

## 인공 혈관 생체 재료

한동근<sup>†</sup> · 노인섭<sup>1</sup>

### 1. 서 론

동맥경화와 같은 질병으로 인하여 혈관이 악화되면 혈관에 직접 패취를 붙이거나 우회혈관을 연결시키든지 대체해야 되는 상태로까지 이르게 된다. 이러한 혈관의 치료를 위해 전 세계적으로 매년 백만 건 이상의 혈관수술이 행해지고 있으며 이때 혈액흐름을 증가 혹은 유지할 수 있는 대체혈관인 인공혈관을 사용하고 있다. 현재 인공 혈관을 상업적으로 생산하는 나라는 미국의 Gore & Associates사, Impra Medical사, Atrium사, Boston Scientific사, Baxter International사와 같은 몇개 회사에서 전세계 시장을 거의 점유하고 있으며 일본에서도 일부 생산하거나 준비중에 있다. 인공혈관은 전세계 매출액이 대략 매년 4억불 정도로 추정되는 고부가가치의 인공장기로 막대한 시장성을 가지고 있다.

인공혈관의 역사는 Alexis Carrel이 1902년 혈관수술에 대하여 처음 보고를 한 이래로 Goyanes가 1907년 대동맥류(aorta aneurysm)에 의한 파열된 오금동맥을 대체하기 위하여 오금정맥을 사용하여 동맥대체수술을 처음 시도하였다. 환자에게 대체할 자가정맥의 부족으로 인하여 인공혈관의 개발의 필요성을 느껴, 1912년 Carrel[1]이 개를 대상으로 유리관 및 알루미늄관을 대체혈관으로 처음 사용한 후, 사람에게 사용 가능한 유연한 형태의 미세구멍이 규칙적으로 있는 다공성 인공혈관을 개를 모델로 하여 1952년 Voorhees[2]가 처음으로 비니온 엔(Vinyon N)이란 낙하산용 고분자 직물을 이용하여 복부 대동맥류와 슬와동맥에 이식하였다. 현재 사용하고

있는 폴리에스테르(polyester) 소재의 Dacron 혈관은 1957년 상품화되었으며[3] 가볍고 내구성이 있으며 수술시 취급이 편리하며 다양한 형태로 성형할 수 있는 장점을 가지고 있다. Dacron을 대체할 목적으로 1970년대에 들어와서 미국 아리조나주에 소재한 Gore & Associates사에 의해 생물학적으로 활성을 나타내지 않고 반투과성을 가진 혈관으로 사용할 수 있도록 좌우로 늘려서 만든 연신된(expanded) 다공성의 poly(tetrafluoroethylene) (ePTFE)를 인공혈관으로 개발하였다[4]. 현재 임상적으로 사용되고 있는 대구경(large diameter) 인공혈관은 주로 Dacron과 ePTFE이다(Figure 1).

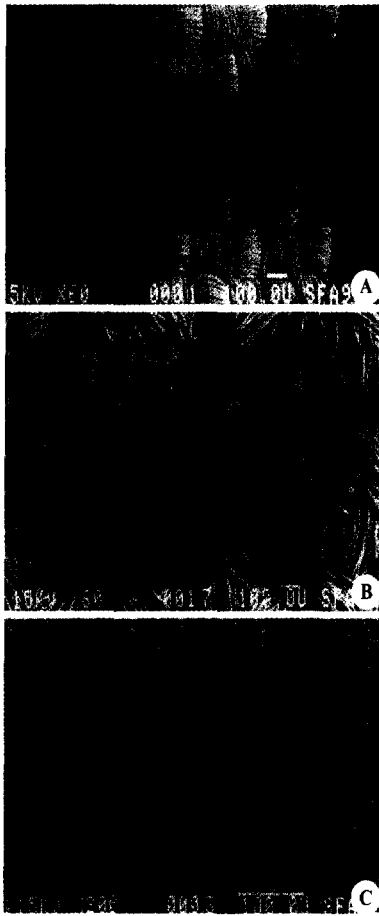
자연적 혈관내벽은 항혈전성을 갖은 내피세포(endothelial cell)로 이루어져 있다. 인공혈관도 자체내벽의 내피세포화가 바람직하나 동물의 내피세포와 달리 사람의 내피세포는 인공혈관 이식시 양쪽 접합부위에서 약 1-2 cm정도밖에 자라 들어가지 않는다. 따라서 혈관전체내벽을 내피세포화하기 위해서는 재료자체가 적당한 크기의 다공성을 가져야 하고 내피세포와 상호작용할 수 있는 생물학적 리간드 및 성장인자 등이 필요하다. 이러한 점을 고려하여 생체적합성과 생체기능성을 갖는 인공혈관의 개발을 위하여 손상되었거나 기능을 상실한 부위 세포를 배양한 다음 인체에 이식함으로써 원래의 조직이나 기관으로 재생할 수 있는 조직공학(tissue engineering)을 통한 인공혈관 개발을 위한 연구를 하고 있다. 세포를 이용한 조직공학 방법은 생체재료(비분해성 및 분해성 인공혈관)에 항혈전성을 유지하는 내피세포 등을 배양함으로써 이전의 폴리우레탄(po-

Biomaterials for Artificial Vascular Grafts / Dong Keun Han<sup>†</sup> and In Sup Noh<sup>1</sup>

<sup>†</sup>한국과학기술연구원 생체재료연구센터 책임연구원, (136-791) 서울 성북구 하월곡동 39-1, Phone: (02)958-5282, Fax: (02)958-5308, e-mail: dkh@kist.re.kr

<sup>1</sup>서울산업대학교 화학공학과 전임강사

## 2. 인공혈관의 특성



**Figure 1.** 대구경 인공혈관의 SEM 사진; A) 직물형 Dacron (×60), B) 편물형 Dacron (×60), C) ePTFE (×200).

lyurethane)과 같은 고분자재료만을 개질하여 인공혈관을 제조한 경우에 비해서 생물학적으로 특성을 가진 인공혈관으로 만들어 질 수 있어 보다 더 나은 혈관 개통률(patency rate)을 가질 수 있고 감염(infection), 세포괴사(necrosis)와 같은 부작용 또한 막을 수 있는 장점을 가질 수 있어 활발한 연구를 하고 있다. 그렇지만 정확한 혈관 생물학 및 면역학과 화학공학, 고분자공학, 기계공학 등을 바탕으로 한 공학의 접합에 의한 조직공학적인 인공혈관이어야 하므로 더 많은 연구를 필요로 하고 있다[5-7].

본고에서는 인공혈관의 특성과 종류 및 최근의 연구개발 동향에 대해서 간단히 소개하고자 한다.

인공혈관과 정상적인 혈관의 구조적 차이는 인공혈관이 정상적인 혈관이 갖는 내피세포로 구성된 내막(intima), 평활근세포(smooth muscle cell)와 탄성조직으로 된 두꺼운 중막(media) 및 섬유아세포(fibroblast)의 결합조직으로 된 외막(adventitia)의 세 층을 갖지 않고 있어 생물학적 특성이 결여되어 있다는 것이다. 혈관의 세 층 각각의 특성, 특히 내막의 특성을 가진 정상적인 혈관은 인체에서 일어나는 모든 생물학적 반응을 적절히 통제함으로써 인간이 정상적인 활동을 하도록 유지하여 주고 있다. 이와 같은 정상혈관에 상응하는 인공혈관으로 제작하고 인체에 이식되어질 수 있는 이상적인 인공혈관이 되기 위해서는 다음과 같은 생체적합성 조건을 만족해야 한다. 즉 이식된 후 혈액의 동역학에 의해 혈관 자체가 꼬이지 말아야 하며 적당한 투과성과 불합성은 물론이고 계속되는 수축 및 팽창에 견디는 탄성과 유연성의 기계적, 물리적 특성을 지녀야 한다. 또한 인체내 이식시 독성이 없고 감염, 염증 및 면역반응을 일으키지 않아야 할뿐만 아니라 특히 혈관 내면에 혈액이 응고되지 않아야 한다. 이러한 인공혈관은 직경에 따라 보통 대구경 및 소구경 인공혈관으로 나눌 수 있다. 대구경 인공혈관은 그 직경이 보통 5 mm 이상인 경우를 의미하며, 소구경 인공혈관은 그 직경이 대체로 5 mm 이하인 혈관을 의미한다 (Table 1).

상업적으로 판매되고 있는 대구경 인공혈관은 그 직경이 크고 혈액속도가 빠르기 때문에 혈액 응고에 의한 혈관막힘 현상이 쉽게 일어나지 않으므로 대체혈관으로서 큰 문제가 없어 현재 상

**Table 1.** 인공혈관의 세계적 시장성과 그 적용범위

분류	혈관		Coronary artery bypass graft (CABG)
	대구경	소구경	
내경크기	5mm이상	5mm이하	0.5~4.0 mm
적용부위	무릎위 복강 흉부	주변혈관	관상동맥
시장성	1800억원	2400억원	7200억원

품화되어서 많이 사용되고 있으며 이러한 대구경 인공혈관으로는 앞에서 기술한 다공성 Dacron과 ePTFE가 있다. 이들 재료는 체내에서 장기간 기계적 물성이 변하지 않으므로 반영구적으로 사용할 수 있다. 또한 이들은 다공성 미세구조(micro-pores)와 기공의 연결부위(nodes)와 가는 섬유(microfibril) 연결을 가지고 있어 유연성을 가지며 막 기공을 통해서 물, 세포 및 조직 액체들이 전달되고 내피세포 및 조직세포의 성장을 촉진시켜서 혈관내의 혈액응고를 방지하고 자체의 치유능력을 향상시킬 수 있다. 그러나 이식초기에 혈액이 누출되는 문제점으로 인해 인공혈관을 이식하기 직전에 수술 담당의사가 혈관표면을 미리 환자의 혈액으로 응고(preclotting)시켜 약간의 유사내막(neointima)층을 형성시켜 구멍을 막을 수 있는 방법이 모색되었다. 이 과정은 복잡하고 예상치 못한 감염의 위험이 있기 때문에 최근에는 혈액단백질인 알부민(albumin), 조직의 한 성분인 콜라겐(교원질, collagen)과 그것을 변형시킨 젤라틴(gelatin), 혈액응고성분인 피브리린(fibrin) 및 해초류에서 추출한 알긴산(alginic acid) 등을 표면에 처리하여 혈액의 누출을 막고 있다[5]. 반면에 Dacron 인공혈관에 비해서 적절한 기공의 크기를 가진 ePTFE 인공혈관은 물질자체의 소수성 특징 때문에 혈액누출에 따른 사전 혈전처리를 할 필요성이 없다. 즉 ePTFE 혈관이 혈액과 접촉함과 동시에 기공에 존재하는 공기가 초기에 혈액의 통과를 저지하기 때문이다.

한편 하반신 무릎 아래쪽 부위 등에 주로 사용되고 있는 소구경 인공혈관은 그 직경이 작고 혈액속도가 느려서 혈액응고에 의하여 혈관이 쉽게 막혀버리기 때문에 고분자재료를 이용한 소구경 인공혈관은 아직 임상적으로 사용되지 못하고 있는 실정이며 현재는 환자 자신의 다리에 있는 복재정맥을 채취하여 이식하는 자가접합 방법이 사용되고 있다. 이 방법은 성공율이 높으나 환자 자신의 복재정맥의 양이 한정되어 있고 채취방법 및 시간 등의 문제점이 있다. 따라서 혈액적합성이 우수한 소구경 인공혈관을 개발하기 위하여 고분자재료만을 가지고 많은 연구가

진행되었으나 아직까지 좋은 결과는 얻지 못하고 있다.

### 3. 인공혈관의 연구동향

5 mm이하의 소구경 인공혈관을 개발하여 상품화시키기 위하여 미국, 일본 등을 비롯한 여러 국가에서 많은 연구가 진행되고 있다. 소구경 인공혈관을 개발하는데 있어서 가장 문제가 되는 것은 이식시 혈액이 혈관에 닿아서 응고되는 혈전증(thrombosis)과 혈관과 인공혈관의 접합부분에서 평활근세포를 포함한 여러 인자에 의한 유사내막 비후증(neointimal hyperplasia)으로 인한 혈관막힘 현상이므로 항혈전성의 인공혈관이 요구된다. 지금까지 여러가지 고분자재료를 이용하여 항혈전성을 개선하려고 시도했으나 혈액응고 과정이 완전히 규명되지 않아서 완벽한 성과는 내지 못하고 있다. 여기서는 혈전증과 혈관막힘 현상을 개선하려는 연구내용을 바탕으로 합성고분자, 생물학적 고분자와 유전자치료법(gene therapy)을 이용한 인공혈관의 개발에 관하여 기술하고자 한다.

#### 3.1. 합성고분자를 이용한 인공혈관

합성고분자를 이용한 인공혈관으로는 Dacron, ePTFE와 폴리우레탄을 많이 사용하고 있으나 일반적으로 ePTFE가 Dacron과 폴리우레탄에 비하여 감염성이 더 낮고 기계적 성질이 우수한 것으로 알려져 있다. 반면에 폴리우레탄은 기계적 물성은 비교적 좋으나 생체적합성이 떨어지고 생체 내에서 분해되는 경향이 있어서 현재 연구개발 단계에 있다.

**Dacron 인공혈관** : 1952년 Voorhees등[2]에 의한 동맥대체용으로 Vinyon N 천으로 만든 인공혈관을 개를 모델로 복부대동맥에 삽입하여 실험한 이래 DuPont사에 의해 상대적으로 화학적 안정성을 가진 폴리에스테르를 직물(woven) 또는 편물(knitted) 형태로 개발하여 대동맥이나 장골동맥 등의 대구경이나 중구경의 손상된 혈관의 대체 인공혈관으로 사용되어 왔다. 직물형의 Dacron 인공혈관은 취급이 불편하며 수술 후 치료

가 느려서 흉부 대동맥, 복강 대동맥류의 혈액응고성 질병을 가진 환자에게 주로 사용되고 있다. 이에 반하여 편물형 Dacron은 복강 대동맥, 장골 및 대퇴부 혈관과 같은 부위에 사용되고 있으며, 다양한 인장강도와 다공성을 부여하는 연속연결에 의하여 만들어지는 루프가 된 실을 가진 편물형 Dacron 인공혈관과 실의 루프가 직물표면에 위쪽방향으로 직각을 형성하면서 벨벳(velvet)의 형태로 만들어지는 Dacron 인공혈관 두 가지 형태로 나누어진다. 벨벳형 Dacron 인공혈관은 벨벳 가공처리를 인공혈관 내부, 외부 혹은 양쪽 모두에 함으로써 사전 혈전처리와 조직침가를 보장할 수 있다. 편물형 Dacron 인공혈관의 장점을 유지하면서 사전 혈전처리의 문제점을 피하고 혈액의 손실을 줄이기 위하여 알부민과 콜라겐으로 코팅하거나 미세 구멍에 첨가할 수 있는 다공성의 편물형 Dacron 인공혈관을 개발하였다. Dacron 인공혈관에 주름을 주어 인공혈관에 탄성을 주고 굽힐 경우 형태를 유지시키며 혈관과 인공혈관의 접합부분 형성을 용이하게 만들고 있다. 주름을 주는 것에 대한 대안으로 인공혈관 외부에 폴리프로필렌과 같은 보강재를 더함으로써 굽힐 경우 꼬임(kinking) 현상을 피하고 형태안정성을 부여하였다[8]. 한 걸음 더 나아가 흉부-복강(thoraco-abdominal) 우회혈관으로 샤크스킨(sharkskin) 편물 구조를 가진 젤라틴으로 봉합한 Dacron 인공혈관을 개발하여 개에 이식하였을 때, 기존의 Dacron 인공혈관에 비하여 보다 더 나은 삼차구조의 형태안정성이 부여되었다[9].

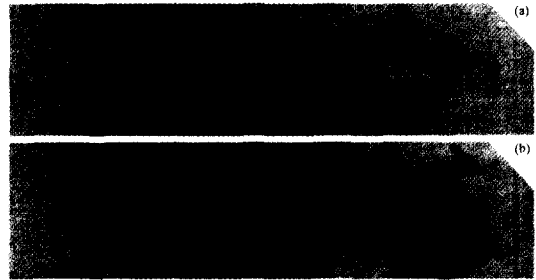
헤파린과 같은 항혈전성 물질과 산성 혹은 염기성 섬유아세포 성장인자(acid or basic fibroblast growth factor, aFGF or bFGF)와 같은 성장인자들을 인공혈관의 미세공에 채워 넣거나 인공혈관 내부에 가교구조의 형태로 코팅하는 방법이 개발되었다. 내부에 코팅된 흡착 단백질인 콜라겐에 항혈전성을 부여하기 위하여 항혈전성 물질인 헤파린을 콜라겐이나 젤라틴으로 코팅된 인공혈관에 고정시켰다. 헤파린을 단백질 젤 망사구조에 고정화한 경우는 젤 위에 평활근 세포를 배양시 세포증식 활동을 중지시키는 것

을 보여 주는 실험결과를 얻을 수 있었는데, 이는 순환하고 있는 활성화된 혈소판에 의해서 분비되는 성장인자의 자극을 받아 손상된 조직의 평활근세포가 혈관의 중막에서 내막이나 혈관과 인공혈관의 접합부분으로 이동하는 것을 방지할 수 있다는 점에서 그 의미가 있다고 할 수 있다. 고정된 헤파린은 인공혈관의 내부 표면에 피브린의 형성을 막을 뿐만 아니라, 동시에 혈소판의 점착 및 활성화를 극소화할 수 있는 약물로서 작용하는 물질로 알려져 있다. 헤파린 이외에도 생물학적으로 구체적인 활성을 가진 항혈전제인 히루딘(hirudin)을 알부민이 첨가된 Dacron 인공혈관에 고정시켰을 때 트롬빈의 활동을 방지하여 혈전증을 막을 수 있다는 것이 실험적으로 증명되었다[10]. 다공성의 편물형 Dacron 인공혈관 직물사이의 구멍에 실란트 혹은 코팅재료[5]로 콜라겐, 젤라틴, 알부민과 같은 단백질이나 알기네이트 젤과 같은 다당류를 넣고 고정화하여 혈액누출 방지, 백혈구의 상호작용과 내피세포의 증식 및 이동을 살펴본 결과 투입된 젤들은 시간이 지남에 따라 빠져 나오고 내피세포와 비슷한 세포의 증식이 형성됨을 볼 수 있었다. 인공혈관의 벌크(bulk) 특성을 유지한 채 표면만의 화학적 특성을 바꾸기 위하여 Dacron을 NaOH로 처리함으로써 Dacron 고유의 인장강도와 중량에 크게 영향을 주지 않으면서 인공혈관 표면에 산을 생성하여 적절한 친수성 표면으로 개질하였고 이렇게 개질된 인공혈관 표면이 알부민과의 공유결합 장소로 사용되어 생체적합성을 높일 수 있었다[11]. 새롭게 화학적으로 연결된 작용기는 생물학적으로 특정 작용을 하는 단백질의 화학적 결합 지점으로 나중에 사용될 수 있는 장점을 가지게 되지만, 표면개질로 인하여 본래의 기계적 특성에 크게 영향을 줄 가능성도 있어 벌크 부분의 특성을 간직한 채 표면부분만의 개질을 하는 것이 인공혈관 고유의 특성을 유지하고 필요한 생물학적 상호작용을 조절할 수 있을 것으로 사료된다.

1978년 Herring[12]이 순환하고 있는 혈액과 손상되지 않은 혈관의 내피세포가 혈전증과 항혈전증을 포함한 모든 생물학적 현상을 통제하

고 있다는 것에 착안하여 6 mm 내경의 편물형 Dacron 인공혈관에 개의 내피세포를 1단계 배양시킨 이래로, 콜라겐이나 기타 흡착 단백질 기질을 세포의 리간드로 이용하여 여러 인공혈관 내부벽의 내피세포화(endothelialization)를 연구해오고 있다. 동물실험 뿐만 아니라 자가정맥의 내피세포를 배양한 Dacron을 인간에게 이식한 결과 혈소판의 축적현상이 어느 정도 줄어드는 현상을 보였지만[13], 초기의 높은 기대와는 달리 다량의 세포이식이 전체 표면에 골고루 되지 않는다는 점과 함께 이식하고자 하는 환자의 내피세포를 인공혈관에 이식해야 하며 내피세포의 오염, 예를 들면 평활근세포 및 세포이식 후 혈액의 흐름을 복원시켰을 경우 이식된 내피세포가 적용된 혈액 유체의 전단응력에 따라 혈관으로부터 초기에 탈착되는 문제점을 갖고 있다. 이용할 수 있는 내피세포의 수를 증가시키기 위하여 세포분리 방법과 내피세포가 분리될 수 있는 다른 여러 조직들의 개발이 연구되었다. 특정 콜라겐 효소를 사용함으로써 분리된 내피세포의 수득율을 올렸으며, 두 단계의 내피세포 증식법을 다시 말하면 내피세포를 수확 후 실험관에서 배양을 한 후 배양된 인공혈관을 이식, 사용하여 인공혈관의 개통률을 증가시키고 혈소판 점착을 줄였다[14]. Dacron 표면에 내피세포의 부착을 유도하기 위하여 Dacron 표면의 작용기 구조를 바꾸어 락틴(lactin)이라는 천연단백질과 결합시켜 Dacron-내피세포 표면 멤브레인 올리고당(oligosaccharide)과의 상호작용을 유도하여 Dacron의 개통률을 높이고자 하였다 (Figure 2)[15].

**ePTFE 인공혈관** : Dacron 인공혈관을 대체하기 위해 제조된 ePTFE 인공혈관은 기계적 및 화학적 특성이 우수하고 감염에 대한 저항성이 Dacron보다 우수하다고 알려져 왔다. Dacron에 박테리아의 흡착은 ePTFE 인공혈관보다 10-100배정도 많게 나타났으며 감염 정도는 박테리아의 종류에 따라 달랐다[16]. 보체(complement) 활성화에 따른 혈소판 및 다양한 백혈구의 상호작용을 ePTFE와 Dacron을 사용하여 비교한 결과 ePTFE 인공혈관이 Dacron보다 적



**Figure 2.** 개의 경동맥에 4주동안 이식한 후의 6 mm Dacron 인공혈관의 사진; A) 내피세포를 미리 혈관내면에 배양한 것으로 혈전형성이 거의 없음, B) 내피세포를 배양하지 않은 경우로 내면이 혈전으로 가득차 있음.

게 작용하는 것을 알 수 있었다[17]. 보다 더 나은 인공혈관으로 만들기 위해 ePTFE의 벌크 특성은 그대로 유지하면서 기계적 혹은 화학적 개질을 통하여 인공혈관의 개발을 유도하였다. 간단한 기계적 개질방법으로서 ePTFE의 경우는 이식하기 전에 소구경 ePTFE상에 혈전현상을 일으키는 미세기공 속에 존재하는 가스를 제거하여 ePTFE의 개통률을 높인 경우로서 개의 대퇴골요금 부위에 이식된 인공혈관의 혈전증을 감소시키면서 개통률의 증가를 가져올 수 있었다[18]. Dacron에서 보여주었던 주름현상을 방지하기 위하여 Meadox Medical사가 ePTFE 인공혈관 외부에 테플론(Teflon) 실로 감싸줌으로써 갈라지는 부위나 굽은 부위에서 나타날 수 있는 혈액누출 현상을 해결하고자 노력하였다. 실로 보강한 ePTFE 인공혈관과 기존 ePTFE 인공혈관의 혈액 누출량을 헤파린을 모델 약물로 선정하여 그 값을 계산하여 동물조직을 통한 헤파린 전달현상과 비교한 결과, 실을 보강함으로써 혈액누출 현상을 현저히 감소시킬 수 있음을 보고하였다[19].

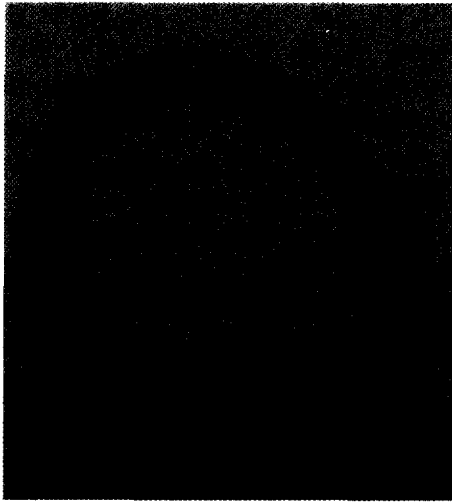
표면의 화학적 성질을 바꿈으로써 인공혈관 개질을 유도하였으며 이때의 표면 개질은 단지 ePTFE의 내부와 외부의 표면뿐만 아니라 다공성의 미세기공의 표면도 벌크 부분의 큰 손상 없이 개질이 되는 것을 알 수 있었다[20]. 이러한 전반적 표면 개질을 한 다음 혈관내부에 발생하는 혈전현상을 방지할 수 있는 헤파린을 모델 약물로 사용하여 ePTFE 미세기공을 통한 약

물전달정도를 페클릿 수(Peclet number)와 통과계수 값 등을 구하여 상응하는 동물조직을 통한 약물이동 현상 값들과 비교하였다. 또한 기공을 통한 약물의 이동에 대한 메카니즘을 규명하였고 필요 약물을 ePTFE의 미세구멍 내부나 혈관 내/외부에 강제 투입하여 내부표면에서 외부 혹은 반대방향으로 국부적으로 약물을 전달하고자 할 때 그 약물의 전달속도를 조절할 수 있다는 것을 보여주었다[19]. 인공혈관과 혈관의 연결부위에 코팅된 실란트내에 aFGF/bGFG와 같은 성장인자들과 헤파린 등을 함께 첨가함으로써 인공혈관의 개통률을 연장시키려는 시도를 하였다. 실란트 내에 약물을 첨가함으로써 인공혈관 표면에 흡착된 성장인자의 변성과 효소에 의한 이들 성장인자의 분해현상을 동시에 지연시켜 약물의 효과를 극대화하고자 하였다. Greisler[21]는 토끼의 대동맥에 연결된 인공혈관의 미세공과 혈관접합 부위에 bFGF와 헤파린을 피브린 접합체와 함께 첨가하여 내피세포, 평활근세포 및 혈소판의 상호작용을 관찰한 결과 평활근세포와 혈소판의 증식과 접착을 각각 방지하는 한편 모세혈관의 발달에 따른 내피세포의 증식유도를 관찰할 수 있었다. 혈전방지 이외에도 인공혈관의 감염방지를 위하여 항생제를 첨가시키는 연구가 진행되었다. 리파피신(Rifapicin)이라는 항생제를 피브린 실란트에 첨가하는 국부적 약물전달 방법을 사용함으로써 혈관을 이식한 환자가 지속적으로 복용해야 하는 항생제 양을 줄일 수 있었고 인공혈관의 감염 문제점 또한 줄일 수 있었다[22].

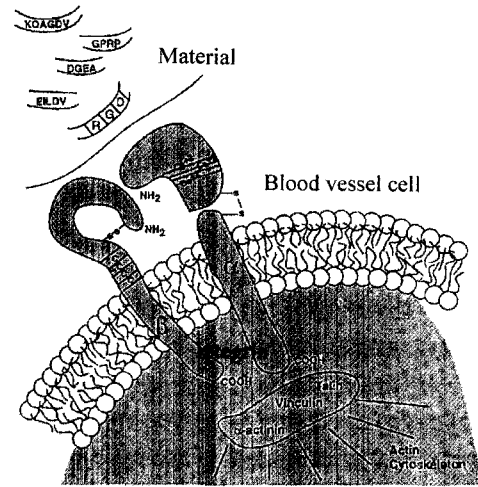
인공혈관의 특성을 나타내는 것 중의 하나가 인공혈관의 노달과 노달 사이의 거리인데, 이 노달 사이의 거리가 모세혈관의 인공혈관 내부로의 성장에 영향을 준다는 것이 실험적으로 고찰되었다. 비비(baboon)를 실험동물로 다양한 노달 거리(30, 60, 90, 120  $\mu\text{m}$ )를 가진 ePTFE 인공혈관을 실험한 결과 60  $\mu\text{m}$ 의 노달간의 거리를 가진 인공혈관이 최적의 모세혈관 성장유도를 한다는 것을 보여주었다[23]. 모세혈관이 형성인 내피세포의 증식에 의한 것이어서 Dacron 인공혈관에 사용하였던 내피세포의 이식방법을

ePTFE에도 적용하여 항혈전성을 포함한 인공혈관 폐색의 원인을 제거하려는 노력의 일환으로 세포와 세포외기질(extracellular matrix, ECM)의 상호접착에 있어서 세포의 수용체(receptor) 중의 하나인 인테그린(integrin)이 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀진 이래 세포와 상호작용 할 수 있는 세포외기질과 인테그린의 상호작용을 통한 세포 접착과 증식을 시도하였다. Vohra[24]는 ePTFE의 내부에 피브로넥틴(fibronectin)을 코팅한 후 내피세포를 이식하여 세포이동과 흡착을 유도하였으며 Turina[25]는 피브린을 코팅하고 내피세포를 이식한 후 다양한 순환 혈액에 의한 전단응력을 가함으로써 내피세포의 탈착 현상을 살펴본 결과 내피세포가 ePTFE 인공혈관의 표면에 잔류한다는 것을 알았다. 세포의 접착을 유도할 수 있도록 선택적으로 결합하는 지지체 재료를 인공혈관 상에 만듦으로써 세포의 접착을 유도하고자 하였다. 이를 위해서 처음에는 세포와 결합할 수 있는 피브로넥틴, 비트로넥틴(vitronectin), 콜라겐이나 라미닌(laminin) 등과 같은 세포외기질 전체를 지지체 재료를 통하여 세포의 접착을 촉진하려 시도하였다. ePTFE나 Dacron 인공혈관 표면의 내피세포 접착현상은 흡착 단백질의 코팅이 안된 경우는 성인 내피세포의 접착이 거의 되지 않지만, 혈장, 피브로넥틴, 라미닌과 같은 접착 단백질을 인공혈관 내부에 코팅을 함으로써 흡착된 단백질을 매개체로 하여 내피세포의 접착을 극적으로 증가시킬 수 있었다(Figure 3). 흡착된 피브로넥틴의 농도와 그 형태에 따라 내피세포의 접착력이 달라졌으며[26], 양이온의 표면 활성제인 tridodecylammonium chloride를 코팅한 ePTFE에 피브로넥틴을 결합시켰을 경우에는 내피세포의 탈착율이 현저히 감소하였지만 혈소판의 접착이 유도되는 문제점을 보여주었으며 고가의 접착 단백질을 사용하는데 비해서 너무나 비효율적이고 특징적으로 세포와 접착하지 못하였다[27].

세포와 세포외기질의 상호작용에 있어서 인테그린의 확고한 접착(focal adhesion)을 만드는 데 있어 세포외 기질의 최소 아미노산 반복단위의 올리고 펩티드 리간드에 대한 연구로 1987년 Ruos-



**Figure 3.** 표면개질된 ePTFE 인공혈관 내부에 내피 세포들이 잘 부착 및 증식된 사진( $\times 40$ ).



**Figure 4.** 생체재료와 혈관세포와의 상호작용.

**Table 2.** 접착 단백질의 리간드와 관련 세포 수용체

Protein and site name	Ligand, or recognition sequence	Cell-surface receptor(s) for ligand
<b>Fibronectin</b>		
Cell binding domain	GRGDS	$\alpha 5\beta 1$ , $\alpha \text{IIb}\beta 3$ , $\alpha \text{v}\beta 3$ , $\alpha 3\beta 1$ , $\alpha \text{v}\beta 1$
III <sub>CS</sub> , CS1	LDV	$\alpha 4\beta 1$
III <sub>CS</sub> , CS5	REDV	$\alpha 4\beta 1$
<b>Laminin</b>		
YIGSR site	YIGSR	67 kDa non-integrin
PDSGR site	PDSGR	?
F9	RYVVLPR	?
LG <sub>TIPG</sub> site	LG <sub>TIPG</sub>	67 kDa non-integrin
RGD site	LRGDN	an integrin
PA22-2	IKVAV	110 kDa non-integrin
LRE site	LRE	?
<b>Fibrinogen</b>		
RGD site	RGDS	$\alpha \text{v}\beta 3$ , $\alpha \text{IIb}\beta 3$
RGD site	RGDF	$\alpha \text{IIIb}\beta 3$
$\gamma$ chain peptide	HHLGGAK-QAGDV	$\alpha \text{IIb}\beta 3$

lahti와 Pierschbacher[28]가 인테그린과 작용할 수 있는 최소의 리간드가 Arg-Gly-ASP(RGD) 서열이라고 발표하였다. Table 2는 최근까지의 특정 세포의 인테그린 종류와만 접착하는 ECM 단백질에 있는 특정 리간드를 보여주고 있다[29]. 예를 들면 세포접착을 유도하는 대표 단백질중의 하나인 피브리노겐은 RGD 이외에 Leu-Asp-Val(LDV)과 Arg-Glu-Asp-Val(REDV)의 리간드를 가지고 있다. RGD는 여러 가지 세포와 접착할 수

있는 반면에 LDV와 REDV는 특정적으로 인테그린의  $\alpha 4\beta 1$ 과만 결합함으로써 특정세포-특정 리간드의 상호작용을 보여주고 있다. ECM 전체는 그 기계적 및 화학적으로 실험상에서 통제하기 어려우므로 생물학적으로 특성을 가진 ECM의 일부분을 찾아내어 그 특정 일부를 생체재료의 표면에 결합시킬 수 있는 리간드를 사용하여 특정세포만을 접착시키려는 시도를 하였다(Figure 4). 이러한 특정 리간드의 특성을 이용하면 원하는 세포만을 선택적으로 지지체 재료에 접착시킬 수 있어 공학적으로 중요한 의미를 가질 수 있을 것이다.

올리고펩티드 리간드를 생체 고분자 재료에 직접 결합하여 세포와의 상호작용을 유도하는 연구로서 RGD를 생체 고분자에 화학적으로 결합시켜 세포의 접착 및 뻗음(spreading)과 확고한 접촉(focal contact)을 유도하고 과학과 공학적 측면에서 관찰을 하였다. Hubbell 등[30, 31]은 리간드와 세포와의 상호작용시 리간드의 표면빈도에 따른 세포의 거동을 조사하기 위하여 고분자표면에 RGD를 결합시킨 다음 섬유아세포를 배양하였다. 그 결과 RGD의 농도가 1 fmol/cm<sup>2</sup>일 때 최고의 접착과 spreading을 보였고 focal contact와 stress fiber는 관찰되지 않았지만 그 농도가 10 fmol/cm<sup>2</sup> 정도일 때 비로소 focal contact와 stress fiber가 형성되므로 세포의

spreading을 위해서는 최소한의 리간드 간격이 440 nm, focal contact 형성을 위해서는 140 nm(60/um<sup>2</sup>; 100,000 peptides/cell basal area)가 필요하다는 것을 밝혀내었다. Wallushecks [32]는 ePTFE의 표면에 내피세포의 흡착을 보다 더 증진시킬 수 있는 폴리라이신(polylysine)을 먼저 흡착시킨 후 RGD를 화학적으로 결합시켜 내피세포를 유도하였다. 혈액의 순환에 의한 전단응력을 다양한 ePTFE에 가했을 때 RGD를 처리한 인공혈관이 피브로넥틴을 코팅한 것이나 표면처리하지 않은 ePTFE보다 내피세포가 더 많이 남아있는 것을 전자 현미경으로 관찰할 수 있었다. 최근에는 RGD 뿐만 아니라 혈소판의 점착을 방지하고 내피세포만의 점착을 유도하기 위하여 점착 단백질의 일부분인 생활성의 합성 올리고펩티드(예를 들면 RGD, YIGSR, REDV)를 세포 비점착성의 표면으로 전환된 유리에서 뿐만 아니라, Dacron과 같은 인공혈관에 화학적으로 결합시켜 내피세포의 점착 및 spreading을 유도하였다[33]. RGD 펩티드는 모든 세포들의 흡착을 유도하는 물질인 반면에 REDV 펩티드는 내피세포만의 흡착 및 spreading을 유도하는 물질로 알려져 있어 내피세포의 점착유도 신호로 유용한 리간드로 작용을 할 것이다. 인공조직이나 장기에 맞는 최소한의 리간드를 사용하여 인공혈관을 포함하여 다른 조직 및 장기를 재생하려는 연구가 현재 활발히 진행중이다.

**폴리우레탄 인공혈관**: 폴리우레탄은 우수한 기계적 성질과 비교적 좋은 생체적합성 때문에 혈액과 접촉하는 의료용품이나 인공장기용 재료에 많은 사용되고 있으나 아직까지는 그 자체가 혈액적합성이 충분치 못하고 *in vitro* 및 *in vivo* 실험에서 생분해나 칼슘침착에 의한 칼슘화 현상 및 박테리아 감염이 일어나기 때문에 의료용 재료로 광범위하게 응용되지 못하고 있는 실정이다[34,35]. 따라서 장기간 이식가능한 인공혈관 재료로 사용되기 위해서는 혈액적합성 뿐만 아니라 생체내 안정성, 항칼슘화 및 감염억제 특성이 요구된다.

지금까지 고분자재료의 혈액적합성을 향상시키기 위한 많은 연구가 되고 있지만 생체재료의

표면성질과 그로 인한 혈전형성과의 상관관계가 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 그 결과는 아직 미흡한 실정이다. 혈액적합성 개선을 위해서 다음의 3가지 방법으로 연구가 진행되고 있다[34-37]: (1) 내피세포의 배양, (2) 헤파린, 히루딘, 프라스타글란딘(혈소판 응집저지제) 및 t-PA, 유로키나제(혈전용해효소) 등과 같은 생리활성제의 이용 및 (3) 화학적 개질, 특히 마지막 방법은 최근 고분자 재료를 표면 및 벌크반응을 행하여 여러 가지 개질방법으로 혈액적합성을 개선시키려 하고 있다. 대표적인 예로, 히드로겔이나 폴리에틸렌옥시드[PEO, 분자량에 따라서 poly(ethylene glycol)(PEG)라고도 함] 등과 같은 친수성 고분자, 실리콘이나 불소화합물과 같은 매우 소수성인 고분자, 폴리우레탄이나 폴리스티렌/폴리히드록시에틸메타크리레이트 블록공중합체의 친수성/소수성 미세상 분리구조, 술폰산(SO<sub>3</sub>)과 같은 음이온 고분자 및 생체막과 유사한 인지질의 극성부분 함유 고분자 등을 들 수 있다.

폴리우레탄의 생체적합성 향상과 관련하여 다공성의 폴리우레탄 인공혈관을 제조하여 내면에 내피세포화가 유도됨을 확인한 바 있다[38]. 또한 Phaneuf 등[39]은 헤파린과 같은 항응혈 특성을 나타내는 히루딘을 4 mm의 폴리우레탄 인공혈관에 결합할 경우 미처리에 비해서 항응혈성이 크게 증가함을 보여주었다. 특히 저자[40-46]의 연구 결과, 헤파린, PEO(PEG) 및 술폰산을 이용하여 폴리우레탄을 표면 및 벌크반응을 통하여 화학적으로 개질함으로써 생체적합성이 우수한 폴리우레탄을 제조할 수 있었으며 이를 이용하여 인공혈관으로 응용하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

Figure 5는 폴리우레탄으로 만든 대표적인 인공혈관을 나타내고 있다. 폴리우레탄을 인공혈관으로 이식하는데 있어 혈전증과 색전증(embolism)이 발생하는 문제가 생기자, 문제점을 해결하기 위하여 구조적 개질을 통해 혈전증이 덜 발생하도록 유도하였지만 생분해로 인한 혈관의 파괴와 인공혈관으로부터 유해물질의 방출현상이 발생하였다 미국의 Corvita사[47]는 그물모양으로 된 폴리카보네이트우레탄이 인공혈관 내부를, 그물모양의 Dacron이 인공혈관 외부를 구



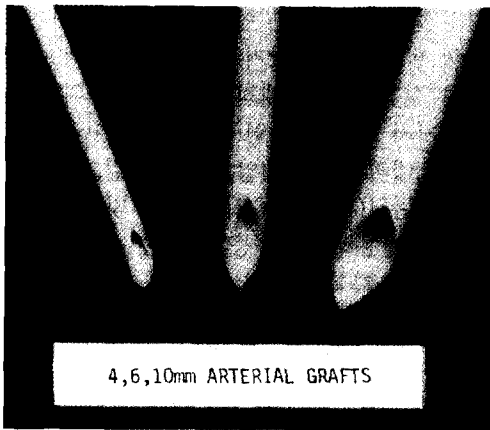


Figure 5. 대표적인 폴리우레탄 인공혈관의 사진.

성되도록 한 혼성 인공혈관을 개발하여 혈액이 인공혈관 외부로 새어나가는 것을 방지함과 동시에 화학적으로 안정된 폴리우레탄을 만들어 개를 모델로 실험한 결과, ePTFE와 비교해서 혼성 인공혈관의 개통률이 현저히 높아짐을 보여주었다. Nakagawa[48]는 편물로 짠 폴리에스테르를 폴리우레탄에 보강한 인공혈관을 개발하여 50여명의 환자에 이식한 결과 초기의 인공혈관 막힘 현상 및 지속적인 부종(edema)은 발생하지 않았지만 종합적인 성능에서는 ePTFE보다 우수하지는 못했다. 또한 Matsuda팀[49]은 내면과 외면이 각각 다른 광경화성 ECM을 처리한 5mm의 편물형 Dacron 및 폴리우레탄 인공혈관을 제조하여 1주일 동안 동물(개)실험한 결과 모두에서 ECM에 의해서 빠른 치유와 높은 개통률을 보였다.

이밖에도 폴리우레탄을 이용하여 소구경 인공혈관을 제조하는데 있어서 Table 3과 같은 여러 가지 특성이 고려되어야 한다[35]. 특히 내면과 외면의 texture, 다공성 정도, 기공 크기 및 순응성(compliance) 등이 혈관의 개통률에 중요한 인자가 되고 있다. 이와 관련한 몇 가지 연구한 예를 들면 다음과 같다. Wesolowski 등[49]은 textured 다공성 표면이 평활한 재료보다 조직성장 및 유사내막이 증가함을 보여주었다. 유사한 결과를 최근 Fujisawa 등[50]이 보고한 바 있다. Doi[51]는 쥐의 대동맥을 모델로 한 실험에서 폴리우레탄 미세공에 젤라틴 젤을 도입하여 젤에 헤파린과 bFGF를 공고정화(coimmobilization)하여 인공혈관 외부로부터 미세공을 통한 혈관 내부로의 내피세포 성장을 관찰한 결과 미세공을 통한 세포의 성장보다 혈관 연결부위로부터 세포가 더 잘 성장하는 것을 보여 주었다.

현재 여러 연구자들이 미세공의 폴리우레탄 인공혈관을 가지고 어느 정도 생체적합성을 증가시킨 결과를 보고하고 있지만 아직까지는 몇 가지 물성이 만족할 정도가 되지 못해서 임상적으로 사용되지 못하고 있는 실정이다.

**분해성 고분자의 인공혈관**: 기존의 비분해성 재료와 달리 빠른 조직성장을 유도할 수 있어서 장기간의 개통률을 보유했을 수 있는 생분해성 재료가 많이 연구되고 있다. 이러한 생분해성 재료는 혈관 재생 후 체내에 남지 않기 때문에 박테리아 등에 의한 감염이 없고 염증반응에 의한 평활근세포의 비후현상(neointima formation)도 크게 줄일 수 있는 장점이 있다.

Table 3. 폴리우레탄 인공혈관의 필수조건

Parameter	Specification
Structure	Single layer, microporous
Internal diameter	5 or 6 mm $\pm$ 0.1 mm
Wall thickness	0.9 mm $\pm$ 0.05 mm
Eccentricity	Less than 0.15 mm
Ultimate longitudinal strength	Greater than 25N
Ultimate radial tensile strength	Greater than 1.0 N/mm
Water permeability	Less than 5 cm <sup>3</sup> cm <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>
Suture retention	Greater than 2.5N
Porosity	Approximately 70% void to solid ratio
Volume compliance	Between 5 and 10%
Sterility	Sterile
Pyrogenicity	Non-pyrogenic

Wesolowski[52]와 Ruderman[53]은 처음으로 Dacron과 장사(catgut)나 polylactide사(yarn)를 이용하여 천천히 흡수되는 인공혈관을 제조하였으며, 1979년 Bowald[54]가 poly(glycolic acid, PGA)와 poly(lactic acid, PLA)의 공중합체인 Vicryl sheet를 사용하여 완전히 흡수될 수 있는 혈관을 만들었다. 이 후 PGA[55]나 polydioxanone(PDS)[56]을 가지고 인공혈관을 만들어 실험한 결과 내피세포화 및 평활근세포화가 잘 배양됨을 확인할 수 있었으나 동맥류(aneurysm)와 같은 팽창 현상에 의해서 결국 혈관이 파괴되는 문제점을 보였다. 분해성 혈관재료의 경우 조직성장을 유도하기 위하여 재료가 가능하면 빨리 흡수되어야 하는 반면에 상대적으로 어느 정도 구조적 안정성이 필요하므로 느린 분해속도가 동시에 요구된다. 따라서 이러한 상반된 조건 때문에 동맥류 현상이 일어나게 되는데 이를 방지하기 위하여 다음의 3가지 방법이 연구되었다. 첫째는 분해성 재료와 비분해성 재료의 혼합(69% PGA 910과 31%polypropylene)[57], 분해속도가 다른 2개이상의 분해성 재료의 사용(74% PGA910과 26%PDS)[58], 마지막으로 조직성장을 유도하기 위하여 성장인자, 리간드 및 세포 등을 이용(폴리우레탄과 PLA)하는 것이다. 특히 폴리우레탄(95%)과 PLA(5%)로 된 미세다공성 및 순응성의 생분해성 인공혈관은 평활근세포의 배양에 의해 성장인자 및 기질단백질을 분비했으며 이로 인하여 빠르고 균일한 유사중간막(neomedia)을 형성했다고 보고되었다[59].

인공혈관을 개발하는데 있어서 혈관과 혈류와의 상호작용이 매우 중요한 인자중의 하나이다. 이러한 관점에서 Naughton[60]은 PGA의 소구경 인공혈관을 제조한 다음 조직이 성장하는 동안 생체반응기(bioreactor)를 이용하여 맥동유체(dynamic pulsatile flow)의 물리적 스트레스를 가하였다. 그 결과 물리적 힘을 받은 경우 사용된 섬유아세포와 평활근세포에 의해서 보다 빠르고 밀집한 기질이 만들어졌으며, 양을 이용한 동물모델 실험에서 내막 비후없이 장시간 개통됨이 확인되었다. Zund 등[61]도 유사한 방법으로 PGA mesh를 사용하여 섬유아세포에 이어서

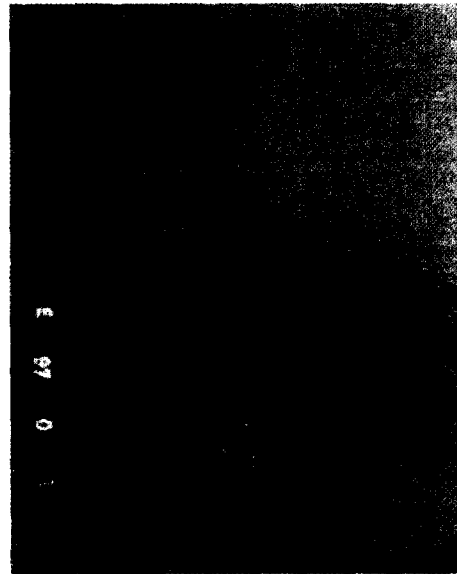
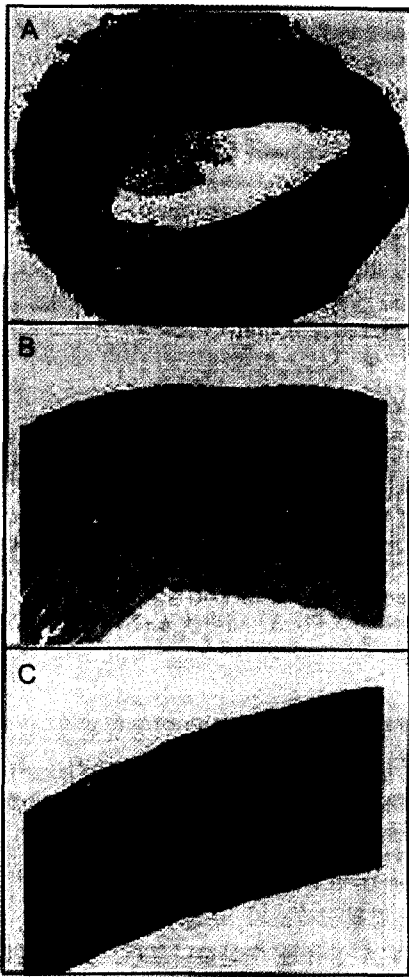


Figure 6. PGA mesh에 배양된 섬유아세포 위로 단층의 내피세포화; A) 내피세포, B) 섬유아세포 core, C) PGA 섬유.

내피세포를 배양함으로써 인공혈관을 제조한 바 있다(Figure 6). 최근 Langer팀[62]은 튜브상의 생분해성 PGA 지지체를 포함하는 생체반응기를 제조한 다음, 혈관세포에 대해서 동적인 물리적 힘에 대한 영향을 조사하였다. 혈청 단백질의 흡착 및 평활근세포의 부착을 증가시키기 위해서 먼저 PGA 섬유를 수산화나트륨으로 처리하여 표면의 친수성을 증가시켰다. 처리된 PGA에 평활근세포를 8주 동안 배양하였으며 이때 맥동하는 물리적 스트레스를 받은 경우가 그렇지 않은 경우보다 PGA로의 평활근세포 이동이 훨씬 좋았다. 계속해서 평활근세포를 함유한 PGA 지지체의 내면에 내피세포를 3일 동안 배양한 결과 스트레스를 받은 내면이 상대적으로 내피세포화가 잘 되었다. 그들은 혈관세포의 성장을 좋게 하기 위해서 물리적인 힘뿐만 아니라 아스코빅산 등을 포함한 보충된 배양매체를 사용하였으며 사람의 체대정맥(1680 mmHg)보다도 더 높은 파괴강도를 가진 혈관(2150 mmHg)을 얻을 수 있었다. 이러한 지지체를 돼지를 모델로 한 생체내 실험 결과 24일까지 잘 개통됨을 확인하였다(Figure 7). 한편 Han 등[63-65]은 인공혈관을 재생하기 위

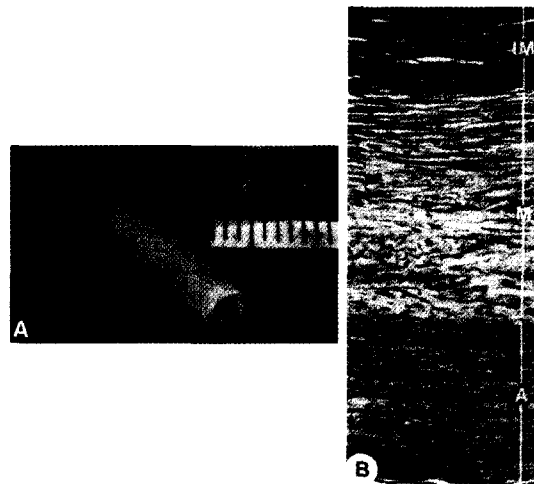


**Figure 7.** 24일 동안 돼지에 이식후의 3가지 혈관의 H-E 염색 사진; A) Xenograft,  $\times 20$ , 혈관내에 염증 반응 보임, B) 자기 돼지 혈관,  $\times 200$ , Nonpulsed, 화살표: 고분자가 남아있음, C) 자가혈관,  $\times 200$ , 최소한의 염증 반응과 혈관 중간에 평활근 세포 존재, 고분자가 남아 있지 않음.

하여 생체적합성, 생분해성 및 구조적 안정성을 갖으며 특정 세포와만 결합 가능한 리간드도 고정화할 수 있는 지능성(intelligent) 가교 고분자 지지체를 제조하였다.

### 3.2. 생물학적 고분자를 이용한 인공혈관

인공혈관을 재생하는데 있어서 인공적 지지체 재료를 전혀 사용하지 않고 단지 세포외기질과 같은 생물학적 기질이 세포를 배양하는데 이용



**Figure 8.** 세포외기질로 제조된 인공혈관; A) 3층으로 구성된 인공혈관의 사진(내경: 3 mm), B) 혈관벽의 단면사진(내막 IM=125  $\mu$ m, 중막 M=320  $\mu$ m, 외막 A=235  $\mu$ m).

되고 있다. 이 방법은 생물학적 기질이 주위환경에 따라서 재배열될 수 있고 이물질에 의한 반응이 없어서 혈관의 개통률을 증가시킬 수 있다.

**세포외 기질(ECM):** Weinberg와 Bell[66]은 처음으로 동물의 콜라겐 겔과 배양된 소의 내피 세포, 평활근세포 및 섬유아세포로부터 생물학적 기질만을 이용한 인공혈관을 만들었다. 그러나 제조된 인공혈관에 Dacron mesh로 보강했음에도 불구하고 요구되는 기계적 강도를 나타내지 못하였다. Auger 등[67]도 배양된 사람의 혈관 세포와 콜라겐을 이용하여 완전한 생물학적 인공혈관을 제조하였으나 마찬가지로 기계적 물성이 좋지 못하였다. 한편 Matsuda 등[68]은 콜라겐을 이용하여 개를 모델로 하여 정맥혈관을 재생하였으나 Dacron mesh 없이는 혈관이 파괴되었다.

최근 Auger 등[69]은 단지 사람의 세포외기질만 가지고 새로운 형태의 완전한 인공혈관을 제조하였다(Figure 8). 그들은 먼저 평활근세포에 의해서 형성된 기질층을 튜브모양에 감아서 혈관의 중막으로 한 다음 계속해서 섬유아세포에서 얻은 기질층을 이 중막에 감아 외막을 만들었다. 일정시간 후 튜브를 제거하고 이 내면에 내피세포를 배양하였다. 형성된 인공혈관은 탄력소

(elastin)를 포함하여 수많은 세포외기질 단백질을 분비하였으며 특히 파열강도(burst strength)의 압력은 사람의 혈관과 비슷한 2000 mmHg을 나타내었다. 단기간의 개모델 실험으로부터 이 인공혈관은 높은 파열강도압력, 수술시 취급용이 및 정상기능을 갖는 내피세포화 등이 확인되어 이 방법이 더 한층 인공혈관으로서의 재생 가능성이 있음을 제시하고 있다. 또한 Tirrell 등[70]은 합성고분자의 기계적 물성과 세포와 접촉할 수 있는 세포외기질을 동시에 갖는 이상적인 인공혈관을 제조하기 위하여 인공합성 유전자를 플라스미드(plasmid)에 결합하여 탄력소과 피브로넥틴을 함유한 고분자를 합성한 바 있다.

**소장 점막하조직(SIS)**: 위에서 언급한 생분해성 고분자재료나 혈관세포에서 형성된 세포외기질 이외에 신체의 일부를 이용하여 인공혈관을 재생하려고 연구하고 있다. 즉 소장 점막하조직(small intestinal submucosa, SIS)이 그것으로, SIS는 소장조직에서 세포를 거의 제거하여 벌크성분이 주로 세포외 연결조직인 콜라겐으로 되어 있으며 약 87%의 물을 함유하고 있고 건조무게의 약 40%가 콜라겐이다[71]. 이 SIS는 적당한 다공성과 점탄성 및 기계적 물성이 뛰어나서 인공혈관용 지지체로 사용이 가능하다.

SIS를 이용한 인공혈관의 초기 적용은 지름이 8 mm의 대구경 동맥혈관으로 대부분의 동물실험결과 동맥류의 팽창현상, 내막비후, 감염이나 석회화가 없이 일정기간 잘 개통됨을 보여주었다[72]. 반면에 4.3 mm 지름의 소구경 동맥혈관에 적용할 경우 위에서와 같은 부작용은 거의 나타나지 않았으나 전체적인 개통률은 약 80%로 약간 낮은 값을 보였다[73]. 또한 SIS를 대정맥에 적용했을 때에도 17개월까지 90%의 높은 개통률을 보였으며 정상적인 정맥과 같은 얇은 내피세포화가 되어 있었다[74]. 최근 Sullivan팀[75]은 돼지 창자의 콜라겐 시트로부터 4 mm의 인공혈관을 만들어 동물(토끼) 실험결과 3개월 후 이 혈관은 정상적인 혈관처럼 연결조직과 평활근세포로 둘러싸였으며 내벽에는 내피세포화가 진행되어서 근육수축이나 이완과 같은 물리적 신호에 화학적 반응을 하였다. 이상과 같이 SIS는 장기재생용 지지체로 우수

한 물성을 나타내지만 아직까지는 인체 적용시 면역반응 등의 문제가 남아 있다.

### 3.3. 유전자치료법을 이용한 인공혈관

내피세포의 이식에 의한 인공혈관에 개발이 동물 임상실험에 있어 단기간의 개통률 향상은 이루어졌지만, 소구경 인공혈관의 장기간 사용에는 혈관-인공혈관 접합부분의 세포이상발달 등과 같은 혈관 막힘 현상을 해결하지 못했기 때문에, 다른 여러 가지 방법들 중에서 유전적으로 내피세포를 변형시키는 유전자치료법을 이용하여 소구경 인공혈관의 개통률을 연장시키려 하고 있다.

네오마이신 저항, 인간 아데노신 탈아민효소, 쥐의 성장 호르몬을 코딩(coding)하는 유전자들을 레트로바이러스(retrovirus) 운반체를 통해 내피세포에 전달시킴으로써 각각의 필요한 유전자들을 발현시켰으며[76], 세포-플라스미노겐 활성화인자(plasmingen activator)나 세포막에 부착된 유로키나제(urokinase)-플라스미노겐 활성화인자를 코딩하는 레트로바이러스 운반체를 가진 내피세포를 이식한 경우 실험관상에서 플라스미노겐 활성화인자의 발현이 10배 증가됨을 보였다[77]. 유전 조작된 베타 갈락토시드 효소를 만들어내는 유전 조작된 내피세포가 이식된 Dacron 인공혈관과 개의 경(carotid)동맥 접합부분에 배양되는 것을 5주 후에 볼 수 있었다[76]. 최근에는 양이온 리포솜을 이용하여 사람의 내피세포를 transfection하였으며[78] 혈관의 혈전증의 예방 및 치료를 위해서 유전자 치료법을 연구하고 있다[79]. 또한 조직을 유도하는 단백질을 코딩한 플라스미드를 고분자 지지체에 넣은 다음 지속적 방출에 의해서 특정 조직을 재생하려는 연구도 시도되고 있다[80]. 이러한 실험결과는 혈관손상 부위나 인공혈관에 유전적으로 조작된 내피세포를 치료 전달 매개체로 사용할 수 있음을 보여주는 사례라 할 수 있다.

## 4. 결 론

생물학, 고분자, 화학, 면역학, 병리학 및 혈관생물학과 같은 의학을 바탕으로 한 과학과 화학

공학, 의료공학, 고분자 공학, 전기공학과 같은 공학을 접합함으로써 혈관과 유사한 생물학적 인공혈관의 개발을 위하여 조직공학기법의 바탕 아래 비분해성 및 분해성 고분자재료를 사용한 소구경 인공혈관이 많이 연구되고 있다. 테플론이나 폴리우레탄 등의 비분해성 고분자재료를 사용할 경우, 내피세포나 평활근세포를 각각 또는 병행해서 배양하여 어느 정도 혈관의 개통률을 높일 수 있었으나 아직까지 혈관내면의 완전한 내피세포화가 일정하게 되지 않았으며 접합부위의 순응성의 부적합도 문제가 되고 있다. 혈관의 세 층 구조를 모두 가진 인공혈관을 만들기 위하여 PGA나 PLA-PGA 공중합체와 생물체 자체에서 추출한 콜라겐과 같은 세포외기질 등의 분해성 지지체가 이용되고 있으나 이 또한 아직 초기단계에 있다. 분해성 혹은 비분해성 소구경 인공혈관을 제조한 후에도 실제 임상에 적용할 만한 수준의 혈관이 되기 위해서는 혈액, 혈관 조직과 재료와의 상호작용의 정확한 실험이 선행되어야 하며 세포의 형태와 조직재구성에 영향을 미치는 인자들에 대한 생물학적 연구가 필요하다. 특히 앞으로 5 mm이하의 소구경 인공혈관이 조직공학 방법으로 성공하여 상품화된다면 그 과학적 영향과 더불어 상업적 시장규모가 확대될 뿐 아니라 그 파급효과가 막대할 것으로 예상되며 조직공학을 이용한 소구경 인공혈관의 연구 및 기술개발이 국내에서는 아직 미미한 상태이므로 이에 대한 체계적인 연구가 필요하다고 사료된다.

### 참고문헌

1. A. Carrel, *J. Exp. Med.*, **15**, 389(1912).
2. A. B. Voorhees, A. Jaretzki, and A. H. Blackmore, *Ann. Surg.*, **135**, 332(1952).
3. M. E. DeBakey, D. A. Cooley, E. S. Crawford *et al.*, *Am. Surg.*, **24**, 862(1958).
4. H. E. Kambic, S. Murabayashi, and Y. Nose, *Chem. & Eng. News*, April, 31(1986).
5. G. W. Bos, A. A. Poot, T. Beugeling, W. G. van Aken, and J. Feijen, *Arch. Physiol. Biochem.*, **106**, 100(1998).
6. 김상완, "생체조직공학: 개념과 응용", 유지, 이일우편집, 고려의학, p. 169, 1998.
7. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *Cytotechnology*, **10**, 189(1992).
8. R. D. Rutherford, "Vascular Surgery", Philadelphia, Saunders, pp.404-486, 1989.
9. C. Mary, Y. Marois, M. W. King *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 459(1997).
10. M. D. Phaneuf, S. A. Berceci, M. J. Bide, W. C. Quist, and F. W. Logerfo, *Biomaterials*, **18**, 755(1997).
11. M. D. Phaneuf, S. A. Berceci, M. J. Bird, and F. W. Logerfo, *J. Appl. Biomater.*, **6**, 289(1995).
12. M. B. Herring, A. L. Gardner, and J. A. Glover, *Surgery*, **84**, 498(1978).
13. P. Örténwall, H. Wadenvik, J. Kutti, and B. Risberg, *J. Vasc. Surg.*, **11**, 403(1990).
14. J. Meinhart, M. Deutsch, and P. Zilla, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **43**, M515(1997).
15. C. K. Ozaki, M. D. Phaneuf *et al.*, *J. Vasc. Surg.*, **18**, 486(1993).
16. R. C. J. Hicks and R. M. Greenhalgh, *Vasc. Endovasc. Surg.*, **14**(suppl. A), 5(1997).
17. K. Kottke-Marchant, J. M. Anderson, K. M. Miller, R. E. Marchant, and H. Lazarus, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 379(1987).
18. R. D. Vann, E. F. Ritter, M. D. Plunkett *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 493(1993).
19. I. Noh, M. A. Lovich, and E. R. Edelman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **49**, 112(2000).
20. I. Noh, S. L. Goodman, and J. A. Hubbell, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **9**, 407(1998).
21. H. P. Greisler, *J. Control. Release*, **39**, 267(1996).
22. J. O. Galdbart, C. Branger, B. Andreassian, N. Lambert-Zechovsky, and M. Kitzis, *J. Surg. Res.*, **66**, 174(1996).
23. M. A. Golden, S. R. Hanson, T. R. Kirkman, P. A. Schneider, and A. W. Clowes, *J. Vasc. Surg.*, **11**, 835(1990).
24. R. K. Vohra, G. J. L. Thompson, H. Sharma, H. M. H. Carr, and M. G. Walker, *Artificial Organs*, **14**, 41(1990).
25. W. Muller-Glauser, P. Zilla, M. Lachat, B. Bisang, R. Rieser, L. V. Segusser, and M. Turina, *Eur. J. Vasc. Surg.*, **7**, 324(1993).
26. J. S. Burmeister, J. D. Vraney, W. M. Reichert, and G. A. Truskey, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 13(1996).
27. M. D. Wigod and B. Klitzman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1057(1993).
28. E. Ruoslahti and M. D. Pierschbacher, *Science*, **238**, 491(1987).

29. J. A. Hubbell, *Bio/Technology*, **13**, 565(1995).
30. J. A. Hubbell, *Trends Polym. Sci.*, **2**, 20(1994).
31. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *J. Cell Biol.*, **114**, 1089(1991).
32. K. P. Walluscheck, G. Steinhoff, S. Kelm, and A. Haverich, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **12**, 321(1996).
33. J. A. Hubbell, S. P. Massia, N. P. Desai, and P. D. Drumheller, *Bio/Technology*, **9**, 568(1991).
34. M. D. Lelah and S. L. Cooper, "Polyurethanes in Medicines", CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986.
35. N. M. K. Lamba, K. A. Woodhouse, and S. L. Cooper, "Polyurethanes in Biomedical Applications", CRC Press, Boca Raton, Florida, 1998.
36. T. Tsuruta *et al.*(Eds.), "Biomedical Applications of Polymeric Materials", CRC Press, Boca Raton, Florida, 1993.
37. Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han in "Blood Compatible Polymers"(Salamone *et al.* Eds.), The Polymeric Materials Encyclopedia, CRC Press, Boca Raton, Florida, pp.825-835, 1996.
38. Y. Marois, M.-F. S.-Luizard, and R. Guidoin, *ASAIO J.*, **45**, 272(1999).
39. M. D. Phaneuf, D. J. Dempsey, M. J. Bide *et al.*, *ASAIO J.*, **44**, M653(1998).
40. Y. H. Kim, D. K. Han, and K. D. Park in "Negative Cilia Concept for Thromboresistance"(D. E. Altobelli Ed.), Handbook of Biomaterials and Applications, Marcel Dekker, pp.2219-2236, 1995.
41. D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, **23**(A2), 211 (1989).
42. D. K. Han, S. Y. Jeong, K.-D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **4**, 579(1993).
43. D. K. Han, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, B. G. Min, and H. I. Cho, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 561 (1991).
44. D. K. Han, K. D. Park, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, U. Y. Kim, and B. G. Min, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1063(1993).
45. D. K. Han, K. B. Lee, K. D. Park, C. S. Kim, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, H. M. Kim, and B. G. Min, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **39**, 537(1993).
46. D. K. Han, K. D. Park, and Y. H. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **9**, 163(1998).
47. L. Pinchuck, J. B. Marin, Jr., and B. A. Weber, *U. S. Patent*, 5,163,951(1992).
48. Y. Nakagawa, K. Ota, Y. Sato, and T. Agishi, *Artif. Organs*, **19**, 1227(1995).
49. W. F. Bernhard, N. A. Colo, J. S. Wesolowski *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **79**, 552(1980).
50. N. Fujisawa, L. A. P.-Warren, J. C. Woodard *et al.*, *Biomaterials*, **20**, 955(1999).
51. K. Doi and T. Matsuda, *J. Biomed. Mater. Res.*, **34**, 361(1997).
52. S. A. Wesolowski, C. C. Fries, R. T. Domingo *et al.*, *Surgery*, **53**, 19(1963).
53. R. J. Ruderman, A. F. Hegyeli, B. G. Hattler *et al.*, *TASAIO*, **18**, 30(1972).
54. S. Bowald, C. Busch, and I. Eriksson, *Surgery*, **86**, 722(1979).
55. H. P. Greisler, D. U. Kim, J. B. Price *et al.*, *Arch. Surg.*, **120**, 315(1985).
56. H. P. Greisler, J. Ellinger, T. H. Schwarcz *et al.*, *Arch. Surg.*, **122**, 715(1987).
57. H. P. Greisler, D. U. Kim, J. W. Dennis *et al.*, *J. Vasc. Surg.*, **5**, 572(1987).
58. H. P. Greisler, E. D. Endean, J. J. Klosak *et al.*, *J. Vasc. Surg.*, **7**, 697(1988).
59. B. van der Lei, P. Nieuwenhuis, I. Molenaar *et al.*, *Surgery*, **101**, 459(1987).
60. G. K. Naughton, "Proc. 1st Smith, Nephew Int'l Symp.", York, UK, p. S2, 1997.
61. G. Zund, S. P. Hoerstrup, A. Schoeberlein *et al.*, *Eur. J. Cardiovasc. Surg.*, **13**, 160(1998).
62. L. E. Niklason, J. Gao, R. Langer *et al.*, *Science*, **284**, 489(1999).
63. D. K. Han and J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **29**, 5233(1996).
64. D. K. Han and J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **30**, 6077(1997).
65. D. K. Han, K. D. Park, J. A. Hubbell, and Y. H. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **9**, 667(1998).
66. C. B. Weinberg and E. Bell, *Science*, **231**, 397 (1986).
67. N. L'Heureux, L. Germain, and F. A. Auger, *J. Vasc. Surg.*, **17**, 499(1993).
68. J. Hirai and T. Matsuda, *Cell Transplantation*, **5**, 93(1996).
69. N. L'Heureux, P. Stephanie, and F. A. Auger, *FASEB J.*, **12**, 47(1998).
70. D. A. Tirrell, *Chem. & Eng. News*, **77**, 62(1999).
71. S. F. Badylak in "Tissue Engineering-Current Perspectives"(E. Bell Ed.) Boston, Birkhauser, p. 179, 1993.
72. S. F. Badylak, G. C. Lants, A. C. Coffey *et al.*, *J. Surg. Res.*, **47**, 74(1989).

73. G. C. Lants, S. F. Badylak, A. C. Coffey *et al.*, *J. Invest. Surg.*, **3**, 217(1990).
74. G. C. Lants, S. F. Badylak, A. C. Coffey *et al.*, *J. Surg. Res.*, **53**, 175(1992).
75. T. Huynh, G. Abraham, S. Sullivan *et al.*, *Nature Biotech.*, **17**, 1083(1999).
76. J. A. Zweibel, S. M. Freeman, P. W. Kantoff, K. Cornetta, U. S. Ryan, and W. Anderson, *Science*, **243**, 220(1989).
77. J. M. Wilson, L. K. Birinyi, R. N. Salomon, P. Libby, A. D. Callow, and R. C. Mulligan, *Science*, **244**, 1344(1989).
78. F. C. Tanner, D. P. Carr, G. J. Nabel, and E. G. Nabel, *Cardiovasc. Res.*, **35**, 522(1997).
79. G. Vassalli and D. A. Dichek, *Cardiovasc. Res.*, **35**, 459(1997).
80. L. D. Shea, E. Smiley, J. Bonadio, and D. J. Mooney, *Nature Biotech.*, **17**, 551(1999).