

조직공학용 다공성 스캐폴드

김상헌 · 김수현 · 김영하

1. 서론

현대 사회는 고령화 시대로 급속하게 진행되고 있고, 그로 인해 만성 질환의 환자 수도 급속히 증가하는 추세에 있다. 21세기에 접어들면서 이들 환자 수는 더욱 더 증가할 것이고 그에 대한 대책은 불가피하게 되었다. 이러한 문제의 근본적인 해결책으로 가장 기대되고 있는 의료 요법은 질환 장기나 조직을 대체, 보완하는 장기 이식이나 인공 장기를 들 수 있다. 지금도 매년 수백만의 환자가 손상된 조직이나 장기의 치료를 목적으로 건강한 장기나 조직의 이식을 위한 외과적 수술을 받고 있다. 하지만 장기 이식은 장기 제공자 수의 심각한 부족으로 공급의 한계성을 극복하기 힘들고, 그로 인해 인공 장기의 개발이 절실히 요구되어 왔다. 생체 조직은 시시각각 변화하는 생체 상황에 적절하게 대응할 수 있도록 정밀하게 제어된 고차

기능을 유지하기 때문에, 인공 재료에만 주로 의존한 기존의 인공 장기로서는 생체 조직을 효과적으로 대체, 보완할 수 없는 실정이다. 그래서 고도의 생체 기능을 실현하기 위해서 장기나 조직의 기능성 세포와 인공 재료를 이용한 생체 조직과 유사한 구조화 시스템인 하이브리드 조직(hybrid tissue)의 개발을 목



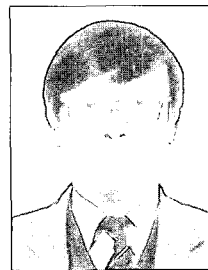
김수현

1982 서울대학교 섬유고분자공학과 (학사)
 1984 서울대학교 섬유고분자공학과 (석사)
 1992 서울대학교 섬유고분자공학과 (박사)
 1994 ~ 미국 Connecticut 대학 (Visiting Scientist)
 1995 한국과학기술연구원
 현재 생체재료연구소 센터 책임연구원



김상헌

1990 경북대학교 미생물학과(학사)
 1994 경북대학교 미생물학과(석사)
 1996 동서석유화학 연구원
 2001 동경공업대학 생체분자기능공학과 (박사)
 2001 ~ 동경공업대학 생체분자기능공학과 (객원연구원) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Post-Doc.)
 2004 ~ 한국과학기술연구원
 현재 생체재료연구소 센터 선임연구원



김영하

1971 서울대학교 화학과(학사)
 1973 서울대학교 화학과(석사)
 1978 독일 Marburg대 화학과(박사)
 1981 ~ 미국 Michigan Molecular Institute, Research Associate
 1983 한국과학기술연구원 고분자화학실
 1973 ~ 1996 책임연구원, 고분자화학연구실장
 1996 ~ 한국과학기술연구원 고분자연구부 부장
 1997 한국과학기술연구원
 1998 ~ 2005 생체재료연구소 센터 책임연구원
 2005 ~ 광주과학기술원 신소재공학과
 현재 교수

Macroporous Scaffolds for Tissue Engineering

한국과학기술연구원 생체재료연구소 센터 (Sang-Heon Kim and Soo Hyun Kim, Biomaterial Research Center, Korea Institute of Science & Technology, 39-1 Hawolgok-Dong, Seongbuk-Ku, Seoul 136-791, Korea) e-mail: skimbrc@kist.re.kr

광주과학기술원 신소재공학과 (Young Ha Kim, Department of Materials Science & Engineering, Gwangju Institute of Science & Technology, 1 Oryong-dong, Buk-ku, Gwangju 500-172, Korea)

표로 한 조직 공학의 필연성이 제창되어 왔다.¹

생체 조직은 다종의 세포와 세포의 물질과의 상호 작용에 의해 그 형태와 기능이 유지되고 다양한 생명 현상이 조절된다. 세포와 물질 중에는 단백질과 다당류와 같은 유기 고분자를 주성분으로 하고 있는 세포 외 기질(extracellular matrix; ECM) 이라고 불리는 유기 고형 물질이 존재하고, 조직의 구조적 지지체로서 그리고 세포 접착 유도 물질로서 역할을 하고 있다. 세포가 ECM에 접촉하면 세포내 정보 전달이 활성화되고, 세포 형태, 분화, 증식, 세포사(cell death) 등의 기본적인 세포 기능이 제어된다.² 그러므로, 조직 공학에 있어서 통상 스캐폴드(scaffold) 라고 칭하는 인공 ECM의 개발은 조직 구축, 세포기능 제어를 위한 중요한 연구 분야이다. 스캐폴드는 세포와 직접 접촉하기 때문에, 스캐폴드를 설계하는 데 있어서 이식거부, 세포독성, 염증반응 등과 관련된 생체 적합성과 기계적 안정성, 세포 부착성, 생분해성 등을 만족시켜야 하기 때문에 재료의 선택과 구조적인 다양성에 제한이 있고, **표 1**에 스캐폴드가 갖추어야 할 일반적인 조건을 요약하였다.

ECM은 생체 조직 내에서 가교된 젤상태 또는 다공성 네트워크로 존재한다. 그러므로 스캐폴드를 설계하는 데 있어서 구조적인 측면에서 생체 ECM과 유사한 젤형 스캐폴드와 다공성 스캐폴드에 많은 관심이 집중되고 있다. 정형화 되지 않은 손상된 조직에 직접

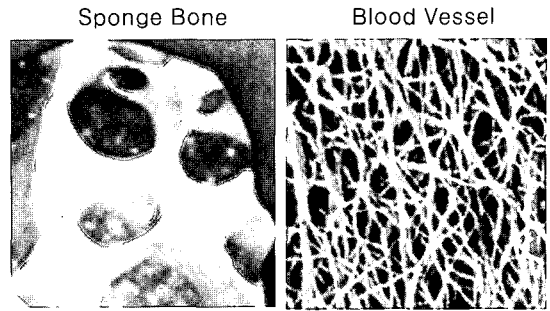


그림 1. Macroporous network of native tissue.

주입하여 쉽게 성형화 할 수 있다는 장점 때문에 최근 젤형 스캐폴드에 관한 연구가 진행되고 있지만 기계적 안정성이 약하여 뼈와 같이 하중을 받는 조직등에는 사용할 수 없다는 단점을 가지고 있다. 그와 반면 형태의 다양성에 있어서는 약간의 제약이 있지만 기계적 안정성과 세포의 부착과 조직 재생의 측면에서 커다란 이점들이 있기 때문에 다공성 스캐폴드에 관한 연구가 지속적으로 활발하게 진행되고 있다. **그림 1**은 해면골(sponge bone)과 세포를 제거한 혈관 내부벽의 전자현미경 사진으로 다공성 네트워크를 쉽게 관찰할 수 있다. 결국 현재 조직공학 기술의 흐름은 생분해성 고분자를 사용하여 조직과 유사한 다공성 스캐폴드를 제조하고, 세포를 스캐폴드에 주입하여 삼차원 구조의 세포/스캐폴드 복합체를 만들어 이를 체내 이식 하고자 하는 것이다.

본 총설에서는 생분해성 합성 고분자를 이용한 조직 공학용 다공성 스캐폴드의 일반적 특성 및 가공 방법에 따른 특성을 논술하면서, 다공성 스캐폴드의 제조에 관한 최근 기술적 동향을 살펴 보고, 향후 다공성 스캐폴드의 설계를 위한 정보를 제공하고자 한다.

표 1. 조직공학용 스캐폴드의 설계를 위한 일반적 성질

- Biocompatibility
- Non-immunoreaction
- Negligible toxicity
- Locally and systemically
- Polymer and degradation products
- Biodegradability
- Chemically and mechanically stable
- Processability
- Various shapes
- Highly porous network
- Sterilization
- Cell attachment, growth, differentiation
- Angiogenesis
- Favorable interaction/mobilization of host cells and ECMs
- Release of bioactive compound
- Compliance to match tissue
- Transduction of environmental stimuli to cells
- Easy handling
- Preservation

2. 다공성 스캐폴드의 특성³⁻⁷

2.1 재료

조직공학용 스캐폴드의 기준으로 가장 고려해야 할 요소 중의 하나로서 재료의 선택에 있다. 일반적으로 조직공학용 재료로는 천연고분자, 합성고분자, 세라믹, 금속, 그리고 이들 복합체를 포함한다. 금속 재료는 정형외과용 이식 재료로 100여년전부터 널리 사용되어 왔지만, 세라믹(TCP와 같은 바이오세라믹을 제외)과 함께 생분해성이 없다는 점과 가공성이 취약하다는 점에서 조직공학용 재료로서 부적합하다. 이러한 이유 때

표 2. 생분해성 다공성 스캐폴드의 가공 및 조직공학적 응용

Materials	Process	Application
Poly(α -hydroxy esters) Poly(L-lactide) (PLLA)	SCPL, PS, RP, Woven fiber, FD, MM, Extrusion, ML	Bone, Liver, Cartilage, Nerve
Poly(glycolic acid) (PGA)	Non-woven fiber	Bone, Cartilage, Liver
PLLA/PGA	FB	Bone, Cartilage, Liver
Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)	SCPL, GF, RP, Extrusion, ML, FD, MM	Bone, Cartilage, Liver, Nerve, Urothelium, Bloodvessel
Poly(L-lactic-co- ϵ -caprolactone) (PLLACL)	Extrusion, ES,	Blood vessel, Nerve, Meniscal tissue
Poly(D,L-lactic-co- ϵ -caprolactone) (PLACL)	PS, SCPL	Blood vessel
Polyhydroxy alkanoate (PHA)	PS	Blood vessel
Poly(ϵ -caprolactone) (PCL)	ES	
Poly(propylene fumarate) (PPF)	SCPL, FD	Bone
Polydioxane		Cartilage, Bone

문에 천연 및 합성 고분자가 조직공학용 재료로서 주목을 받게 되었다. 천연 고분자로서는 콜라겐, 아미노당, 키토산 등이 신경, 피부, 연골, 뼈의 재생 연구를 위한 조직공학용 재료로 널리 사용되어 왔다. 이들 천연 고분자는 주로 생체 조직에 존재하기 때문에 생체 환경과 가장 친화적이라는 장점이 있지만, 생체로부터 직접 추출해야 한다는 대량생산의 제약성 때문에 광범위한 사용이 불가능하다는 단점과 기계적인 물성이 약하다는 단점을 가지고 있다. 반면, 폴리하이드록시스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리포스파젠과 같은 합성 생분해성 고분자가 앞에서 언급한 금속 및 천연 고분자의 단점을 극복하기 위하여 조직공학용 재료로서 개발되어 왔다. 대부분 합성 고분자는 비효소적인 화학적인 가수분해에 의해 분해되어 지기 때문에 환자의 생체 환경에 영향을 받지 않고 스캐폴드의 재료, 공극성, 결정성과 같은 물리화화적인 성질에 의해 분해 속도가 조절 가능한 장점이 있다. 특히 폴리유산(poly(L-lactide), PLLA) 및 폴리유산을 기본으로 한 PLGA, PLCL과 같은 공중합체가 생분해성 합성 고분자로서 조직공학용 다공성 스캐폴드 재료의 주류를 이루고 있다. 표 2에 생분해성 다공성 스캐폴드의 재료에 따른 가공방법 및 조직공학적 응용에 관해 간략하게 요약하였다.

2.2 형태

다공성 스캐폴드의 형태는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 스폰지형과 섬유형으로 일반적으로 가공 방법에 의해서 결정이 되고, 그림 2에서 나타낸 바와 같이 스폰지형은 해면의 표면과 같이 정형물에 구멍이 생긴 것 같은 형태를 가지고, 섬유형은 일정한 형태의 섬유를 엮어서 직포(woven)나 부직포(non-woven) 처

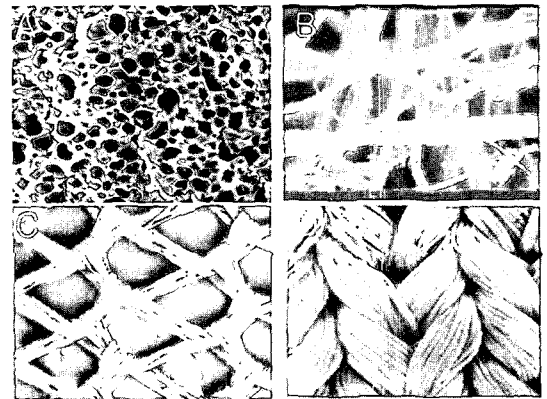


그림 2. Morphology of macroporous scaffold A : sponge; B : Non-woven; C, D : Woven.

럼 섬유와 섬유간 공극이 유도되는 형태이다. 양쪽 나름대로의 장단점이 있지만, 스폰지형은 다양한 제조방법에 의해 공극의 크기 및 공극율 등 공극의 특성 조절이 용이한 반면, 대체로 기계적 물성이 우수하지 않기 때문에 안면연골조직과 같이 응력 전달이 작은 조직에 유용할 것이다. 섬유형 스캐폴드는 가공 방법이 다양하지는 않지만, 공극간 상호연결성이 뛰어나고, 세포 정착성 및 조직재생능력이 우수할 것으로 예상된다.

2.3 공극(Pore)

공극에 관한 특성으로 공극률(porosity), 공극의 크기(pore size), 공극의 모양(morphology) 등은 주입된 세포의 증식을 위한 영양분의 공급에 영향을 미친다. 예를 들면, 간조직(liver tissue)과 같이 혈관이 집중된 장기에서는 혈관 신생을 위한 통로를 제공하기 위해 공극율이 높고 표면적이 넓은 스캐폴드가 유리할

것이다. 스캐폴드의 표면적(surface area to volume ratio)은 세포의 접촉과 ECM 축적을 위해서 가능한 넓은 것이 바람직하고, 표면적은 증가시키기 위해서는 공극의 크기를 줄이는 것이 좋지만, 세포의 주입 및 증식 효율 등을 고려하면 일정 크기 이상의 공극이 유지되어야 한다. 한편, 공극과 공극이 독립적으로 이루어진 스캐폴드보다 공극간 상호 연결성(inter-connectivity)이 우수한 스캐폴드의 경우가 물질의 확산 속도가 우수하여 산소나 영양분의 공급 및 세포로부터 배설된 물질의 제거에도 유리하고, 혈관 신생에도 훨씬 유리하다는 보고가 있다. 궁극적으로 스캐폴드의 설계 조건 중에서 목적으로 하는 세포의 특성을 가장 고려하여야 하는 것이 이와 같은 공극 특성이라 할 수 있겠다.

2.4 생분해성

앞에서 언급한 바과 같이 생분해성 고분자를 이용한 스캐폴드가 조직공학에서 가장 광범위하게 연구되고 있다. 스캐폴드의 생분해도는 사용 되는 재료에 따라 차이가 있다. 생분해성 합성 고분자는 대부분 생체 내에서 비효소적으로 화학적 가수분해에 의해 체내에서 흡수가 일어난다. 예를 들면 PGA의 경우는 약 8주 정도면 생체내에서 흡수되고, PLLA는 약 2년 정도에 걸쳐서 흡수가 된다고 알려져 있다. 그리고 PGA와 PLLA의 블록공중합체인 PLGA는 PGA와 PLLA의 비율을 변화 시킴에 의해 생분해 시간의 조절이 가능하다. 한편, 이러한 고분자는 재료의 조성, 구조, 분자량, 분자배향 등과 같은 화학적 성질에 따른 생분해 특성 이외에 스캐폴드의 밀도, 흡습성, 구조, 공극률 및 물질의 침투성에 따라서 분해속도가 차이가 난다. 최근의 보고에 의하면 공극률과 침투성이 우수한 스캐폴드의 경우 분해속도가 느리다는 것을 알 수 있다. 즉 물질의 침투성이 낮아짐으로서 이러한 생분해성 고분자의 분해산물인 산(acid)이 분해반응의 자기촉매로서 역할을 하기 때문에 분해속도를 가속화 시킬 것으로 예상된다. 일반적으로 생분해성 합성 고분자가 체내에서 분해되는 특성을 살펴 보면 **그림 3**의 그래프와 같이 먼저 분자량이 감소하고 강도, 중량 순으로 감소한다. 이러한 생분해성 특성은 조직재생의 시간적 공간적인 제어뿐만 아니라 완전한 조직이 재생되기 전까지 생체 내에서 받는 응력 및 탄성력을 유지하는데 중요한 역할을 담당하고, 조직공학용 스캐폴드의 설계에 있어서 반드시 고려되어야 할 사항이다.

2.5 기계적 물성 및 가공성

조직공학용 다공성 스캐폴드는 일정한 수준의 기계

적인 강도가 있어야 생체내에 이식 후에 그 형태를 유지할 수 있다. 특히 뼈나 연골 같은 응력이 전달되는 조직이나, 혈관과 같은 고탄성을 요구하는 조직의 리모델링에 있어서는 원래의 조직과 친화력이 우수한 스캐폴드의 제작이 고려되어야 할 사항이다. **표 3**와 **표 4**에서 사람의 생체 조직의 기계적인 강도와 생분해성 고분자 재료의 기계적인 물성을 비교해 놓았다. 스캐폴드의 형태와 강도는 가공방법에 따라 조절이 가능하고, 특히 이식을 고려할 경우 손상된 부위에 알맞은 형태를 만들어 낼 수 있는 가공기술도 중요하다. 최근에는 스캐폴드 내에 생장인자와 같은 다양한 생리활성물질을 첨가함으로써 더 효과적인 조직 재생을 유도하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 예를 들면

표 3. 조직공학용 스캐폴드의 설계를 위한 일반적 성질

	Tensile Strength (MPa)	Compressive Strength (MPa)	Young's Modulus (GPa)
Cancellous bone	N/a	4~12	0.02~0.5
Cortical bone	60~160	130~180	3~30
Cartilage	3.7~7.5	N/a	0.7~15.3(MPa)
Ligament	13~46	N/a	0.065~0.541
Tendon	24~112	N/a	0.143~2.31

표 4. 생분해성 고분자의 기계적 특성

	Tensile strength (MPa)	Young's modulus (GPa)	Elongation at break (%)
PGA	>68.9	>6.9	15~20
DL-PLA	27.6~41.4	1.4~2.8	3~10
L-PLA	55.2~82.7	2.8~4.2	5~10
PLGA	41.4~55.2	1.4~2.8	3~10
PCL	2.7~34.5	0.21~0.34	300~500
PLCL	8.5~40	0.4~1.3	400~1250

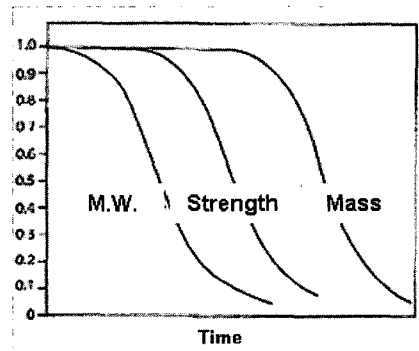


그림 3. Degradation properties of biodegradable synthetic polymer.

PLLA나 PLGA 스캐폴드 제작시 TCP와 같은 바이오세라믹을 첨가하거나 BMP와 같은 단백질을 첨가하여 보다 신속하게 뼈의 재생을 유도시키려는 연구가 많이 보고되고 있다.

3. 다공성 스캐폴드의 제조 기술 동향

3.1 Fiber Mesh

PGA 섬유로 가공된 메쉬 형태가 대표적인 조직공학용 스캐폴드로서, 표면적이 넓기 때문에 세포 접착이 유리하고, 물질 침투성이 우수하여 세포의 생존이나 생장에 필요한 영양분의 공급에 유리하다. 하지만, 이들 섬유는 각각 분리되어 있기 때문에 생체 이식시 구조적인 안정성이 결여된다는 문제점을 가지고 있다.

3.2 Fiber Bonding(FB)

위에서 언급한 메쉬형 스캐폴드의 구조적인 안정성을 높이기 위하여 FB 기술이 1993년 Mikos 그룹에 의해 개발되었다.⁸ PGA 메쉬를 원하는 스캐폴드 형태로 배치하고 메틸렌클로라이드에 용해시킨 PLA 용액속에 담근 후 용매를 증발 건조시킨 후 PLA/PGA 복합체를 용융온도 이상까지 가열 한 뒤 냉각하고, 잔존하는 PLA를 제거하면 형태의 변화 없이 PGA섬유가 교차되는 부분에서 접합이 일어난다. 이와 같은 FB법을 응용할 시는 용매의 선택, 두 고분자간의 비혼합성, 용융온도 등을 고려하여야 할 것이다. 최근에 전분과 PCL을 사용하여 FB법으로 스캐폴드(그림 4)를 제조하여 뼈 조직 재생을 위한 연구가 수행되기도 하였다.⁹

FB법의 응용으로 혈관이나 소장과 같은 관상 조직의 재생을 위한 튜브형태의 스캐폴드의 제작도 가능하다. 회전하는 실린더형 테플론에 PGA 메쉬를 부착시키고 PLA 혹은 PLGA 용액을 스프레이 케스

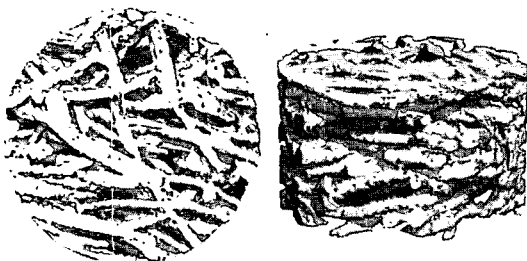


그림 4. μ CT images of PCL/starch fiber bonding.

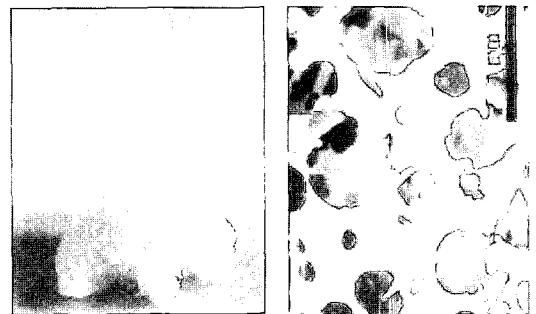
팅에 의해 코팅함으로써 보강과 동시에 형태를 유지시킬 수 있다.¹⁰

3.3 Solvent Casting/Particulate Leaching(SC/PL)

이 방법은 클로로포름과 같은 용매에 PLA나 PLGA를 용해시킨 후, 공극 유도 물질(porogen)로서 원하는 공극 크기의 염이나 유기당의 일정량을 고분자 용액에 첨가한 후 잘 혼합하여 일정한 형태로 가공한 후 캐스팅이나 동결건조로 유기 용매를 완전히 제거한다. 결국 porogen을 물이나 적당한 용매로 용해시키면 원하는 크기의 공극을 가지는 스캐폴드가 완성 된다. PLA를 SC-PL법에 의해 제조하였을 때 공극률이 93%, 공극의 중간크기가 500 마이크론의 스캐폴드가 형성되었다.¹¹ 이 방법은 FB법에 비해 공극률, 공극의 크기, 결정 구조의 조절이 쉽기 때문에 초기에 많은 연구가 있었지만 interconnectivity가 떨어지고 스캐폴드의 두께가 3 mm 이상일 때 표면에 막힘 현상이 일어난다는 단점이 있기 때문에 최근에 interconnectivity를 증가시키고 표면의 막힘을 개선시키는 방법에 관한 연구가 진행 중이다.

3.4 Hydrocarbon Templating(HT)

HT법은 SC/PL법과 달리 고분자를 클로로포름과 같은 유기용매에 녹이고 파라핀과 같은 탄화수소 porogen과 혼합하여 주조한 뒤, 헥산과 같은 탄화수소계 유기용매를 사용하여 클로로포름과 porogen을 추출하면서 고분자를 응집시킴으로서 다공성 스캐폴드를 제조할 수 있다.¹² HT법은 SC/PL법에 비해 interconnectivity의 개선과 스캐폴드의 두께의 제약은 해결 가능하다. 그림 5는 HT법으로 사람의 코의 형태로 성형된 PLGA (75:25) 다공성 스캐폴드를 나타내고 있다. 그림에서 보는 바와 같이 우수한 interconnectivity를 확인할 수 있다.



Human nose-like scaffold Pore morphology

그림 5. PLGA scaffold fabricated by hydrocarbon templating.

3.5 Membrane Lamination(ML)

ML법은 미리 3차원적인 형태의 등고선 평면도를 작성하고, 거기에 맞게 SC/PL법에 의해 각각의 PLA 혹은 PLGA 다공성 막을 가공하고, 합판처럼 막과 막을 겹쳐서 배열하고, 인접하는 막과 막 사이를 클로로포름으로 코팅한 뒤 접착시킨다.¹³ 이렇게 제조된 스캐폴드의 공극은 인접하는 막의 분리 없이 연결된 상태로 유지된다.

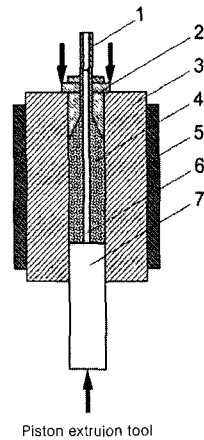
3.6 Melt Molding(MM)

MM법은 생분해성 고분자, 예를 들면 PLGA, 분말을 젤라틴 microsphere와 혼합하여 테플론 주형에서 유리전이온도까지 가열 성형한 후 젤라틴을 제거하면 다공성 스캐폴드가 제작된다.¹⁴ 이 방법은 가열 온도를 높이면 PLA나 PGA와 생분해성 고분자에도 사용 가능하고, porogen의 양과 크기를 조절함에 따라 공극 특성을 조절할 수 있고, 주형의 구조에 따라 다양한 형태의 스캐폴드의 제작이 가능하다. 그리고 이 방법에서는 유기 용매를 사용하지 않는다는 장점이 있다.

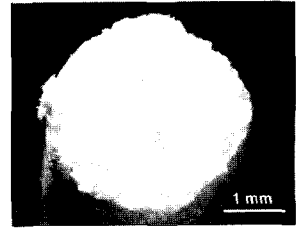
최근에는 MM법과 SC/PL법을 복합한 형태로 스캐폴드를 제작하기도 한다. 예를 들면 SC법에 의해 제조한 건조된 PLGA/salt 복합체를 5 mm 이하의 크기로 분쇄하고 원하는 형태의 주형에서 압축하여 MM법으로 스캐폴드를 제작할 수 있다.¹⁵ 이 방법에 의하면 SC/PL보다 더 두꺼운 스캐폴드의 제작이 가능하다.

3.7 Extrusion

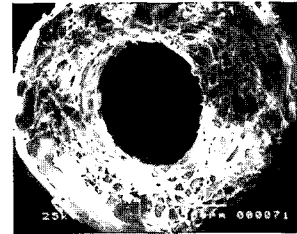
피스톤과 실린더로 구성된 램 압출(ram extrusion), 정수압 압출(hydrostatic extrusion), 고상 압출(solid-state-extrusion) 등 다양한 압출 성형 방법이 알려져 있다. 압출 성형은 고분자 사슬의 배향성을 증가시키고, 고강도, 고압축 재료를 생산하는 방법으로 널리 사용되고 있다. 최근에는 SC/PL법과 혼합하여 MM-SC/PL법과 유사하게 SC법으로 준비된 고분자/염 복합체를 분쇄하여 램 압출과 유사한 방식으로 튜브형 스캐폴드의 제조가 가능하여 말초 신경 재생용 도관으로 응용한 예가 보고되었다(그림 6).¹⁵ 또 PLCL과 NaCl이 유기용매에 분산된 젤 상태로 피스톤 압출 방식에 의해 튜브 형태로 제작이 가능하고 혈관재생용 스캐폴드로 응용이 보고 되었다.¹⁶ 압출성형에 의한 스캐폴드는 porosen의 양과 크기에 따라 공극 특성이 조절 가능하고, 대부분 열린 공극을 유지하지만, 실린더와 접촉하는 튜브의 표면에는 마찰력에 의해 막힘 현상이 생기는 경우도 있다.



Piston extrusion tool



Optical micrograph of a conduit PLGA scaffold



SEM image of a conduit PLGA scaffold

그림 6. Tubular porous PLGA scaffold fabricated by extrusion-SC/PL combine.

3.8 Freezing-Drying(FD)

FD법으로 제조된 스캐폴드는 낮은 고분자 밀도를 가지는 특징이 있다. 고분자를 먼저 아세트산이나 벤젠 같은 용매에 용해시키고 동결 건조한다. 생성되는 공극의 형태는 사용되는 용매나 고분자에 따라 그림과 같이 나뭇잎이나 모세관 같은 형태를 취한다. 위에서 언급한 바와 같이 생성된 스캐폴드는 고분자 밀도가 낮아서 압출이나 연마에 의해 압축함으로써 다양한 밀도의 고분자 스캐폴드의 제작이 가능하다. 한편 고분자 용액과 비용매가 혼합된 유화용액을 액체 질소에 급속 냉동시켜 동결 건조하는 유화동결건조법(emulsion freeze-drying method: EFD)도 개발되었다.¹⁷ EFD법에 의해 제조된 스캐폴드는 SC/PL법에 의해 제조된 스캐폴드보다 더 작은 공극 크기를 가지고 표면적을 넓힐 수 있고 두께를 1 cm 이상 증가시킬 수 있다.

3.9 Phase Separation(PS)

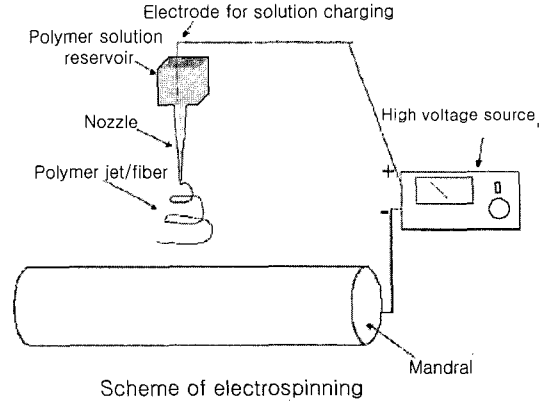
고분자를 페놀, 나프탈렌, 다이옥산과 같은 유기용매에 낮은 온도에서 용해시킨 후, 온도를 더 낮춤으로써 liquid-liquid PS 혹은 solid-liquid PS가 일어난다.^{18,19} 고화된 solvent-rich phase를 승화시켜 제거하면 다공성 고분자 스캐폴드를 얻을 수 있다. 비록 페놀을 사용할 경우에는 생리 활성 단백질의 활성을 저해하는 경우도 있지만, PS법에서 용매의 선택에 따라 저분자 약물에서 고분자 단백질까지 다양한 생리활성 물질을 스캐폴드내에 첨가할 수 있는 장점이 있다.

3.10 Gas-Foaming(GF)

높은 압력하에서 CO₂ 가스를 이용하여 고분자를 팽창시킴으로서 공극을 발생시키는 방법으로 높은 공극율을 유지하고, 유기용매를 사용하지 않고, 높은 온도를 요하지 않는다는 점에서 성장인자와 같은 생리활성물질을 첨가시킬 수 있다는 장점이 있지만, 표면에 막힘현상이 생기고 공극간 상호연결성이 떨어진다. 이러한 스캐폴드 내에 세포를 주입시키고 접착시키는데 매우 불리할 것으로 예상된다. 그런 약점을 보완하기 위하여 Harris는 입자침출법과 병행하여 사용한 예도 있다.²⁰ 한편 한국과학기술원에서는 중탄산암모늄등과 같은 발포성 염을 PLGA 고분자 용액과 혼합하여 성형 건조 후 가열된 수용액 상에서 침출과 동시에 발포시키는 방법으로 스캐폴드를 제작하였다.

3.11 Electrospinning(ES)

고분자 용액을 전기장 하에서 직접 방사하여 섬유상 스캐폴드를 제조하는 압전 방사 방법은 1930년대부터 이미 연구되어 온 것으로, 최근에 조직공학에의 이용이 활발하게 검토되고 있다.^{21,22} 압전방사법은 고분자를 적당한 용매로 용해한 고분자 용액이 채워진 노즐과 기관 사이에 고전압을 가하는 것에 의해 방사하는 방법으로, 방사 메카니즘은 다음과 같은 순서로 이루어진다. 노즐 끝 부분의 액적 표면에 전하가 집중되어 서로 반발하게 되고, 이때 노즐로부터 방출된 액적이 차례로 원추상(taylor cone)으로 된다. 전하의 반발력이 표면장력보다 크게될 때, 용액은 원추의 끝 부분에서 직선적으로 분사된다. 분출된 용액 흐름이 가늘게 되면 다시 전하의 반발력이 증가되고, 용액 흐름의 표면적이 급격히 크게 되는 것에 의해 용액이 휘발되어 기관 상에 나노 섬유가 형성된다(그림 7). 압전방사법은 고분자 용액의 농도, 분자량, 점도, 유전율 등 물성과 온도 등 방사시의 환경조건 및 용매의 종류에 따라 섬유의 직경 및 표면 구조가 다른 나노 섬유가 형성되는 것이 알려져 있다. 방사 시의 용매 조성이나 전극의 형상 및 복수의 노즐에 의해 복수의 고분자를 방사하거나 다종의 다양한 나노 섬유 구조체를 제조하는 것이 가능하다. 이 ES법은 공극률 및 interconnectivity면에서는 우수한 스캐폴드의 제조가 가능하지만, 공극의 크기가 10 마이크로 이하로 제한되어 있어서 3차원적인 세포배양에는 한계가 있을 수 있다는 단점을 가지고 있다. 압전방사법으로 제조된 생분해성 고분자로는 합성 고분자인 PLA, PGA, PCL 및 이들 공중합체가 주류를 이루지



PGA scaffold fabricated by electrospinning

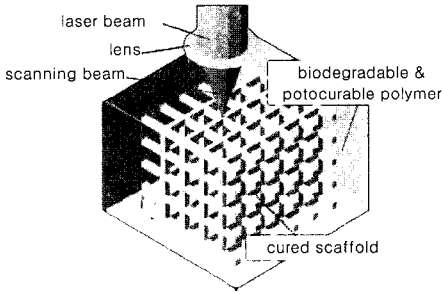
그림 7. Fabrication of fibril scaffold by electrospinning.

만, 최근에는 천연 고분자인 콜라겐, 엘라스틴, 피브로인 등에 대해서도 보고 되고 있다.

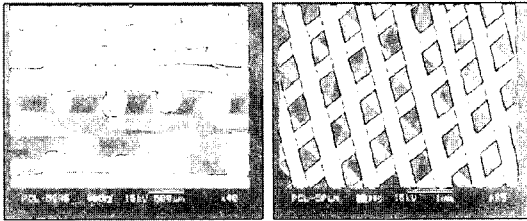
3.12 Rapid Prototyping(RP)

위에서 언급한 전통적인 스캐폴드 제조법은 공극의 크기 및 구조, interconnectivity 등 다양한 공극 특성을 엄밀하게 제어하는 데에는 한계가 있다. 그래서 computer-aided design(CAD)/computer-aided manufacturing(CAM)을 이용하는 방법으로 solid freeform fabrication(SFF)법으로도 불리는 RP법의 연구가 최근에 활발히 진행되고 있다. RP법으로 스캐폴드를 제조하는 방법으로는 3D printing, stereolithography(그림 8), selective laser sintering(SLS), droplet deposition(그림 8) 등 다양한 기술을 이용하고 있다.²³⁻²⁵ RP법의 가장 큰 장점은 컴퓨터 모델로부터 복잡한 구조물을 빠르고 정확하게 생산할 수 있다는 것이다. 초기에는 비분해성 금속 재료나 세라믹을 이용한 연구가 대부분이었지만, 최근에는 생분해성 고분자 등 다양한 재료에 대해 시도를 하고 있다. 하지만 여전히 전체적인 해상도의 한계, 사용되는 재료의 물리적, 예를 들면 열안정성 및 형태적 한계성이라는 단점을 가지고 있다. RP법이 더욱

발전하기 위해서는 새로운 재료에 관한 연구뿐만 아니라, 대상으로 하는 조직의 구조적 및 생리학적인 정



Graphical illustration of fabricating a scaffold via two-photon microstereolithography



PLC scaffold by Stratasys's fused deposition modeling (FDM)

그림 8. Scaffold fabrication by rapid prototyping.

표 5. 생분해성 다공성 스캐폴드 가공의 특성

Process	Morphology	Advantage	Disadvantage
Fiber mesh	Fiber	<ul style="list-style-type: none"> • Easy process • High porosity 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack structural stability
Fiber bonding	Fiber	<ul style="list-style-type: none"> • High porosity • High interconnectivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited application to other polymers • Lack required mechanical strength for the load-bearing tissue
Solvent casting/ particulate leaching	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • High porosity • Independent control of porosity and pore size • Controlled crystallinity 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited thickness (up to 3 mm) • Solvent residue • Lack required mechanical strength for the load-bearing tissue
Membrane lamination	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • Custom-made 3-D matrix 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack required mechanical strength for the load-bearing • Solvent residue
Melt molding	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • Unlimited macro-size and shape • Independent control of porosity and pore size 	<ul style="list-style-type: none"> • High temperature required for non-amorphous polymer
Gas-foaming	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • Organic solvent free 	<ul style="list-style-type: none"> • Surface skin layer • Closed pores inside the scaffold
Phase separation	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery of bioactive molecules 	<ul style="list-style-type: none"> • Uncontrollable scaffold morphology • Surface skin layer
Hydrocarbon templating	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • No thickness limitation 	
Freezing-drying	Sponge	<ul style="list-style-type: none"> • Controlled pore structure • High porosity 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficient mechanical strength • Solvent residue
Electrospinning	Fiber	<ul style="list-style-type: none"> • High porosity • High interconnectivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited pore size • Limited cell ingrowth
Rapid prototyping	Sponge, Fiber	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducibility • Controlled pore structure Porosity • Custom-made 3-D matrix 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited resolution • Limited material

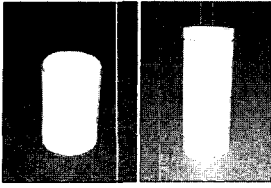
보가 충분히 제공되어야 할 것이다.

생분해성 합성 고분자로부터 스캐폴드를 제조하는 방법은 다양하다. 앞에서 언급된 바와 같이 다공성 스캐폴드내에서 조직 재생을 원활하게 유도하기 위해서는 스캐폴드의 공극 특성, 구조적인 안정성, 기계적인 강도, 유연성 등을 비롯한 스캐폴드의 일반적인 특성을 만족시켜야 한다. 아울러 조직공학용 스캐폴드에 요구되는 조건은 조직이나 장기에 따라 매우 복잡하고 특정적이기 때문에 대상으로 하는 조직이나 장기의 구조적 및 생리학적 특성을 잘 이해하고, 고분자 재료의 물성을 잘 이용한 가공 방법을 선택하여야 할 것이다. 표 5에 가공 기술에 따른 다공성 스캐폴드가 가지는 장, 단점을 요약하였다.

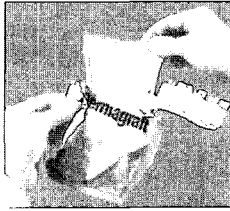
4. 생분해성 다공성 스캐폴드의 산업화 동향

다양한 제조방법에 비해 현재 상업적으로 시판되고 있는 스캐폴드는 그리 많지가 않다. 국내에서는 몇 개의 벤처기업에서 스캐폴드 개발을 진행하고 있지만 현재 리젠바이오텍에서 이노폴이라는 상품이 시판되

A. 이노폴 (InnoPol®-D)



B. Dermagraft®



C. Osteoblast growing PGA fiber



D. Epi-Guide®

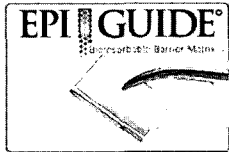


그림 9. Biodegradable porous scaffold available commercially.

고 있다. 이노폴은 한국과학기술원에서 발포성염을 사용한 GF법에 의해 가공된 다공성 PLGA 스폰지 스캐폴드로 현재 왜소음경 확대용 제품으로 상품화를 하였다(그림 9(A)). 국외적으로는 조직공학용 재료로서는 최초로 미국 식약청으로부터 승인을 얻은 Advanced Tissue Science(ATS)가 개발한 PLGA 다공성 시트인 Dermagraft가 잘 알려져 있고 피부재생용 스캐폴드로 활용되고 있다(그림 9(B)). 한편 미국 Albany사가 MIT연구진에 의해 제조된 PGA 부직포 메쉬를 조직공학용 스캐폴드로 상품화하였고, 세포 친화성이 떨어지고 분해속도 조절이 어려우며 너무 고가인 부담이 있지만 현재까지 조직공학자들이 가장 많이 응용하는 것으로 알려져 있다(그림 9(C)). 하지만 사람에게 적용은 되지 않고 있는 실정이다. 미국 Kensey Nash사가 PLA 스캐폴드를 제품화하였으나 미개질 상태로 기능성이 취약하여서 현재 조직공학용 재료가 아닌 Guided Bone Regeneration(GBR)의 개념으로 치주 복원을 위한 막으로 Epi-Guide®라는 상품으로 판매 중이다(그림 9(D)). 한편 콜라겐, 키토산, 히알론산 등과 같은 천연고분자를 이용한 다양한 조직공학용 다공성 스캐폴드도 상업적으로 시판되고 있다.

5. 결론

이상, 본 총설에서는 조직공학적 응용을 위한 생분해성 합성 고분자의 다공성 스캐폴드의 재료로서 일반적인 조건과 제조 기술의 동향과 그 특성을 논술하

였다. 다공성 스캐폴드에 조직의 실질세포(parenchymal cell)를 주입하여 인공 생체조직을 형성하는 연구는 국내외에서 부분적인 성공 사례가 보고 되어 왔다. 현재까지 스캐폴드에 관한 많은 연구들이 이러한 실질세포에 초점을 맞춘 보고들이 대부분이다. 하지만 최근에는 줄기세포(stem cell)의 연구가 활발히 진행되고 있고, 세포치료제로서 좋은 연구 결과 사례가 계속적으로 보고되고 있다. 머지않아 조직공학의 세포원(cell source)으로서도 줄기세포가 중심적인 위치를 차지하리라 본다. 그러므로 조직공학자들은 줄기세포 연구로부터 획득한 정보를 스캐폴드의 설계 및 제조에 적극적으로 활용하여 할 것이다. 단순한 예로, 줄기세포의 크기 및 접착 능력은 실질세포에 비하면 아주 작거나 약할 수 있다. 이러한 특성을 다공성 스캐폴드의 제조에 어떻게 반영시킬 것인가?

본 총설에서는 논하지는 않았지만, 조직공학용 다공성 스캐폴드는 조직을 지지하거나 세포를 운반하는 담체(carrier)와 같은 단순한 삼차원적인 구조물이 아니라 세포의 고유한 분화 기능을 유지시키고 조직을 재생할 수 있는 가이드가 되어야 한다. 예를 들면, 생체내 조직에서 ECM이 하는 역할처럼 세포의 접착을 제어하는 기능뿐만 아니라 생리활성물질을 적시 적소에 방출할 수 있는 기능과, 외부의 환경에 응답하여 세포의 기능을 조절할 수 있게 하는 것처럼, 기계적인 자극에 능동적으로 대처할 수 있는 기능을 가진 스캐폴드의 소재 및 제조 방법의 개발이 절실히 요구된다.

참고문헌

1. R. Langer *et al.*, *Science*, **14**, 920 (1993).
2. F. G. Giancotti *et al.*, *Science*, **285**, 1028 (1999).
3. B. D. Ratner *et al.*, *Biomaterials science* 2nd ed., Elsevier, 2004.
4. M. Sakai *et al.*, *일본생체재료학회지*, **22**, 2 (2004).
5. S. Yang *et al.*, *Tissue engineering*, **7**, 679 (2002).
6. G. M. Agrawal *et al.*, *Biomaterials*, **21**, 2443 (2000).
7. K. F. Leong *et al.*, *Biomaterials*, **24**, 2363 (2003).
8. A. G. Mikos *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 183 (1993).
9. M. E. Gomes *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **67A**, 87 (2003).
10. D. J. Mooney *et al.*, *Biomaterials*, **17**, 115 (1996).
11. A. G. Mikos *et al.*, *Polymer*, **35**, 1068 (1994).

12. V. P. Ahastrri *et al.*, *PNAS*, **97**, 1970 (2000).
13. A. G. Mikos *et al.*, US patent, 5,514,378.
14. R. C. Thomson *et al.*, *J. Biomater. Sci.*, **7**, 23 (1995).
15. M. S. Widmer *et al.*, *Biomaterials*, **19**, 1945 (1998).
16. S. I. Jeong *et al.*, *Biomaterials*, **12**, 1405 (2005).
17. K. Whang *et al.*, *Polymer*, **36**, 837 (1995).
18. H. Lo *et al.*, *Tissue Eng.*, **1**, 15 (1995).
19. Y. S. Nam *et al.*, *Biomaterials*, **20**, 1783 (1999).
20. L. D. Harris *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 396 (1998).
21. X. M. Mo *et al.*, *Biomaterials*, **25**, 1883 (1994).
22. E. D. Boland *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **71B**, 144 (2004).
23. S. Yang *et al.*, *Tissue engineering*, **8**, 1 (2002).
24. H. Zhang *et al.*, *Macromol. Biosci.*, **5**, 477 (2005).
25. W. Y. Yeong *et al.*, *Trends Biotech.*, **22**, 643 (2004).