

## 조직공학적 장기재생과 생분해성 고분자 부직포

강길선<sup>†</sup> · 이일우<sup>1</sup> · 이해방<sup>2</sup>

### 1. 서 론

조직공학은 생명 과학과 공학의 기본 개념과 기술을 통합 응용하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관 관계를 이해하고 나아가서 생체 조직의 대용품을 만들어 이식함으로써 우리 몸의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 하는 응용 학문이다. 조직공학은 개념이 정립된지 약 10여년 밖에 되지 않은 신학문이지만 그 잠재력이 무한하여 미래의 생명 과학 및 의학 분야를 선도해 나갈 중요한 신기술의 하나로 주목받고 있다. 조직공학의 특징은 눈부시게 발전하는 첨단 과학 기술을 바탕으로 하고 있기 때문에 발전 속도가 빠르다는 점과 여러 분야의 지식과 기술을 함께 이용하기 때문에 다른 학문보다 관련 분야에 대하여 더욱 더 폭 넓은 이해를 필요로 하게 된다는 점이다. 그러므로 서로 다른 분야의 지식을 가진 과학자들의 협동이 절실하게 요구되며 끊임없는 정보 교류 또한 필수적이라고 할 수 있다[1~22].

본고에서는 인공장기의 역사, 조직공학의 출현의 필연성, 조직공학의 발전과 생분해성 고분자 부직포 개념의 도입, 이들의 가공 및 몇몇 임상에 대한 예와 앞으로 나아가야될 전망 등에 대하여 개략적으로 살펴보고자 한다.

### 2. 인체장기 수급의 현황과 인공장기 개발의 역사

#### 2.1. 인체장기 수급 현황

섬세하고 정교하며 높은 수준에 이른 의료공

학 기술이 급속한 성장을 보이고 있음에도 불구하고 인체장기나 조직이 손상이 되는 질병은, 치료에 막대한 경비가 소요되며, 비교적 높은 빈도수로, 그리고 심각한 문제로 사회전반적으로 걸쳐 대두되고 있다. 보건의료분야에서 최선진국인 미국에서는 매년 10만명의 환자들이 몸의 일부분인 장기 등이 필요하나 단지 2만건의 장기들만이 기증되고 있으며, 이들 중 대기자 조건을 갖춘 약 3만 6천여명이 대기자 명단에서 대기중에 있으며 대기중 지난 5년동안에 약 만여명 정도가 목숨을 잃었다. 이들의 총 수술건수는 약 800만건 이상이 수행되었으며 이들의 질병종류별 즉, 간질환, 췌장 질환, 피부질환, 뼈질환, 심장혈관 질환 및 수혈별로 Table 1에 나타내었다[1]. 이들 생체조직이나 장기 등의 손상으로 인한 치료

**Table 1.** 미국내에서 1990년에 발생된 각 장기별 질환 환자의 수 또는 수술건수

장 기	질 환	질환 환자수(명)
간질환	· 간경화	175,000
췌장	· 당뇨병	728,000
피부질환	· 화상	2,150,000
	· 창상	1,500,000
	· 정맥울혈성 궤양	500,000
	· 당뇨병성 궤양	600,000
뼈	· 인공고관절 대체수술	558,000
	· 뼈 대체수술	275,000
	· 골절고정	480,000
심장혈관	· 심장혈관질환	754,000
	· 대구경 또는 소구경 혈관 질환	606,000
수혈		18,000,000

Organ Regeneration by Tissue Engineering and Nonwoven from Biodegradable Polymers / Gilson Khang<sup>†</sup>, Ilwoo Lee<sup>1</sup>, and Hai Bang Lee<sup>2</sup>

<sup>†</sup>전북대학교 고분자공학과 교수, (561-756) 전북 전주시 덕진구 덕진동 667-1, Phone: 0652)270-2336, Fax: 0652)270-2341, e-mail: gskhang@moak.chonbuk.ac.kr

<sup>1</sup>가톨릭의대 신경외과 전문의, <sup>2</sup>한국화학연구소 생체의료 고분자실 책임연구원

비, 이들의 간호비와 생활보조비 및 생산성에 대한 손실비가 매년 무려 4천억불(약 480조원)이라는 막대한 금액에 다다른다고 예상하고 있다. 그러나 이러한 인체장기가 많이 필요함에도 기증자의 숫자가 점차 줄어들고, 수요자는 점점 늘고있어 수급에 심한 불균형이 초래되고 있으며, 마땅한 장기가 있다하더라도 면역체계의 문제와 종종 일어나는 수술시의 복잡함이 문제로 남아 있다[2]. 일례로 미국에서는 매년 단지 3천건의 간이식이 가능한 반면에 3만여명이 사망하고 있으며 백만명 이상이 물렁뼈의 이식수술을 기다리고 있으나 이 조직의 기증자가 무척이나 모자라는 상태이다[23].

이에 돼지 및 원숭이 등의 동물로부터 심장, 간, 폐, 콩팥 등의 장기를 얻는 방안이 강구되고 있으나 이도 과연 인간에 이식됐을 때의 윤리적·사회적인 문제와 면역체계, 타종동물에서의 미확인 병원균의 전염, 돼지의 경우에는 수명이 15년밖에 되지 않는 등의 문제점이 남아있어 이도 요원한 문제이다.

우리 나라에서는 장기이식수술 건수도 94년에는 총 9천7백22건에 다다르고 있다. 이중 각막이식 4천여건을 제외하면 신장이 5천6백여건, 심장이 28건, 간이 44건, 췌장이 12건이다. 우리 나라도 미국의 사정과 유사하게 장기 기증의 경향이 수급의 불균형으로 장기시장에 대단히 문란하고 따라서 종종 사회적인 문제가 야기되는 등의 전형적인 후진국 형태를 보이고 있다.

## 2.2. 인공장기 개발의 역사

이에 인체중의 일부장기 또는 신체의 일부분이 질병이나 사고에 의해서 손상을 입었을 경우에는 인공장기를 이용하여 환자들의 질병을 치료한다. 1890년경 Lane이 골절의 고정으로 금속제 screw와 plate 등이 사용된 이후[24], 약 100여년이 지난 이들 인공장기의 개발 역사를 살펴보면 다음과 같이 크게 4세대로 나눌 수 있다[6].

제1세대로는 아주 초창기의 implant로서 원시적인 공업용 재료를 인체에 일부를 지지 또는 보철하는 것으로 1940년도 이전의 것을 일컫는다. 이러한 연구 또는 기술 등은 의학, 화학, 재료학

등의 학문간의 큰 구별이 없이 실용성이나 효과보다는 초보적인 호기심에서 시작하였다.

제2세대로는 일반화학재료를 일반연구자들이 고안한 것을 의사들이 고장나고 손상된 장기의 일부분을 대체하는 것으로 시작되었는데 인체와 접촉하는 조직 등과 이상현상이, 즉 생체적합성이라는 정확한 정의없이 우연적으로 적용이 되었던 시기였다. 대표적인 예로는 Charnley경이 polymethylmethacrylate(PMMA)와 뼈시멘트를 이용한 인공관절을, 그리고 Voorhees가 한국전쟁시 나일론과 polyacrylonitrile계 공중합체를 인공혈관으로 그리고 dioctylphthalate(DOP)로 가소화한 polyvinylchloride(PVC)를 혈액백으로 사용, 또는 2차대전과 베트남전쟁시 인공혈액으로 poly(N-vinylpyrrolidone)(PVP)이 사용된 것이다. 이러한 예들이 본격적으로 수술이 시행된 1950년 후반부터 수많은 사례들이 임상적으로 성공을 보여 현재에도 많이 사용되고 있다.

제 3세대로는 제 1, 2세대에서 강조되었던 생체와의 어떤 작용이 없는 비활성인 상태보다는 인체와 생체활성 즉, 아주 정교하게 디자인이 되고 응용된 고분자, 요업, 금속재료가 주위의 조직세포를 자극하여 이식이 더 빨리, 효과적으로 되게 하는 생체재료의 개발세대이었다. 대표적인 것으로는 hydroxyapatite가 도포된 인공고관절과 algin 및 collagen이 도포된 인공혈관 등을 들 수 있다.

제 4세대로는 생체조직공학을 응용한 즉, 인체에서 추출된 조직세포와 합성재료가 동시에 사용되는 혼합형 인공장기의 개발이다. 이들은 인체의 장기를 재시술과 완전교체하여 생체조직을 시술하기보다는 손상된 조직의 개선과 회복하는데 초점이 맞춰지고 있다.

이러한 제 4세대의 조직공학이 가미된 인공장기개발의 근본적인 원인은 범용 합성 고분자가 갖고 있는 근본적인 한계 즉, 생체적합성 및 어느 특정부분의 손상된 장기나 조직의 생체기능성이 결국에는 결여되어 있기 때문이다. 이에 따라서 장기의 특정기능을 담당하는 세포 또는 단백질 등을, 분해 또는 비분해성 고분자 재료에 결합, 고정화 및 배양하여 원하는 조직 또는 장기의 성능을 좀더 고급화·기능화하여 생체요소

를 흉내내는 하이브리드화 즉, 조직공학적 인공 장기 개발을 추구하고 있다.

### 3. 조직공학과 생분해성 고분자 부직포와의 조우

#### 3.1. 선택적 세포이식과 인공기질 개념

조직공학적 인공장기 개발의 이론적 배경은 “선택적 세포이식의 개념”과 “인공기질의 개념” 두 가지로 요약할 수 있는데 선택적 세포이식의 개념은 하버드대학의 장기이식팀의 Russel에 의하여 제시되었다[10]. Russel은 1985년 장기이식의 새로운 접근법을 제시하면서 만일 어떤 장기 중에서 가장 필요한 조직 또는 조직만을 선택적으로 채취하여 이식할 수 있다면 장기전체를 이식하는 것보다 많은 이점이 있을 것이라고 주장하였다.

그보다 앞서서 1981년 메사추세츠 종합병원의 외과 의사인 J. Burke는 광범위 화상 환자의 치료를 위하여 화상 부위를 덮을 물질을 찾던 중 인공 피부를 착안하였고 MIT의 Yannas와 함께 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)을 구성하는 성분의 하나인 collagen과 glycosaminoglycan으로 구성된 인공 피부를 개발하게 되었다[25]. 이들이 만든 인공 피부는 세포가 없는 얇은 막의 형태였으나 화상으로 노출된 피부 부위에 놓여지자 화상 부위로부터 세포들이 이 막 쪽으로 이동하기 시작하였고 이어서 혈관들이 자라 들어오게 되었다. 시간이 지나면서 이 인공 피부는 살아 있는 진피 조직으로 형성되어 가고 상피 세포들이 그 위로 덮여 가면서 정상에 가까운 피부 조직이 형성되는 것을 관찰할 수 있었다. 이들이 발표한 “인공 기질의 개념”은 “선택적 세포 이식의 개념”과 함께 생체조직공학의 양대 이론적 배경이 되었다.

#### 3.2. 합성 생분해성 고분자의 등장

이러한 이론적 배경을 바탕으로 곧 여러 종류의 천연 또는 인공 기질에 필요한 세포만을 부착하여 이식하므로써 조직 또는 장기를 형성하려는 실험이 잇달아 시도되었으나 초창기에는 그

리 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 이때 재료과학의 발달로 등장한 생분해성 고분자의 사용은 조직공학을 발전시키는 큰 계기가 되었다. 생분해성 고분자는 인체 내에서 일정 시간이 흐르면 스스로 분해되어 없어지는 특성을 가지고 있으며 이식된 세포가 조직을 형성한 후에는 분해되어 없어지므로 재수술로 인한 이물질을 제거하는 불편함이 없고 또한 host reaction 등이 없는 조직공학의 목적에 알맞은 이상적인 생체 재료로 지금도 가장 많이 사용되고 있다. 이렇게 세포를 생분해성 고분자에 부착하여 파종, 부착 및 성장시켜 3차원적인 조직을 만든다는 아이디어는 몇 가지 생물학적 근거로 하고 있다. 첫째로 모든 생물은 끊임없이 신체 부분을 재생, 재구성, 교체하고 있다는 사실이며, 둘째로는 체외에서 하나하나 분리된 세포도 적절한 환경만 주어지면 다시 원래 조직의 형태로 구조를 형성해 나간다는 사실로써 예를 들면, 체외 배양 상태에서 혈관 내피 세포들이 혈관 즉 튜브와 같은 모양을 형성한다든지 간에 위치한 담도 세포 또한 튜브의 형태를 취하는 것을 들 수 있다. 셋째로는 앞에서 언급한 바와 같이 ECM이 세포의 형태, 증식, 분화 및 기능을 결정하는데 중요한 역할을 한다는 사실이며 마지막으로 조직의 형성에 혈관 형성이 필수적이며 혈관으로부터의 혈액 공급이 없이 체액의 확산에 의해서만 산소 및 영양 공급이 이루어질 경우 이식할 수 있는 조직의 양은 최대 2~3 mm에 불과하고 그 이상 크기의 조직을 이식할 경우 산소 및 영양 결핍으로 조직은 괴사한다는 사실이었다[26].

#### 3.3. 다공성 생분해성 지지체로의 PGA 부직포의 출현

이런 관찰에 근거하여 처음에는 생분해성 poly-anhydride로 조그만 판(disc)을 만들고 그 위에 세포를 파종하여 배양한 뒤 생체 조직에 이식하였으나 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 실패의 원인이 고분자의 bulk 구조에 있다는 것을 알아냈다. 결론적으로 고분자의 형태는 확산이 가장 잘 일어나고 혈관의 형성이 빨리 유도될 수 있는 구조, 이른바 다공성 생분해성 지지체 형태를 취하여야만

한다고 생각되었다.

이 문제의 해결은 1986년 미국 매사추세츠주 Cape 곳 해수욕장에 떠있는 해초에서 우연한 영감을 얻어냈다. 조직공학의 선구자인 MIT 화공과 교수인 Langer와 당시 하버드 의대 교수였던 Vacanti 교수는 세포가 완전히 성장할 때까지 두 겹고, 강하며, 모세혈관과 같이 피와 영양분이 통과되는 성질이 유지되다가 자연히 생체에 흡수되는 스펀지와 같은 고분자 지지체가 필요했다. 어느 날 Vacanti 교수는 바닷가를 산책하다가 바깥 면은 딱딱하고 내면은 스펀지 같은 해초 부스러기를 발견하고 랑거교수에게 해초와 같이 생긴 스펀지 모양의 세포 지지체를 만들 수 있느냐고 물었다. Langer 교수는 물론 할 수 있다고 대답했고 그들은 다음과 같이 해냈다.

우선 생분해성 고분자의 일종인 PGA(polyglycolide)를 섬유화하고 이를 부직포와 같은 형태로 만들고 그 위에 세포를 파종 및 배양하여 보았다. 그 결과 세포 사이에는 충분한 공간이 확보되어 체액의 확산에 의해 산소나 영양분의 공급도 쉬워지고 신생 혈관의 형성도 원활히 이루어져서 성공적으로 세포가 성장, 분화하고 조직을 형성하는 결과를 얻게 되었다. 지금으로 보면 하잘 것 없는 아이디어이지만 조직공학을 이용한 인공장기 부품화에는 필수불가결한 요소가 되어 의학자와 공학자가 서로의 단점을 보완해 학제의 벽을 허무는 좋은 본보기가 되고 있다.

#### 4. 생분해성 고분자 PGA 부직포 및 이들의 가공

##### 4.1. PGA 부직포 및 제조과정[27]

이에 1990년대 초반에 미국의 벤처기업인 Advanced Tissue Science사(현재 Dermagraft<sup>®</sup>라는 인공피부를 PGA 부직포에 섬유모세포를 배양하여 생산판매하고 있음)와 Albany International Research사(현재 Transome Incorporation<sup>®</sup>로 등록되어 있음)가 생체흡수성 봉합사의 원료인 PGA 단섬유로부터 부직포로 제조하는 것을 벤처 품목으로 선정하여 제품화를 시작하였다. 수평균 분자량( $M_n$ )이 25,100 g/mole이고 중량평균 분자량( $M_w$ )이 68,900 g/mole, 즉 분자량 분포( $M_w/M_n$ )가 2.75인 PGA( $T_m=220^\circ\text{C}$ ,  $T_g=42^\circ\text{C}$ )를 2테니어로 용융방사시켰다. 이때의 tenacity는 4.5~5.3 g/d 이었다. 용융방사조건은 약 230~240°C 및 사출구의 L/D비는 20:1이었으며, 방사된 필라멘트는 이소프로판올에 0.15%의 농도로 용해되어 있는 글리세릴 모노스테아레이트로 처리되었다. 160°C에서 4.7배로 연신시킨 후, 이를 4 cm 길이로 자르고 웹으로 제조하여 니들펀치를 이용하여 두께 3~5 mm의 부직포로 제조하였다. 이 부직포는 195°C에서 10분동안 가압 열처리된 후 110°C에서 16시간동안 진공하에서 아닐링처리되었다. 이렇게 제조된 PGA 부직포 담체의 다공도는 97%, 섬유밀도는 8.5 mg/cm<sup>3</sup>이며, 섬유 단

#### [PGA Polymer Scaffold]

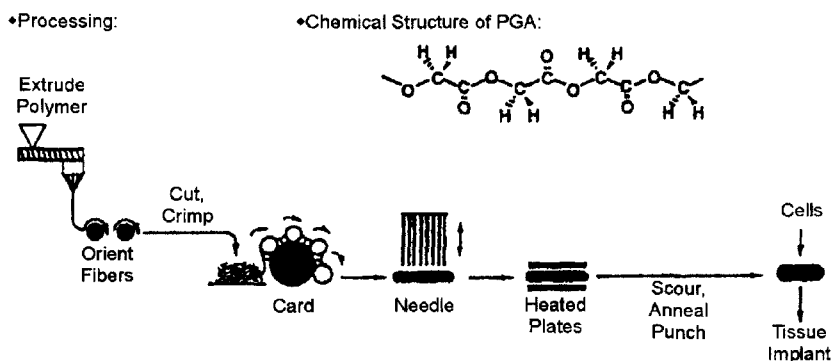


Figure 1. 조직공학을 위한 PGA 부직포 담체 제조과정의 개략적인 공정도.

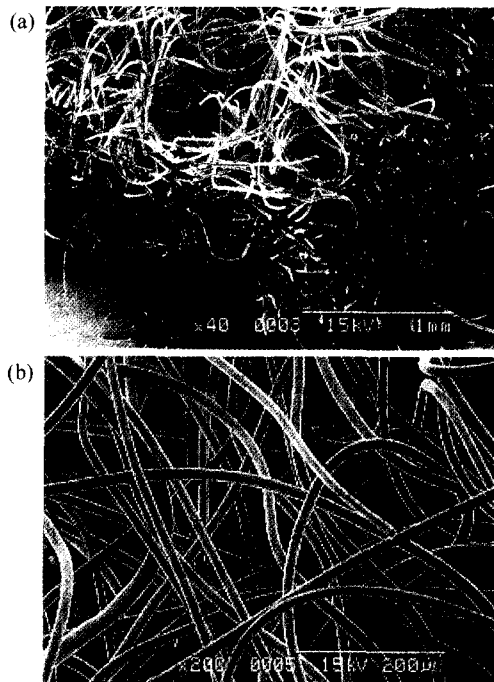


Figure 2. PGA 부직포의 전자현미경사진. (a)  $\times 40$ , (b)  $\times 200$ .

사의 굵기는  $13 \pm 1 \mu\text{m}$ (수용액내에서는  $15 \pm 2 \mu\text{m}$ ) 이었다. 이들의 공정도는 Figure 1에 나타내었고 Figure 2에는 제품화된 PGA 부직포의 전자현미경 사진을 나타내었다. 전술한 바와 같이 충분한 공간이 확보되어 세포사이에 체액의 확산에 의해 산소나 영양분의 공급도 쉬워지고 신생혈관의 형성도 가능하게 되어 있다.

#### 4.2. PGA 부직포의 가공

이들 PGA 부직포의 단점 중의 하나는 담체가 4 cm 정도 길이의 실상으로 되어 있기 때문에 담체 가장자리 부분의 울이 풀리며, 울과 울사이가 접합이 되어 있지 않기 때문에 치수안정성이 결여되어 있다는 점이다. 따라서 이들을 극복할 목적으로 열처리 방법에 의한 PGA 섬유와의 결합 [28], PLA(poly lactide) 용액을 분무 [29] 및 PLGA(poly lactide-co-glycolide 공중합체) 용액의 침적화하여 PGA 섬유를 결합하는 방법 [30] 등이 제안되었다.

열처리 방법에 의한 PGA 부직포의 결합 [28]:

섬유기술과 산업, 제 4 권 제 1/2 호 2000년

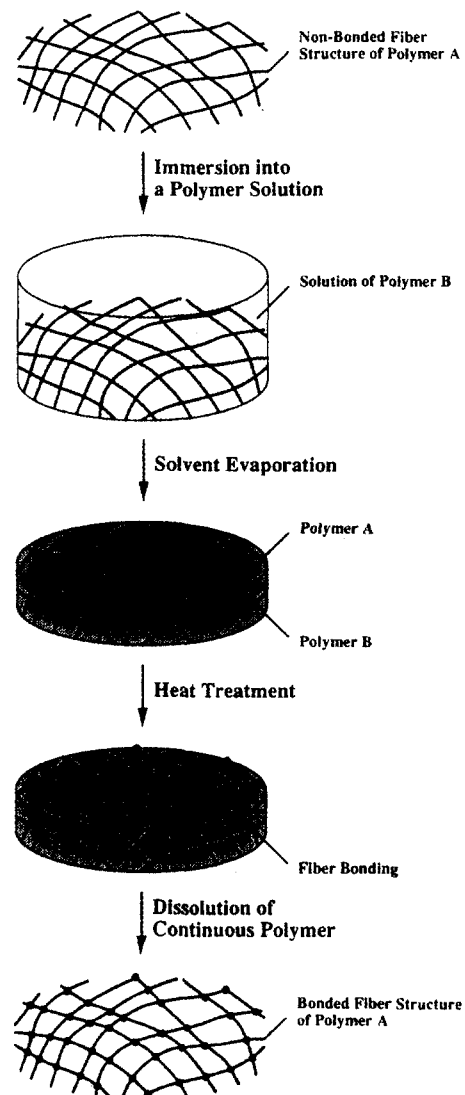


Figure 3. PGA 부직포를 열처리 방법에 의하여 결합하는 공정도.

Mikos 등은 열처리 방법에 의하여 PGA 부직포를 결합하였다(Figure 3). 우선 1 g의 PLA를 8 mL의 디클로로메탄에 용해한 후 PGA 부직포 0.2 g을 충분히 적신다. 이를 24시간 동안 충분히 디클로로메탄을 증발시킨 후  $195^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간동안 열을 가한다. 이를 액체질소에 급냉 후 15분 동안 담구어 충분히 냉각시켜 상온에서 PLA를 디클로로메탄으로 용해시키면 마지막으로 Figure 4와 같이 각 섬유가 고정되어 있는

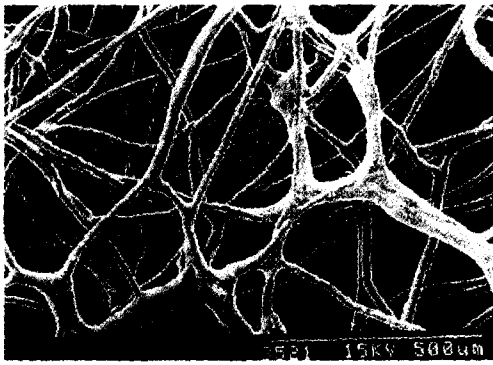


Figure 4. 열처리 방법에 의해 제조된 PGA 부직포의 전자현미경 사진.



Figure 6. PLGA 용액을 담구어 증발시키는 방법으로 PGA 부직포를 결합한 전자현미경 사진.

PGA 부직포를 얻게 된다.

**PLA 용액의 분무에 의한 PGA 부직포의 결합[29]:** 분무법에 의한 PGA 단사의 결합은 PLGA를 디클로로메탄에 10% 농도로 용해한 후 microsprayer로 도포하는데 이 방법의 장점은 PGA 섬유끼리의 접촉면을 접촉할 뿐 다공성에는 큰 영향을 주지 않으며 PLGA 또한 생분해성이어서 조직형성 뒤에는 아무런 물질이 남지 않는다는 장점이 있다. 또한 앞의 방법에 의한 열처리 방법에 의하면 가공중 PGA 고분자 자체의 열분해가 일어나는데 반하여 이 방법은 열분해가 일어나지 않아 생분해성 기간이 변화되지 않는다는 것이다.

**PLA 또는 PLGA 용액에 적신 후 용매 증발시켜 PGA 부직포의 결합[30]:** PLA 또는 PLGA를 디클로로메탄에 1~5 w/v%로 용해시킨 후 PGA

부직포에 담근 후 용매를 증발시켜 PGA 부직포끼리 결합시킨다. 이 방법에서 유의할 점은 용매의 증발속도가 너무 빠르면 PLA 또는 PLGA의 고분자가 부직포내에서 뭉치는 경우가 발생하여 이를 조심하여야 하며 될 수 있는 한 서서히 용매를 증발시켜야 한다. Figure 6에 이 방법으로 제조된 PGA 부직포 결합 후 전자현미경 사진을 나타내었다.

### 5. PGA 부직포를 이용한 조직공학적 생체장기의 제조 예

기본적인 조직공학의 기법을 본 연구팀에서도 시도된 인공연골을 바탕으로 요약해 보면[2,6,19, 20,21] 우선 석고로 장기모양으로 분을 제조한 후 (Figure 7.1) 이를 이용하여 동관과 실리콘을 이

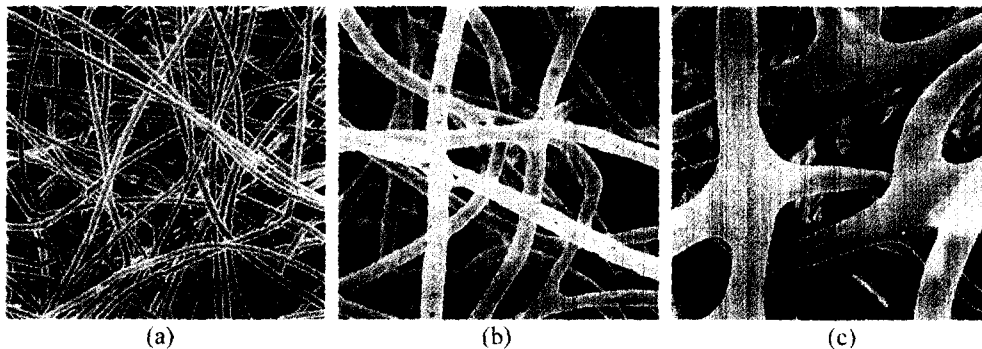


Figure 5. PLGA 용액을 도포하여 PGA 섬유를 결합한 전자현미경 사진. (a) PGA 부직포, (b) PLGA 분사 20초 후, (c) PLGA 분사 60초 후.

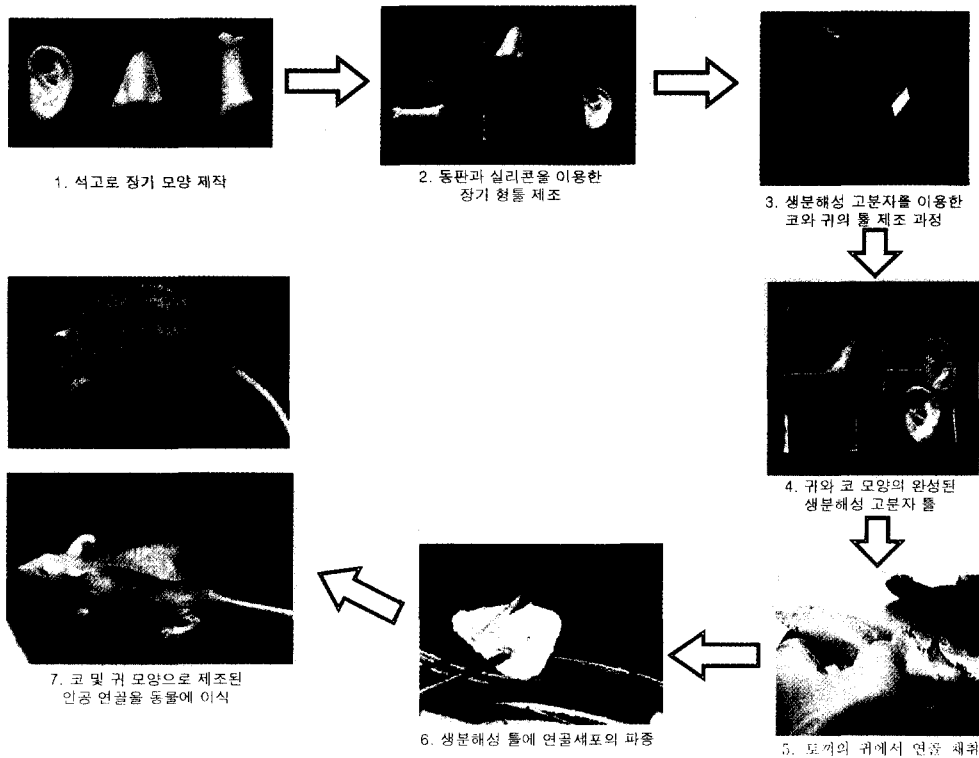


Figure 7. 본 연구팀에서 시도된 PGA 부직포를 이용하여 재건된 귀와 코모양의 조직공학적 인공연골제조기법.



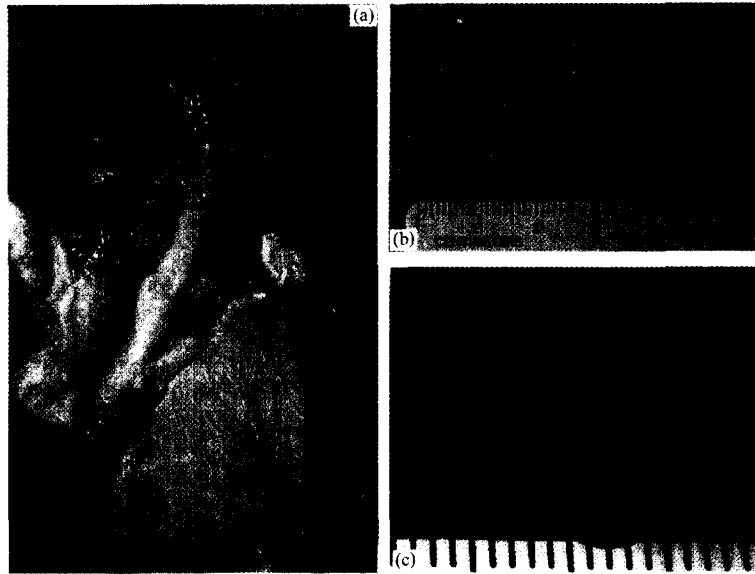
Figure 8. PGA 생분해성 부직포에 파종된 인공연골의 전자현미경 사진. 부직포 섬유에 연골세포가 부착되어 증식이 잘되고 있음을 보여주며 ECM의 분비도 왕성함을 보여준다. 조직공학기법에 의한 인공장기재건의 성공적이고 대표적인 사례로 사람의 귀 및 코형태를 얻은 실험용 쥐의 사진과 함께 유명한 사진중의 하나이다.

용하여 장기형틀을 제조한다(Figure 7.2). 이를 이용하여 PGA 부직포 생분해성 고분자를 이용하여 코와 귀의 틀을 제조한다(Figure 7.3과 7.4). 한편으로 동물 및 환자의 몸에서 연골세포를 채

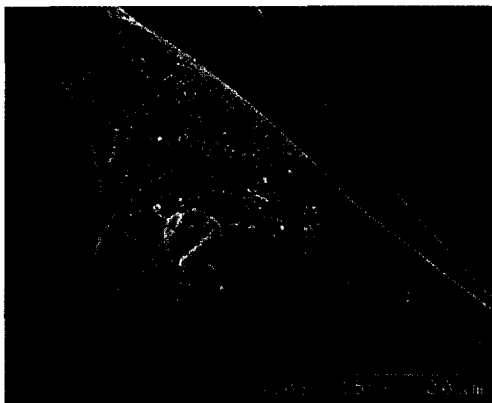
취하고(Figure 7.5) 그 조직편으로부터 세포를 분리한 양만큼 증식시키고 생분해성 고분자틀에 심어 일정 기간 체외 배양한 뒤(Figure 7.6) 이 세포-고분자 귀 및 코모양 구조물을 다시 체내로 이식한다(Figure 7.7). 이식 후의 세포는 신생 혈관이 형성될 때까지는 체액의 확산에 의해 산소와 영양분을 공급받다가 실험동물 내에서 혈관이 자라들어와 혈액의 공급이 이루어지면 세포들은 증식, 분화하여 새로운 조직, ECM 및 장기를 형성하고 생분해성고분자는 자연히 체내에서 분해되어 없어지게 되는 것이다[1,2].

지금의 관점에서 보면 단순하게 보일 수도 있는 이 개념도 초창기 과학자들의 기발한 아이디어와 헌신적인 노력이 없었다면, 특히 각 분야에서 일어나는 현상들을 통합해서 이해하고 하나의 결론을 이끌어 내려는 아이디어가 없었다면 아직도 현실로 다가오지 못하였을지도 모른다.

Figure 8에는 PGA 생분해성 부직포에 파종된 인공연골의 전자현미경 사진으로서 부직포 섬유



**Figure 9.** PGA 생분해성 부직포를 튜브형태로 제조한 후 인공연골 조직으로 형성시켜 뇌수종 선트튜브를 제조하였다. 이를 동물실험 후 (a), (b) 연골조직으로 형성된 튜브, (c) 튜브의 단면도를 보여주고 있다. PGA 부직포의 형태에 따라 연골조직이 생성됨을 알 수 있다.



**Figure 10.** PGA 부직포 섬유 위에 간(肝)세포가 부착되어 성장되고 있다. 이들이 더욱 성장되고 세포의 수가 증가되면 인공간의 역할을 하리라 기대하고 있다.

에 연골세포가 부착되어 증식이 잘 되고 있음을 보여주며 ECM의 분비도 왕성함을 보여주고 있다. Figure 9에는 PGA 부직포를 튜브형태로 말아서 뇌수종 선트 튜브용 인공연골 튜브의 동물 실험 결과로써 연골조직이 PGA 부직포 튜브형태처럼 생성됨을 알 수 있다[31]. Figure 10에는 PGA 부직포 섬유위에 간(肝)세포가 부착되어 성장됨을 나타내고 있다[28].

이렇듯 Table 2에는 PGA 부직포 섬유를 이용한 각 장기별로 발생하는 병변 및 질환에 대한 조직공학적 접근법을 정리하였고 머지 않은 장래에 인공장기의 부품화에 따른 보건향상 및 병변치료에 일조를 할 것으로 기대하고 있다.

### 6. 앞으로의 전망

현재 PGA 부직포의 최대의 단점은 가격이 너무 비싸 A4 크기(두께 3 mm)가 현재 3,500불(약 400여만원)이라서 경제적으로 한계점이 있는 것은 사실이다. 또한 PGA 생분해성 고분자가 가지고 있는 물성의 한계점을 극복하기 위한 이외의 여러 가지 물성을 가진 생분해성고분자가 소개되고 있으며(Table 3) 이들로부터 여러 가지 형태의 지지체가 제조되고 있다. 따라서 복원하고자하는 조직세포의 특성에 따라서 알맞는 최적의 제조법을 선택·개발하여야 한다.

최근에는 여기에 사용되는 생분해성 고분자는 합성 조건에 따라 구성 성분과 형태 등을 마음대로 조절할 수 있어 재료의 기계적 물성이나 분해 속도, 세포 부착 능력 등을 미리 예측하여 제조



**Table 2.** 각 질환에 대한 조직 공학적 연구와 응용

장 기	병변 또는 질환	생체조직 공학적 접근법
신 경 계	파킨슨씨병, 헌팅톤씨병통증 중추 신경 손상 말초 신경 손상	뇌 세포 이식, 부신 수질 크로마핀 세포 이식 슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자 투여 신경유도관, 슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자
심혈관계	동맥 경화, 혈관 손상 심장 판막 질환 심근결색증	인공 생체 혈관 인공 생체 판막 골격근 모세포 이식
혈 액 간	재생 불량성 빈혈 간 경화증, 대사성 간 질환	골수 조혈 모세포 이식 인공 생체 간
감각 기관	각막 손상 망막 변성증 소음성 난청	인공 생체 각막 망막세포, 망막 상피세포 이식 청각 세포 이식
비뇨생식기	신부전증 방광, 요로 결손 남성 불임, 선천성 고환 결핍증 방광 요관 역류	인공 생체 신장 인공 생체 방광 및 요로 정자 모세포, 고환 세포 이식 내시경적 세포 충전제 요법
소 화 기	짧은 창자 증후군	인공 생체 장
근 골 계	두 개골, 뇌막 결손 관절 및 인대 손상 수지 절단 기관지 손상 및 결핍증	인공 생체 구개골, 뇌막 인공 생체 연골, 인대 인공 생체 수지 인공 생체 기관지
내분비계	당뇨병 뇌하수체 부전증 부갑상선 기능 저하증	췌도 이식 뇌하수체 세포 이식 부갑상선 세포 이식
피 부	광범위 화상, 당뇨성 피부 궤양 미용 성형	인공 생체 피부 연골 및 지방조직 이식
치 아	치아 결손, 치주 조직 결손	인공 생체 치아 및 치주 조직

**Table 3.** 조직공학에 이용되고 있는 생분해성 고분자들의 종류

1. Poly( $\alpha$ -hydroxyesters) :
  - PGA : polyglycolide
  - PLA : poly(lactide-co-glycolide)
2. Poly( $\epsilon$ -caprolactone)
3. Poly(orthoesters)
4. Polyanhydrides
5. Polyhydroxybutyrate :
  - PHB : Poly( $\epsilon$ -hydroxybutyrate)
  - PHV : Polyhydroxyvalerate
  - PHBV : Poly(hydroxy(butyrate-co-valerate))
6. Polyphosphagenes
7. Poly(propylenefumarate)
8. Sodium alginates
9. Collagen
10. etc

**Table 4.** 조직공학을 위한 다공성 생분해성 지지체 제조법의 종류

1. PGA 단사를 이용한 부직포 (PGA nowoven)
2. 가열과 생분해성 코팅을 이용한 PGA 부직포의 결합 (PGA fiber bonding)
3. 소금 등의 석출법 (Particulate leaching)
4. 용액캐스팅법 (Solution casting)
5. 분사캐스팅법 (Spray casting)
6. 용융 압축 몰딩법 (Melt and compression molding)
7. 멤브레인 적층법 (Membrane lamination)
8. 젤 캐스팅법 (Gel casting)
9. 고압 가스 팽창법 (High pressure gas saturation)
10. 상분리법 (Phase separation)
11. 고분자 블렌드법 (Polymer blending)
12. 고분자/무기재료 복합화 (Polymer/ceramic composite)
13. 유화동결건조방법 (Emulsion freeze-drying)
14. 체내순간 중합형 injectable 고분자 (injectable *in situ* polymerizable polymer)

할 수도 있고 고분자에 세포의 성장에 관여하는 인자를 함유시켜 분해되면서 cytokine류 등의 인자들이 서서히 흘러나오게도 할 수 있는 등 신기능·고기능화 되어 응용범위가 넓어지게 되었다.

현재 PGA 부직포를 이용한 조직공학 인공장기의 상용화 예로는 미국의 식품의약안전청(FDA)에서 판매승인을 받은 Aprigraf®(미국, Organogenesis사)와 Demagraft®(미국, Advance Tissue Science사)가 인공피부로, 인공연골의 경우에는 자가세포를 이용하는 조건으로 Carticell®(미국, Genzyme Tissue Repair사)이 상용화가, Reprogenesis사(미국)가 요도역류 방지용으로 임상 막바지에 와있는 것으로 알려져 있다.

현재 장기이식은 뇌사자, 인간유전자가 복제된 돼지 및 복제인간으로부터 적출된 것으로 진행되고 있지만 뇌사자의 절대부족, 윤리적인 문제 및 동물로부터의 미확인 바이러스 감염 및 실험동물 자체의 수명의 한계 등이 사회 문제로 대두되고 있다. 그러나 PGA 부직포를 이용한 조직공학적 장기재생은 환자 자신의 세포로부터 이루어지기 때문에 장기이식 문제의 유일한 해결책으로 떠오르고 있다. 현재 줄기세포(stem cell, 간(幹)세포, 만능세포)와 같은 미분화세포를 이용해 원하는 특정세포를 대량으로 얻는 연구에 열심인 조직공학의 선구자인 매사츄세츠의 대 Vacanti 교수는 조직공학을 이용한 인공장기 부품화연구는 다양한 연구분야의 과학자들이 협력하는 학제간의 연구(interdisciplinary work)임을 강조하면서 “우리 모두가 무엇을 연구하고 있는지 서로 토의하며 장점을 교환해야지 그렇지 않으면 각자가 가지고 있는 현재의 기술 그 이상은 절대 개선시킬 수 없다”고 강조했다.

**감사의 글:** 본 총설 중 본 연구자들에 의하여 수행된 연구는 보건복지부(Grant No., HMP-97-E-0016)와 과기처(Grant No., 97-N1-02-05-A-02)의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 291

- (1993).
2. G. Khang and H. B. Lee, *Chem. World*, **37**, 46(1997).
  3. H. B. Lee in “Frontiers of Macromolecular Science”(T. Saegusa, T. Higashimura, and A. Abe Eds.), p. 579, Blackwell Scientific Publications, London, 1989.
  4. G. Khang, J. H. Lee, and H. B. Lee in “Biomedical Engineering Handbook”(J. D. Bronzino Ed.), Chap. 42, CRC Press, Boca Raton, FL., 2nd Ed., *in press*, 1999.
  5. H. Alexander, *Tissue Engineering*, **1**, 197(1995).
  6. G. Khang and H. B. Lee, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**(1), 1(1999).
  7. R. P. Lanza, R. Langer, and W. L. Chick(Eds.), “Principles of Tissue Engineering”, Academic Press, New York, 1996.
  8. A. Atala, D. J. Mooney, J. P. Vacanti, and R. Langer(Eds.), “Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds”, Birkhauser, Boston, 1996.
  9. E. Bell, “Tissue Engineering; Current Perspectives”, Birkhauser, Boston, 1996.
  10. J. J. Yoo and I. W. Lee, “Tissue Engineering; Concepts and Applications”, Korea Med. Pub., 1998.
  11. A. G. Mikos, *Biomaterials*, **17**(23), 81(1996).
  12. A. J. Domb, J. Kost, and D. M. Wiseman, “Handbook of Biodegradable Polymers”, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherland, 1997.
  13. R. Langer and J. P. Vacanti, *Scientific American*, **273**, 130(1995).
  14. A. G. Mikos and D. Mooney, *Scientific American*, **280**, 60(1999).
  15. R. Lanza and W. L. Chick, “Yearbook of Cell and Tissue Transplantation”, Kluwer Academic Publisher, Netherland, 1996.
  16. R. Shalak and C. F. Fox, “Tissue Engineering”, Alan. R. Liss., Inc., New York, 1998.
  17. Y. M. Lee, “Tissue Engineering”, Hanyang Acad. Pub., 1999.
  18. Y. H. Jo, S. K. Park, J. J. Lee, K. S. Oh, Y. N. Park, and B. G. Min, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**(3), 237(1999).
  19. G. Khang and H. B. Lee, *Bioindustry*, **22**, 32(1999).
  20. G. Khang, J. H. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 732(1999)
  21. G. Khang. I. Jo, J. H. Lee, I. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 640(1999).
  22. G. Khang. I. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 982(1999).

23. U. S. Dept. of Health and Human Service & Public Health Service, Health Resources and Service Administration, Division of Organ Transplantation, Pub. HRS-M-Sp89-1.
24. J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials: An Introduction", 2nd Ed., Plenum Press, NY, 1992.
25. J. F. Burk, I. V. Yannas, W. C. Quinby, Jr., C. C. Bondoc, and W. K. Jung, *Ann. Surg.*, **194**, 413(1981).
26. J. Folkman and C. Haudenschild, *Nature*, **288**, 551(1980).
27. L. E. Freed, G. Vunjak-Nova Kovic, R. J. Biron, D. B. Eagles, D. L. Lesnoy, S. K. Barlow, and R. Langer, *BioTechnology*, **12**, 689(1994).
28. A. G. Mikos, Y. Bao, L. G. Gima, D. E. Ingber, J. P. Vacanti, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 183(1993).
29. *Ref 10*, p 371.
30. unpublished work in our laboratory.
31. *Ref 10*, p 377.