대학교 고분자공학과
- 1985 (석사)
- 1987~ 한국화학연구소 생체의료고분
- 1998 자팀, 선임연구원
- 1991~ 아이오와 주립대학교 생체의료
- 1995 공학과(박사)
- 1998~ 전북대학교 고분자공학과
- 현재 전임강사



이일우

- 1975~ 가톨릭대학교 의과대학(학사)
- 1981
- 1984~ 가톨릭의대 대학원(석사)
- 1986
- 1987~ 가톨릭의대 대학원 신경외과
- 1990 (박사)
- 1986~ 가톨릭의대 신경외과 전문의
- 현재
- 1996~ 하버드의대 소아병원 교환교수
- 1998



이해방

- 1964 동국대학교 화학과(학사)
- 1966 동국대학교 화학과(석사)
- 1974 유타대학교 재료공학과(박사)
- 1974~ Univ. of North Carolina 치과
- 1976 대학 선임연구원
- 1975~ Milton Roy사, Lord사,
- 1984 Kendall사 책임연구원
- 1984~ 한국화학연구소 책임연구원
- 현재

Nerve Regeneration by Tissue Engineering

가톨릭의대 대전성모병원 신경외과(Ilwoo Lee, Dept. of Neurosurgery, Catholic Univ., Medical College)
 전북대학교 고분자공학과(Gilson Khang, Dept. of Polymer Sci. & Tech., Chonbuk Nat'l Univ.)
 한국화학연구소 생체의료고분자팀(Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., KRICT)

중추신경계는 뇌와 척수를 말하며 이들은 두개골과 척추 안에 위치하여 외부로부터 보호받고 있고 신체 내부와 외부에서 발생하는 모든 자극을 수용하고 판단하여 신체 각 부분에 명령을 내리는 역할을 한다. 말초신경계란 신체 각 부분을 중추신경계와 연결하고 있으며 몇 군데의 조직을 제외하고는 전신에 분포하고 있다.

신경계는 여러 종류의 세포로 구성되어 가장 중요한 세포를 신경세포, 또는 신경원이라고 하는데 사람의 뇌에는 대략 1천억개 정도의 신경원이 있는 것으로 알려져 있다. 신경세포는 세포체가 있고 여러 개의 돌기가 세포체로부터 뻗어 나와 있는데 이중 가장 긴 것 하나를 축삭이라고 하고 나머지를 수상돌기라고 한다. 이 돌기들을 통하여 다른 세포와 신호를 교환하는데 이 중에서도 축삭은 가장 중요한 역할을 하고 있으며 마이엘린이라는 단백질로 둘러싸여 있는 모양을 취하고 있다(그림 1).

신경세포를 제외한 모든 세포를 교세포(glial cells)라고 하며 신경세포보다 그 수가 약 10-15배 많다. 교세포는 크기에 따라 대교 세포와 소교 세포로 구분되고 이중 소교 세포는 염증과 면역에 관여하는 세포이며 신경조직과는 기능적인 면에서 직접적인 관계는 없다고 할 수 있다. 대교 세포는 핏지 세포(oligodendrocyte), 슈반씨세포(Schwann's cells, 그림 2)와 성상 세포(astrocytes)로 나눌 수

있는데 이중 핏지 세포와 슈반씨세포는 신경세포의 축삭을 둘러싸고 있으며 성상 세포는 가장 많은 부분을 차지하고 신경세포를 지지하는 역할을 하고 있다. 핏지 세포는 중추신경계에 존재하면서 하나의 세포가 여러개(평균 15개)의 축삭을 둘러싸고 있는 반면 슈반씨세포는 말초신경계에 존재하면서 오직 한 개의 축삭만을 둘러싸고 있다. 이들 세포는 최근 들어 가장 활발하게 연구되고 있는 세포로서 신경의 재생에 결정적인 역할을 한다고 알려지고 있으며 앞으로 기술할 조직공학을 이용한 신경 재생의 유도에 가장 많이 이용되는 세포이다. 성상 세포는 신경조직을 지지하는 역할이외에 뇌조직을 해로운 물질로부터 보호하는 소위 혈액-뇌 관문(blood-brain barrier)을 형성하고 신경 전달에 이용되었던 신경 전달 물질을 흡수하고 영양분을 공급하며 뇌손상때 손상된 조직을 아물게 하는데도 관여하는 등 여러 가지 역할을 하고 있다.

3. 조직공학을 이용한 신경 재생

3.1 말초신경(Peripheral Nerve)

말초신경이 절단되면 신경조직은 특이한 과정을 거쳐 재생을 하게 된다. 절단 부위의 근위부(그림 3) 축삭은 절단 직후에는 위축되지만 수일 후에는 자라기 시작하면서 말단 부위에는 성장 원추(growth cone)가 형성되어 사방으로 성장해 나아간다. 일단 어느 하나의 성장 원추가 적절한 위치에 도달하게 되면 다른 성장 원추는 제거되고 도달에 성공한 축삭만 계속 목표 조직으로 향하게 된다(그림 4). 인

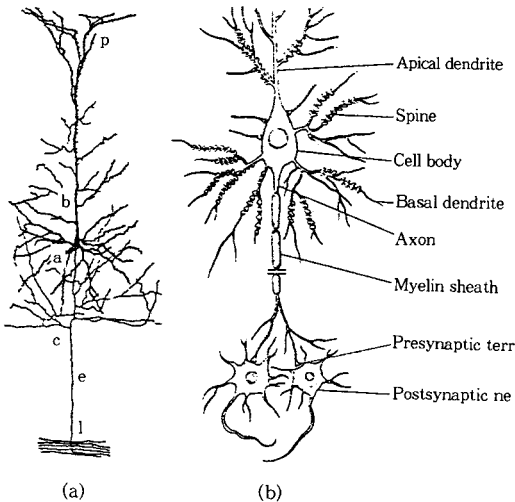


그림 1. 신경세포의 기본구조. 저명한 신경해부학자 Santiago Ramon y Cajal이 1909년 그린 대표적인 신경세포인 피라미드세포의 그림 (a), 신경세포의 도식적 모형 (b).



그림 2. 순수 배양된 쥐의 슈반씨세포 (위상차 현미경, ×200).

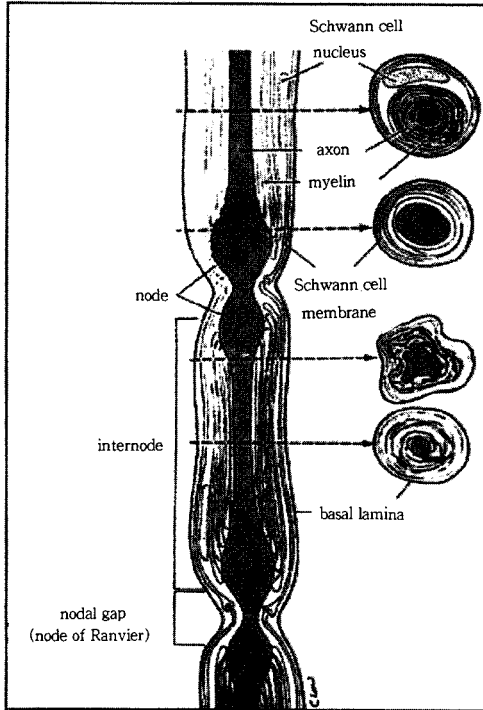


그림 3. 말초신경의 횡단면 모식도.

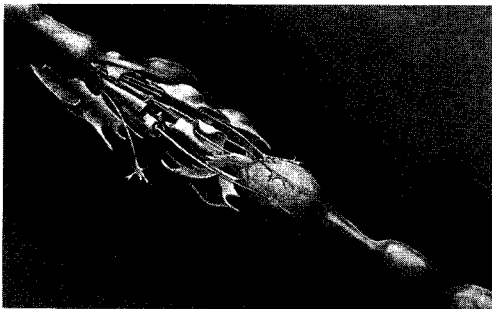


그림 4. 복원되는 말초신경의 모식도. 좌측상단이 proximal 신경 세그먼트이며 우측하단이 distal 세그먼트이다. 즉 신경의 복원은 좌측으로부터 우측으로 진행된다. 복원된 cone위로 슈반세포에 의해 myelinate됨을 보여주고 있다.

체에서 축삭은 재생 환경이 좋을 경우 하루에 약 1 mm 정도의 속도로 재생을 할 수 있다. 그러나 절단 부위가 너무 광범위한 경우에는 재생이 이렇게 순조롭게 이루어지지는 않는다.

3.1.1 생체 추출 접착제의 이용

피브린 접착제는 혈액에서 추출한 피브리노겐에 스트롬빈을 첨가하면 가교반응을 일으켜 접착력을 갖

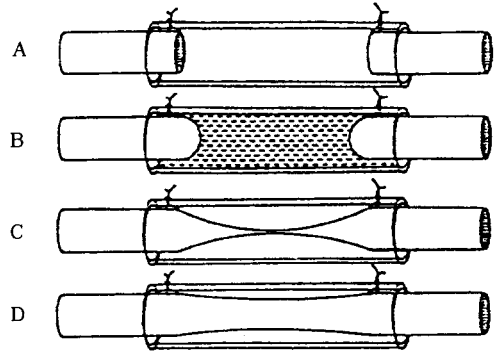


그림 5. 신경유도관을 이용하여 10 mm 간격으로 벌어진 신경을 복원하는 그림 (A). 적당한 시간이 지나 양쪽 신경말단에서 분비되는 액체가 채워지기 시작하면 (B), 세포가 이동하기 시작하여 서로 중앙지점에서 만나게 되며 (C), 계속하여 axon의 성장, myelination, epineurium, perineurium 및 혈관이 생성되고 종국에는 기능이 회복되어 재생이 이루어 진다. (D)

는 성질을 이용하여서 신경 봉합 수술을 대신하여 신경을 접합하는 방법으로 현재 임상에서도 사용되고 있다. 봉합 수술에 비하여 쉽고 간편하여 시술 시간이 짧아진다는 장점 이외에도 신경 재생에 필요한 물질을 접착제 내에 추가하여 재생을 촉진할 수도 있다는 이점이 있다. 다만 신경 절단 부위가 클 때에는 사용하지 못하는 제한이 있다.

3.1.2 신경 유도관

신경 유도관(nerve guidance channel, 그림 5)이란 절단된 신경의 양쪽 끝을 인공으로 만든 튜브 안에 고정하고 그 튜브 안으로 신경의 연결을 유도하는 장치를 말하며 이 방법은 몇 가지의 이점이 있다.⁴ 첫째로는 신경 재생을 방해하는 반흔조직의 침투를 막을 수 있다는 점이며 둘째로 올바른 방향으로 축삭의 성장을 유도할 수 있으며 셋째로 신경 자체에서 분비되는 재생 촉진 물질들이 튜브 내에 유지되는 반면 재생을 방해하는 물질은 외부로부터 차단된다는 것이다. 이러한 이점이 있다는 사실이 오래 전부터 과학자들 사이에서 인식되어 연구되었음에도 불구하고 최근에 들어서야 임상 적용이 시도된다는 것은 튜브를 구성하는 물질이 얼마나 치료 결과에 영향을 미치는지를 나타내는 좋은 보기가 될 것이다. 초기에는 뼈, 혈관, 교원질(collagen) 등 주로 신체 조직의 일부가 사용되었고 인공 물질로는 고무, 젤라틴, 양피지, 탄탈륨 등이 사용되었다. 현재까지 가장 좋은 연구 결과를 보여 임상 적용되기 시작한 대표적인 물질은 실리콘 튜브와 생분해성

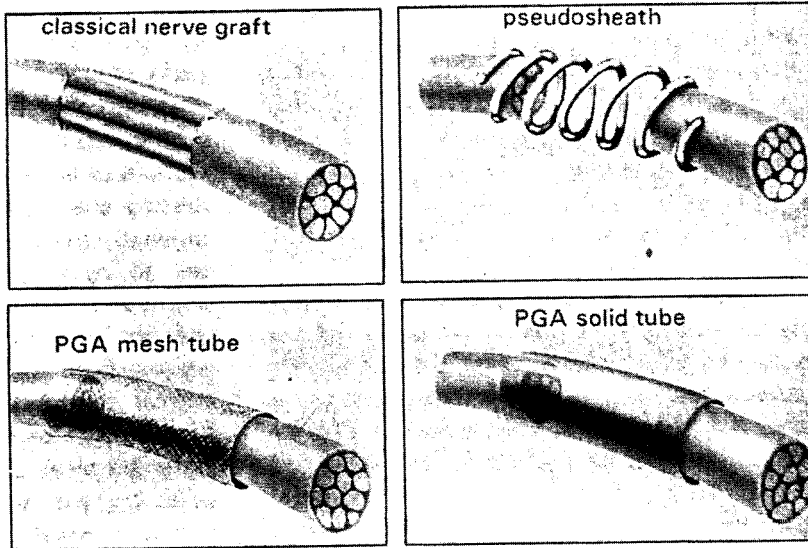


그림 6. PGA를 이용한 신경 유도관의 제작 형태. 나선형태, 메쉬튜브 및 고체관 튜브로 대체한다. 최근에는 신경성장인자가 함유된 porous scaffold 형태의 tube도 제안되었다.

재료인 poly(glycolic acid) (PGA)를 들 수 있다 (그림 6). 나가서 동일한 재료를 사용하더라도 재생 효과를 높이기 위하여 튜브의 투과성을 조절하거나 재료의 표면 처리를 달리하거나 전기성을 띄게 하는 등 다양한 방법들을 사용하고 있다. 또 다른 방법으로는 기질의 한 구성 성분인 라미닌, 피브로렉틴, 황산 헤파란 등을 몇 종류의 아미노산과 섞어 겔 형태로 만들어 주입함으로써 신경이 재생되어 가는 지지 구조물의 역할도 할 뿐 아니라 세포 부착 정도를 높이고 성장까지도 촉진시키는 것이다.^{5,6} 표 1에는 신경 재생에 이용하였던 물질들의 예를 들었다.

한편, 분자 생물학의 발달로 신경의 생존과 성장에 관여하는 인자들이 발견되고 합성되기 시작하면서 재생을 촉진하기 위하여 신경 유도관내에 이같은 인자들을 서방화시킬 목적으로 ethylene-vinyl acetate 공중합체에 basic fibroblast growth factor (bFGF)를 첨가하여 신경 유도관을 제작함으로써 bFGF가 신경관내로 서서히 분비되어 신경 재생을 촉진하도록 유도한 동물실험에서 15 mm라는 긴 길이의 신경 절단 부위를 건너는 신경 재생에 성공하였다.⁷ 이후에도 nerve growth factor(NGF)를 bFGF대신에 사용하는 실험이 시도되었다. 신경 영양 인자뿐 아니라 다른 종류의 약물들, 예를 들어 염증 반응이나 섬유화 반응을 방지할 수 있는 약물들도 사용되어 가장 이상적인 재생 환경을 유도관내에 형성하여 신경 재생을 촉진하게 될 것이다.

표 1. 신경 재생의 연구에 적용된 신경 유도관의 재료

반투막	아크릴계 공중합체	Millipore
Agar		Muscle
Artery		Parchment
Bone		PMMA
연골막		폴리카보네이트
카제인		폴리글리콜라이드(PGA)
콜라겐		폴리락산(PLA)
Dura		PLGA
Epineurium		폴리에틸렌
Fascia		폴리염화비닐
Fat		폴리비닐리덴 플루오라이드
Feather quill		레이온
거즈		고무
젤라틴		실리콘
유리		스테인레스 스틸
테플론		탄탈륨
마그네슘		Trachea
Mesothelial 튜브		동맥

3.1.3 세포의 이식

신경의 축삭을 싸고 있는 슈반세포는 신경세포를 지지하는 역할을 할 뿐 아니라 신경의 재생에도 중요한 역할을 담당하고 있다. 신경의 재생에 관여하는 슈반세포의 역할을 열거하여 보면 다음과 같다. 첫째, 신경 절단후 원위부에서 축삭이 재생되어 올 때를 대비하여 bands of Bungner라는 column을 형성한다. 둘째, 라미닌, 콜라겐 type IV 등 신

경축삭의 성장을 촉진시키는 역할을 하는 basal lamina를 분비한다. 셋째, NGF를 포함하여 여러 종류의 신경 영양 인자들을 분비한다. 넷째, NGF 수용체가 표현된다. Bunge는 위와 같은 기능을 가진 슈반세포를 배양하여 반투과성인 신경 유도관에 넣고 재생을 유도한 동물실험에서 이 방법이 기존의 신경 유도관을 사용한 경우보다 우수한 재생 효과를 나타내었다.⁸ 인체에 적용할 경우 비복신경 등 인체 기능에 큰 문제를 초래하지 않고도 슈반세포를 채취할 수 있는 말초신경이 산재해 있으므로 기능상으로 중요한 말초신경의 손상시 자가 슈반세포를 이용한 신경 유도관의 사용이 가능할 것으로 판단된다.⁹

세포를 이용한 방법중 보다 적극적인 방법으로는 유전 공학적으로 세포를 변형시켜 영양 인자(trophic factor)를 분비할 수 있게 변환 후, 이식하는 방법도 제안되고 있다. 이 방법은 신경 재생 분야뿐만 아니라 호르몬 결핍과 같은 내분비 질환의 치료에도 이용되고 있어 가까운 미래에 신경 재생의 새로운 치료법으로 각광을 받을 것으로 사료된다. 이미 섬유모세포에서 신경 성장 인자가 분비되도록 유전자 전이하는 연구도 수행되었으며 근육 세포, 슈반세포도 더욱 다양한 종류의 신경 재생 인자를 분비하도록 유전자 전이하는 시도가 행해지고 있다.¹⁰ 또한 면역 격리를 위하여 발달된 반투과성 고분자막으로 둘러싸서 투입하는 방법도 개발되었다.

3.2 중추신경계

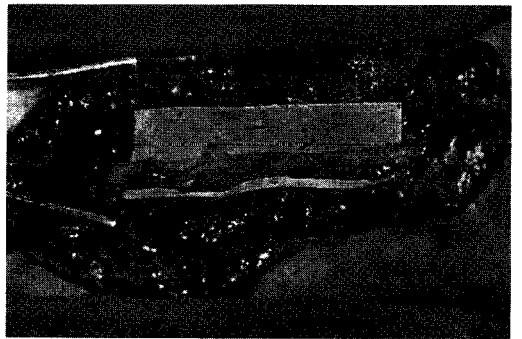
최근까지만 해도 대부분의 과학자들 사이에서 중추신경내에서는 신경축삭이 성공적으로 재생될 수 없다는 것이 정설로 받아들여지고 있었다. 그러나 Cheng과¹¹ Olson은¹² 성장한 쥐에서 척수를 5 mm 길이로 절제하고 여러 가닥의 말초신경으로 절단 부위를 연결한 실험에서 신경축삭이 재생되었고 또한 기능적으로도 회복이 되는 것을 최초로 발견하였다. 비록 이는 실제 환자에서 발생하는 척수신경의 손상과 양상이 다르고, 재생이 아주 적은 수의 축삭만 재생되어 기능의 회복도 아주 적은 범위에서 일어났다는 점에서 임상에 적용되기에는 더 많은 연구가 필요하다.¹³

3.2.1 절단되거나 손상된 신경축삭의 연결

변성된지 오래된 말초신경이 신경 자극 물질을 더욱 많이 분비한다는 점에 착안하여 미리 절단되어 변성이 진행된 말초신경을 이식하기도 하고¹⁴ 아주 긴 축삭의 재생에는 말초신경을 그대로 이식하는 것



(a)



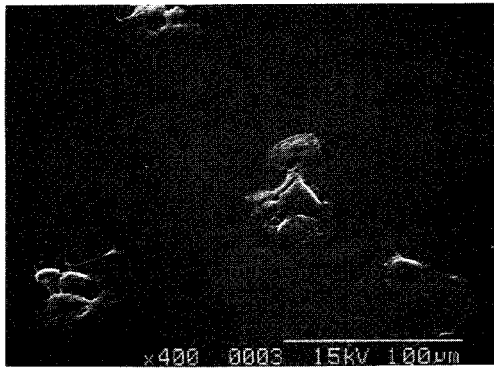
(b)

그림 7. 말초신경에 외상성 신경종이 발생되어 (a) 이를 6 cm 정도 잘라내고 자가신경조직을 이용하여 서로 연결하는 사진 (b).

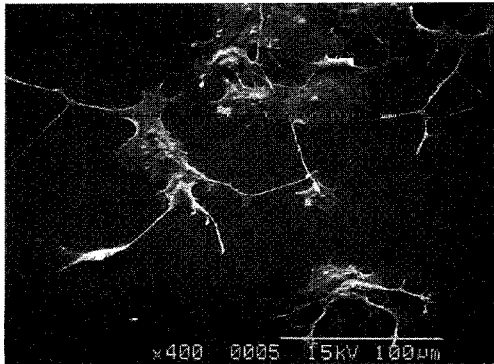
이 축삭형성을 유도하는 정상 세포의 배열을 방해하여 재생을 방해할 수도 있다는 실험결과에 주목하여 (그림 7) 말초신경 조직 대신에 슈반세포만 분리 배양하여 직접 척수신경내로 이식하기도 하고 있다. 또한 배양된 슈반세포의 성공적인 이식을 돕기 위해 세포의 기질이나 반투과성 신경 유도관 등에 세포를 심어 이식하기도 하고 있으며 현재 여러 연구팀들이 생분해성 고분자에 슈반세포를 부착하여 이식하는 방법을 연구하기 시작하였다.

신경축삭을 연결하기 위한 또 하나의 접근 방법은 태아의 중추신경 조직의 이식이다. 이 방법은 이미 성장한 동물에게는 재생을 유도하지 못하였으나 갓 태어난 동물에 적용하였을 때는 일부 신경 기능의 회복이 확인되었다.¹⁵ 이 방법은 corticospinal tract 같은 긴 축삭의 재생에는 아직 제한이 많으나 dorsal root axon 같은 짧은 축삭의 재생에는 성공적이며 척수뿐 아니라 소뇌, hippocampus, 대뇌 피질 등의 조직도 이식 대상으로 연구되고 있다.

3.2.2 결손되거나 손상된 세포의 이식



(a)



(b)

그림 8. PC-12에 NGF를 투여하면 neurite가 생성되는 사진. (a) without NGF and (b) with 50 ng/mL NGF.

전술한 바와 같이 태아 척수신경 조직의 이식은 끊어진 신경축삭이 다시 연결되는 다리의 역할을 할 뿐 아니라 그 속에는 신경세포도 포함되어 있으므로 결손된 신경세포를 보충하는 역할도 할 수 있을 것이다. 그러나 운동신경 세포는 다른 종류의 세포에 비하여 생존과 분화가 어렵다는 문제점이 있어 아직은 실험단계에 있다고 할 수 있다. 그러나 현재 신경세포의 성장과 분화에 대한 연구가 무수히 진행되고 있어 가까운 장래에 운동신경 세포의 이식이 성공적으로 이루어질 것으로 기대되며 만일 이 시도가 성공한다면 신경 손상뿐 아니라 amyotrophic lateral sclerosis, 소아마비 등 운동신경 세포의 결손으로 인한 질병의 치료에도 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.¹⁶

3.2.3 신경 전달 물질 및 신경 영양 물질을 분비하는 세포의 이식

신경축삭이 이동할 수 있는 다리를 만들어 주거나 손실된 신경 또는 교세포를 직접 보충해 주는 방법

이 척수신경의 재생에 사용되는 한편 이 방법들과 병행 또는 단독으로 축삭이 더 잘 자랄 수 있게 하거나 이식된 신경 또는 교세포가 잘 자랄 수 있도록 신경 전달 물질 또는 신경 영양 물질을 공급하는 방법이 있다. 이때 약물의 투여가 지속적이지 못하고 혈액-뇌 장벽으로 인하여 효과적으로 손상 부위에 침투하지 못하는 한계가 있다. 조직공학은 이러한 문제를 해결하기 위하여 필요한 물질을 생산하는 세포를 직접 또는 유전자 조작 후에 투여함으로써 재생을 유도하는 방법을 시도하고 있다.

신경 영양 인자의 적절한 공급은 손상받은 신경의 생존에도 필요하며 신경축삭의 성장에도 없어서는 안될 요소이다. 현재 수많은 종류의 인자들이 발견되었으나 작용 시간이 짧고 투여 방법이 제한되어 있어 이것을 극복하기 위한 여러 가지 방법들이 고안되었으며 생체조직공학을 이용한 방법을 대표적인 것만 소개하자면 다음과 같다. Neurotrophin-3 (NT-3)을 분비하는 세포를 분리하여 이식하거나¹⁷ 최근에는 유전공학적인 방법으로 NT-3나 BDNF를 분비하도록 세포의 성질을 변화시켜 이식하는 방법도 개발되었다.¹⁸ Tuszynski 등은¹⁹ 섬유모세포를 유전자 전이하여 NGF를 분비하도록 만든 뒤 척수에 이식한 실험에서 이식 세포가 최소한 1년이상 생존하면서 주위 신경세포의 성장을 촉진하는 것을 확인하였고, 척수 운동신경이 소실되어 가는 질환인 amyotrophic lateral sclerosis의 치료에 유전자 전이로 신경 소실을 예방하는 물질인 ciliary neurotrophic factor를 분비하도록 변형시킨 세포를 이식하는 방법은 현재 임상 환자에서도 시도되는 정도로 진전이 되고 있다.²⁰

4. 뇌·신경 질환의 치료에 대한 조직공학의 이용

4.1 파킨슨씨병

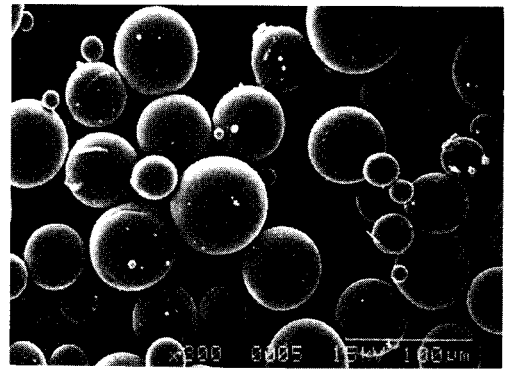
파킨슨씨병이란 뇌의 신경 전달물질중 하나인 도파민이 결핍되어 발생하는 질환으로 증상으로는 몸의 경직, 떨림현상과 함께 몸 전체의 움직임이 느려지고 얼굴에 표정이 없어지면서 나중에는 치매에까지 이르게 된다. 파킨슨씨병에 대한 조직공학적 접근은 크게 두 가지로 나눌 수가 있는데 첫째는 태생기 뇌조직의 일부를 이식하는 것이고 둘째는 부신수질에 포함되어 있는 크로마핀세포(PC-12 cell)를 이용하는 것이다.

크로마핀세포는 부신수질에 존재하는 세포로서 두 가지의 특성 때문에 뇌조직으로의 이식에 사용되기 시작하였다. 첫째는 외부 환경을 조절해 주면 형태학적 변화를 초래하여 신경축삭을 내고 인접 신경과 연결하는 등 신경세포와 같은 모양을 하게 된다는 점이다(그림 8). 이런 변화를 유발하는 물질은 NGF, FGF, ciliary neurotrophic factor(CNTF), tachykinnin(NK 1) 등이 있고 비슷한 효과가 이 세포와 말초신경, 슈반세포 또는 C6 glioma 세포 등을 함께 배양할 때 나타났다. 둘째로는 이 세포가 다양한 신경 전달 물질 또는 항신경 인자를 분비한다는 점이다. 에피네프린, 노레피네프린 등을 분비하다가 부신피질 호르몬의 영향이 없으면 도파민을 분비하기도 하고 그 외에도 아세틸콜린, 뉴로펩티드, neurotrophic factor를 분비하는 등 아주 다양한 plasticity가 있는 것이 확인되었다.^{21,22}

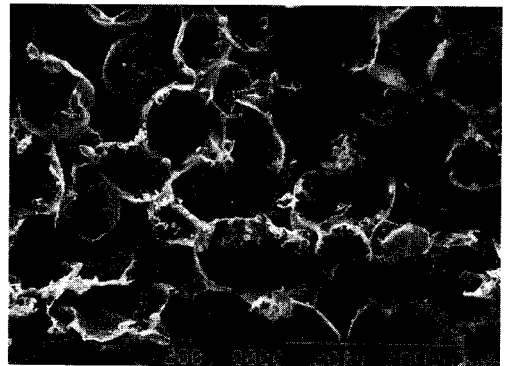
현재 체내에 이식된 세포가 계속 생존하여 도파민 등의 신경 전달 물질을 분비할 수 있도록 각종 신경 영양 인자를 공급하는 방안이 연구되었는데 NGF를 특수한 방법으로 지속적으로 투입하는 방법(그림 9)과 말초신경 조직을 함께 이식하는 방법, C6 glioma 세포, 또는 유전적으로 NGF를 분비하도록 전이된 정상 세포나 섬유모세포를 함께 이식하는 방법 등이 시도되고 있다.^{12,23} 최근 들어서는 면역차단법(immunoisolation)이 연구되고 있다. 이 방법은 타종간의 세포 및 조직 이식에 가장 진보된 방법으로 여겨지고 있으며 이식 세포를 투과성이 있는 고분자 막으로 둘러싸서 이식함으로써 세포가 분비하는 물질이나 세포 성장에 필요한 영양분은 통과하고 면역세포의 접근은 차단하는 방법이다.^{24,25} 이 방법은 비단 파킨슨씨병 뿐 아니라 동종 및 타종간의 세포, 조직 이식에 광범위하게 사용되기 시작하였다.

4.2 헌팅톤씨병

헌팅톤씨 무도병이라고도 알려져있는 이 질환은 운동 기능의 조절이 되지 않아 마치 춤추는 듯한 동작의 운동실조 양상을 보이는 질환이다. 이 병은 뇌의 선조체 부위의 신경세포가 점점 소실되면서 증상이 발생하는 만성질환의 하나인데 현재까지 알려진 바로는 특별한 치료법이 없는 난치병의 하나이다. 이 질환에도 파킨슨씨병과 마찬가지로 선조체의 신경세포를 이식하는 시도가 있었다.^{26,27} 이와는 다른 접근 방법으로 신경세포를 직접 이식하는 대신 남아 있는 신경세포가 더 이상 소실되지 않도록 신경 영양 인자를 공급하는 방법이 있다. Frim은²⁸ 섬유모



(a)



(b)

그림 9. NGF가 포집되어 있는 생분해성 PLGA 미립자 (a) 및 담체 (b).

세포를 NGF를 분비하도록 유전자 전이하여 선조체 부위로 이식함으로써 지속적인 신경 영양 인자의 공급을 시도하였고, Winn은²⁹ 이 방법을 약간 개량하여 고분자 재료로 세포를 싸서 이식하는 방법으로 이식 세포의 생존 기간을 늘리고 신경 성장의 공급 기간을 늘릴 수 있었다고 보고하였다. 비록 위의 어느 방법도 실제 환자 치료에 적용되기까지는 해결해야 할 문제점이 많았으나 헌팅톤씨병의 원인이 아직도 정확히 밝혀지지 않았고 또 아직까지 별다른 치료법이 없다는 점은 조직공학적 접근으로 임상 시도를 앞당기는 역할을 할 것이다.

4.3 통증의 치료

관절염이나 신경통 같은 만성 통증이나 말기암 환자 등에서 볼 수 있는 약물로 조절되지 않는 심한 통증의 치료에 조직공학적 응용이 시도되었다. 그 이전적인 배경은 파킨슨씨병의 치료에 사용되는 부신수질의 크로마핀세포가 앞에서 언급하였듯이 여러 가지 물질을 분비하는 능력을 가지고 있는데 그중

카테콜아민과 오피오이드 펩티드는 척수액내로 주입했을 때 특별한 수용체와 결합하여 통증을 완화하는 역할을 한다는데 있다. 이 두 가지 물질 외에도 크로마핀세포가 분비하는 neuropeptide Y, neurotensin, somatostatin 등도 통증 완화 작용을 한다고 하며 최근 보고에는 neuropeptide 또한 같은 역할을 할 수 있다고 한다. 크로마핀세포를 이식한 동물실험은 만성 관절염과 신경통 모델에서 시도되었는데 모두에서 탁월한 통증의 완화 효과를 나타내었고 타종간(xenogenic)의 크로마핀세포의 이식에서도 효과가 입증되었다.³⁰⁻³²

4.4 청각 장애

아마도 조직공학의 분야중 가장 앞서 있으면서도 잘 알려지지 않은 분야가 청각 장애의 치료 분야일 것이다. 현재 청각 장애의 치료로써 진행되고 있는 방법을 크게 나눈다면 첫째 보청기로 대표되는 전기·전자 공학적 접근 방법이고 다른 하나는 생물학적인 접근 방법이다. 생물학적 접근 방법은 다시 청각세포의 피사 방지, 세포의 손상 복구 기능의 향상 같은 이미 손상받은 조직의 재생을 촉진하는 방법과 외부환경으로부터 청각 손상을 예방하는 방법을 포함한다.

4.5 망막 이식

망막은 안구의 제일 뒤쪽에 자리하여 각막과 수정체를 통해 들어온 빛을 감지하고 그것을 전기 신호로 바꾸어서 시신경을 통해 뇌로 전달하는 기관으로써 망막의 병변은 곧 시력의 상실을 의미하며 일단 손상되면 현재의 의학 기술로는 치료되지 않는 기관의 하나이기도 하다. 실제로 망막 이식을 포함하여 많은 연구가 진행되었으나 시력이 회복되었다는 보고는 아직도 없는 실정이다. 그러나 최근 많은 실험이 진행중이다.³³

5. 결 론

이상과 같이 신경계에서 조직공학이 어떻게 적용되고 실제 질병의 치료에 어떻게 응용되는지를 살펴 보았다. 신경 과학에 있어 지난 10년간 눈부신 업적이 이루어진 기간이었다. 뇌의 구조와 기능에 대하여 많은 부분이 규명되었고 중추신경의 재생이 정설화 되었으며 심지어 인간의 심리적인 부분까지도 생물학적으로 해석되기도 하였다. 그러나 궁극적인 뇌의 신비에 대하여 우리가 알고 있는 지식은 극히 일

부분에 지나지 않으며 이제 막 걸음마를 시작했다고 보는 것이 옳을 것이다. 이것은 신경계 질환의 치료라는 측면에서 보면 더욱 그러하다. 수많은 과학자들이 신경 과학을 연구하고 많은 예산이 신경 과학의 연구에 투자되었지만 아직도 신경 손상을 포함하여 많은 신경 질환 환자들에 대한 치료는 10년 전과 비교하면 큰 변화가 없는 실정이라고 할 수 있다.

이런 점에서 조직공학은 우리에게 하나의 새로운 치료 방법으로서 가능성을 제시해 준다고 할 수 있다. 위에서 살펴본 바와 같이 아직은 많은 부분이 동물실험 연구에 몰두하고 있으나 조직공학의 성격상 신속한 임상 적용을 목표로 하고 있으며 어느 한 분야의 연구 성과에 의존하는 것이 아니라 다양한 분야의 지식을 통합하여 발전하는 방법을 택하고 있어 가까운 미래에 좋은 성과를 거둘 수 있을 것을 확신한다.

유전자 전이 기술의 발달은 신경조직내의 세포를 우리 목적에 알맞은 형태와 기능을 갖춘 세포로 변화시킬 수 있을 것이고 분자 생물학의 연구 결과로 세포에 환경을 적절히 조절함으로써 우리가 원하는 방향으로 세포의 분화와 증식을 유도할 수 있을 것이다. 다양한 구조와 성질을 가진 2차원적 또는 3차원 구조의 생분해성 고분자 다공질체 scaffolds는 이런 세포들이 부착하고 성장하여 기존 조직과 잘 조화된 신경조직을 형성하는 훌륭한 틀의 역할을 할 것이다. 이어서 신경 과학에서 밝혀진 각종 신경 전달 물질이나 향신경 물질의 투여로 이식된 신경조직에서 축삭이 형성되어 기존 신경조직과 연결을 형성하여 궁극적인 목표인 신경 기능의 회복을 가져오게 될 것이다. 이런 측면에서 신경계 질환의 치료에서 조직공학의 미래는 밝을 것이며 도전해 볼만한 과제라고 할 수 있다.

감사의 글: 본 총설은 보건복지부, 과기부, 과학재단 지역협력연구센터(배재바이오 의약센터) 및 로슈연구재단의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. G. Khang, I. Jo, J. H. Lee, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 640 (1999).
2. J. J. Yoo and I. Lee, "Tissue Engineering; Concepts

- and Applications", Korea Med. Pub., 1998.
3. Y. M. Lee, "Tissue Engineering", Hanyang Acad. Pub., 1999.
 4. R. D. Fields, J. M. Le Beau, F. M. Longe, and M. H. Ellisman, *Progress in Neurobiology*, **33**, 87 (1989).
 5. R. D. Madison, C. F. Silva, and P. Dikkes, *Brain Res.*, **447**, 325 (1988).
 6. E. V. Yannas, D. P. Orgil, J. Silver, T. V. Norregaard, N. T. Zervas, and W. C. Schone, *Trans. Soc. Biomat.*, **11**, 146 (1985).
 7. P. Aebischer, A. N. Salessiotis, and S. R. Winn, *J. Neurosci. Res.*, **23**, 282 (1989).
 8. M. B. Bunge, "Schwann Cell Regulation of Extracellular Matrix Biosynthesis and Assembly", in "Peripheral Neuropathy", 3rd ed., ed. by P. J. Dyck, p. 299, W. B. Saunders, Philadelphia, 1993.
 9. V. Guenard, P. Aebischer, and R. Bunge, *Exp. Neurol.*, **126**, 44 (1994).
 10. F. H. Gage, M. D. Kawaja, and L. J. Fisher, *TINS*, **14**, 328 (1991).
 11. H. Cheng, Y. Cao, and L. Olson, *Science*, **273**, 510 (1996).
 12. L. Olson, B. J. Hoffer, and E. O. Backlund, *Restor. Neurol. Neurosci.*, **4**, 194 (1992).
 13. W. Young, *Science*, **273**, 451 (1996).
 14. M. Oudega, S. Varon, and T. Hagg, *Exp. Neurol.*, **129**, 194 (1994).
 15. B. S. Bregman and E. Kunkel-Bagden, "Potential Mechanisms Underlying Transplant Mediated Recovery of Function After Spinal Cord Injury", in "Neural Transplantation, CNS Neuronal Injury and Regeneration", eds. by J. Marwh, H. Teitelbaum, and K. N. Prasad, p. 81, Boca Raton, CRC Press, 1994.
 16. J. P. Hammang, B. A. Reynolds, and S. Weiss, "Providing Pharmacological Access to the Brain; Alternative Approaches", in "Methods in Neurosciences", eds. by T. R. Flanagan, D. F. Emerich, and S. R. Winn, Vol. 21, p. 281, Academic Press, San Diego, 1994.
 17. A. Tessler, B. T. Himes, and Y. Itoh, *Restor. Neurol. Neurosci.*, **4**, 226 (1992).
 18. B. T. Himes, J. Solowska-Baired, and L. Boyne, *Soc. Neurosci. Abstr.*, **21**, 537 (1995).
 19. M. H. Tuszynski, D. A. Peterson, and J. Ray, *Exp. Neurol.*, **126**, 1 (1994).
 20. P. Aebischer, S. A. Tan and N. Deglon, *J. Cell Biochem.*, **21B**(suppl), 2 (1995).
 21. R. Barker and S. Dunnett, *Rev. Neurosci.*, **4**, 113 (1993).
 22. W. J. Freed, *Rest Neurol. Neurosci.*, **3**, 109 (1991).
 23. I. Date, Y. Miyoshi, and T. Imaoka, *Cell Transpl.*, **4**, S19 (1995).
 24. T. R. Flanagan, D. F. Emerich, and S. R. Winn, "Providing Pharmacological Access to the Brain; Alternative Approaches", in "Method in Neurosciences", Vol. 21, p. 508, Academic Press, San Diego, 1994.
 25. P. Aebischer, P. A. Tresco, and J. Sagen, *Brain Res.*, **560**, 43 (1991).
 26. M. Giordano, S. J. Houser, and P. R. Sanberg, *Brain Res.*, **446**, 183 (1988).
 27. O. Isacson, S. B. Dunnett, and A. Bjorklund, *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA*, **83**, 2728 (1986).
 28. D. M. Frim, M. P. Short, and W. S. Rosenberg, *J. Neurosurg.*, **78**, 267 (1993).
 29. S. R. Winn, J. P. Hammang, D. F. Emerich, and P. Aebischer, *Proc. Nat'l Acad. Sci., USA*, **91**, 23 (1994).
 30. A. Hama and J. Sagen, *Brain Res.*, **651**, 183 (1994).
 31. J. Sagen, H. Wang, and G. D. Pappas, *Pain*, **42**, 69 (1990).
 32. H. Wang and J. Sagen, *Pain*, **63**, 313 (1995).
 33. R. D. Lund and P. J. Coffey, *Eye*, **8**, 263 (1994).