

의료용 실크 고분자

권해용 · 이광길 · 여주홍 · 우순옥 · 한상미

1. 서론

누에고치(그림 1)에서 추출되는 실크 단백질은 세리신과 피브로인으로 구성되어 있으며, 오랫동안 수술용 봉합사, 화상치료 등 민간요법으로 활용되어 온 전통적인 의료용 고분자 소재 중의 하나이다. 또한 실크 소재로 만든 의복은 단순히 입기만 해도 피부 가려움증

이나 다발성 피부질환이 치료되는 효과가 있다고 알려져 있다.¹ 경제적인 측면에서도 자연계에서 생산되는 다른 천연고분자와는 달리 곤충(누에)을 통하여 순수한 단백질을 대량으로 손쉽게 얻을 수 있다는 장점이 있다.

최근에 들어 주로 의복용 섬유 소재로 활용되어 온 실크 고분자의 다양한 생리활성 및 생체적합성이 밝

권해용

1988 서울대학교 잠사학과(학사)
1993 서울대학교 천연섬유학과(석사)
1998 서울대학교 천연섬유학과(박사)
2001~
현재 농업과학기술원 농업생물부 연구사

이광길

1984 동아대학교 잠사학과(학사)
1986 동아대학교 잠사학과(석사)
1996 서울대학교 천연섬유학과(박사)
1986~
현재 농업과학기술원 농업생물부 연구관 (산물응용연구실장)

여주홍

1988 경북대학교 잠사학과(학사)
1991 일본 북정대학 응용화학과(석사)
1994 일본 동경농공대학 물질생물공학과(박사)
1997~
현재 농업과학기술원 농업생물부 연구사

우순옥

1990 서울대학교 천연섬유학과(학사)
2000 서울대학교 천연섬유학과(석사)
2002 서울대학교 농생명공학부 박사과정
1993~
현재 농업과학기술원 농업생물부 연구사

한상미

1993 충남대학교 농생물학과(학사)
1995 충남대학교 농생물학과(석사)
1999 경북대학교 천연섬유학과(박사)
1999~
2002 계명대학교 의과대학 연구교수
2003~
현재 농업과학기술원 농업생물부 연구사

권해용



이광길



여주홍



우순옥



한상미



Silk Polymer for Biomedical Applications

농업과학기술원 잠사양봉소재과(HaeYong Kweon, Kwang-Gill Lee, Joo-Hong Yeo, SoonOk Woo, and Sang-Mi Han, Applied Sericulture and Apiculture Division, National Institute of Agricultural Science and Technology, 150 Sunro, Seodun-dong, Gwonseon-gu, Suwon 441-100, Korea) e-mail: hykweon@rda.go.kr

혀지고 있다. 또한 분말, 막, 다공질체, 젤 등 여러 가지 형태로 성형할 수 있을 뿐 아니라, 단순히 기계적, 물리적 또는 알코올 처리 등 간단한 방법에 의하여 결정성, 용해성 등 구조적, 물리적 특성을 조절할 수 있다. 따라서 실크 고분자의 이러한 특성을 활용한 식·의약품소재, 생체재료소재 등 다양한 형태의 비섬유용 소재 개발이 시도되고 있다.^{2,3}

예를 들어, 실크 단백질은 콜레스테롤 및 혈당 저하, 알코올 대사 촉진, 치매 예방 및 치료 효과, 기억력 증진 효과 등 여러 가지 다양한 생리활성을 나타내는 것으로 보고되고 있으며, 이러한 실크 단백질 분획물의 특성을 이용한 기능성 식품 또는 의약품 소재 개발 가능성이 적극적으로 검토되고 있다.⁴⁻⁶

한편, 오랜 세월 동안 수술용 봉합사 등 인체적용 소재로 활용되어 왔으며, 미국 FDA에서 인정한 생체고분자의 하나인 실크 단백질을 이용한 생체의용소재 개발에 관한 관심이 증대되고 있다. 실크단백질의 의약품 소재 적용을 위해 진행되고 있는 세포적합성, 생체매립시의 발생할 수 있는 생체거부반응 등 면역학적 연구, 봉합사, 인공피부, 인공뼈 등 실크 고분자의 생분해성을 활용한 조직공학용 소재화 연구, 그리고 부

드러운 물성과 구조 특성을 이용한 약물 전달용 소재화 연구 등 일련의 연구 현황을 살펴보고자 한다.

2. 본론

2.1 실크 고분자와 세포

의료용 고분자로 활용하기 위해서는 생체의 기초 구성 조직인 세포친화성이 필수적으로 요구된다. 따라서 생체재료와 세포간의 상호작용에 대한 연구가 최근 활발하게 진행되어, 세포배양과 관련된 여러 가지 특성이 밝혀지고 있다. 특히, 콜라겐, 피브로넥틴 등 세포외기질은 생체내에서 세포가 부착, 성장하는 기질 역할을 하는 것으로 알려져 조직공학용 고분자소재로 거론되고 있다. 이들 세포외기질에는 세포의 부착 성장에 관여하는 특정 아미노산 순서를 포함하고 있는 것으로 알려졌다.⁷ 이런 아미노산 순서는 합성고분자 또는 포유동물 이외의 자연계에 존재하는 생체친화성 천연고분자의 세포에 대한 친화성을 높이는 중요한 단서를 제공하고 있다. 즉, 세포 인식에 관여하는 펩타이드 순서를 생체재료에 결합시켜 그 기능을 연구하고 있다.⁸

실크 고분자는 곤충에 존재하는 세포외기질의 일종이라고 할 수 있으며, 사람 피부의 천연보습인자와 유사한 아미노산 조성을 가지고 있을 뿐 아니라 민간요법에서는 화상치료제로도 사용되었다는 기록이 전해지고 있다. 따라서, 실크 고분자는 사람이 가지고 있는 피부세포 등 여러 가지 조직과 친화성이 높을 것으로 기대된다. 최근에 실크 고분자를 세포 배양을 위한 기질로 사용하여 그 결과를 보고한 여러 연구자들이 보고하고 있다. 표 1에서 보듯이, 피부, 뼈, 간 등 포유

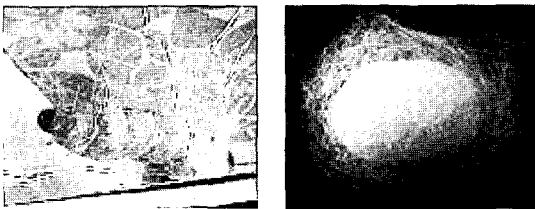


그림 1. 누에가 고치 짓는 모습(좌)과 완성된 누에고치(우).

표 1. 실크 단백질과 세포배양

Materials	Cell	Author
DSF, WSF	human skin fibroblast CCD-986sk	Han <i>et al.</i> ¹³
DSF, WSF	macrophage Raw264.7	Han <i>et al.</i> ¹³
SF, PMMA	수정체 상피세포 B-3	박 등 ¹⁴
DSF, WSF	L-929	Minoura <i>et al.</i> ¹⁵
DSF, DSS	mouse connective tissue fibroblast L-929	Minoura <i>et al.</i> ¹¹
DSF modified with arginyl residue	mouse connective tissue fibroblast L-929	Gotoh <i>et al.</i> ¹⁶
SF decorated with RGD and parathyroid hormone	osteoblast-like cell, Saos-2	Sofia <i>et al.</i> ⁸
SF/polycarbonate-urethane	normal human fibroblast	Chiarini A <i>et al.</i> ¹⁷
SF	normal human oral keratinocytes	Min <i>et al.</i> ¹⁸
DSS	insect cell Sf9	Takahashi <i>et al.</i> ¹⁹
Lactose-SF conjugate	rat primary hepatocyte	Gotoh <i>et al.</i> ²⁰
BMP-2 decorated SF	bone marrow stromal cells	Karageorgiou <i>et al.</i> ²¹
electrospun silk fibroin mats	bone marrow stromal cells	Jin <i>et al.</i> ²²
silk fibroin (SF) nanofiber nonwovens	normal human keratinocytes and fibroblasts	Min <i>et al.</i> ²³
silk fiber matrix	bone marrow stromal cells	Altman <i>et al.</i> ²⁴

동물세포 뿐 아니라 곤충세포에 이르기까지 실크 고분자는 다양한 종류의 세포들과 친화성을 나타내고 있다. 다시 말하면, 실크 단백질은 일반적인 세포에 대한 세포독성이 없어 생체친화성이 높고 안전한 물질임을 확인할 수 있다. 실크 단백질이 코팅된 재료에 사람 피부 섬유아세포 등 동물세포를 배양한 결과 초기 부착율이 증대됨을 보고하고 있다.^{9,10} 뿐만 아니라, 수정체 상피 세포 등 실크 고분자에 부착하여 성장하는 세포는 특별한 형태 변화 없이 잘 자라는 것으로 보고되어 세포와 관련된 생체재료 개발에 실크 고분자의 응용 가능성이 높음을 시사한다.

실크 고분자의 세포부착율은 실크 단백질 표면 전하량, 염기성 아미노산 등 물리적, 구조적 특성과 연관이 있을 것으로 생각된다.¹¹ 세포막 표면이 음이온 sialic acid 이기 때문에 재료 표면의 전하가 음이온인 경우에는 세포의 부착과 성장에 방해를 받으므로¹² 재료 표면에 양이온이 많을수록 잘 부착될 것이라는 예상과는 달리 섬유아세포의 경우 실크 단백질이 염기도 10 부근에서 세포가 잘 부착되는 결과를 보였다.

2.2 실크 단백질과 면역

고분자와 세포간의 관계와 같은 *in vitro*의 경우와 더불어 고분자 소재를 생체내에 매립하였을 경우 나타나는 면역반응은 실크 고분자를 본격적인 의료용 고분자 소재화 가능성을 판정하는 중요한 요소이다. 일반적으로 생체고분자로 사용되는 합성고분자나 천연고분자는 근본적으로 인체에 대한 이물질이므로 어느 정도 염증 또는 감염현상이 나타날 수 있다. 특히 대부분의 포유동물에서 유래하는 단백질은 포유동물의 방어기작상 외부물질로 인식되어 강한 생체거부반응이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 이미 언급하였듯이 여러 세기동안 다양한 인종의 사람들에게 생체 실험을 하여 온 실크단백질은 경험적으로는 유효한 생체재료로 인정된다. 최근에는 여러 연구자들에 의하여 실크고분자의 우수한 생체적합성이 *in vivo*, *in vitro* 실험을 통하여 증명되고 있다.

실크단백질의 면역관련 연구에 의하면, 실크 봉합사를 사용할 때 염증반응이 나타난다는 일부 보고는 세리신을 포함하고 있는 생사를 사용했기 때문이며, 세리신을 제거한 정련 봉합사의 경우 생체거부반응이 미미하다.^{8,25} 박 등은¹⁴ 집토끼 복부 피하에 2개월간 이식한 후 적출한 catgut과 섬유상 견사단백질의 조직병리 검사를 보고하였다. Catgut의 주위에는 다량의 백혈구와 결합조직이 발견되어 상당한 수준의 면역거부반응이 일어난 반면 견사단백질 주위에서는 결합조

직은 관찰되지 않고 백혈구의 숫자도 catgut에 비하여 월등히 적은 수가 관찰되었다. 따라서 견사단백질이 생분해성 봉합사인 catgut 보다 생체적합성이 우수하다고 보고하였다. 생쥐(mouse) 복강에 매립한 PMMA와 견사단백질 복합체를 매립한 후 3일, 2주 지난 뒤 적출한 PMMA 표면에는 섬유화세포, 거대세포 등이 월등히 많이 관찰되며 세포돌기가 잘 발달되어 방사상으로 표면에 강하게 유착되어 있었으나, 실크 고분자 복합체는 PMMA에 비하여 염증관련 세포수가 적게 관찰되어 생체내 면역거부반응이 적게 일어나는 것으로 판명되었다. 뿐만 아니라 단순히 폴리에스터 봉합사를 피브로인으로 코팅만 하여도 심각한 혈전형성은 억제된다고 한다.²⁶ *in vivo*, *in vitro*에서의 염증반응을 연구한 Mciel *et al*'의 보고에 의하면 실크는 대표적인 포유동물성 세포외물질인 콜라겐이나 세포배양용 플라스틱보다 우수한 생체적합성을 나타내었다.²⁷

염증관련 세포주 또는 human mesenchymal stem cell(MSC) 등 세포수준에서도 실크단백질은 polystyrene이나 PHEMA 등 합성고분자 보다 우수한 생체적합성을 보였다.^{13,27}

2.3 생분해성

미국 약전의 규정에 의하면, 흡수성 물질이란 생체내에서 60일 이내에 인장강도의 대부분을 상실하는 물질로 규정하고 있다. 이 정의에 따르면, 실크 고분자 특히, 실크 봉합사는 비분해성 물질로 간주 된다. 그러나 실크 고분자가 생체내에서 완전하게 분해되지 않는 것은 아니다. 실크는 단백질이므로 단백질 분해의 메카니즘에 따라 분해되며, 매립된 부위에 따라 생분해되는 속도가 달라진다고 보고되어 있다. 일반적으로 실크 섬유는 1년내에 인장강도의 대부분이 소실되며 2년이 경과하면 실크 섬유의 존재를 인지하기 힘들어진다.

쥐의 피하에 심었을 경우에는 6주가 지나면 강도의 55%가 소실되고²⁸ 10주 후에는 83%가 소실된다는 보고도 있다.²⁹ 쥐 복부 근육층에 implant했을 때는 24주가 되면 매립했던 실크 고분자를 관찰할 수 없을 뿐 아니라 면역반응도 관찰할 수 없었다고 보고하였다.³⁰ 토끼 눈의 각막 근육에 implant하면, 42일이 지나면 실크 봉합사의 숫자나 직경이 줄어드는 것을 관찰할 수 있고 90일이 되면 완전히 흡수된다고 보고하였다.³¹ 토끼의 복강근육의 경우에는 4주만에 봉합사가 분해되고 남은 잔사를 관찰할 수 있고 12주에 강도의 80%가 감소하였다.³²

필름상으로 된 견피브로인/키토산 브랜드 필름을 토끼의 복강벽에 삽입한 후 한달이 지난 후에는 육안으로 재료가 관찰되지 않아 생분해된 것으로 관찰되며 수술부위의 유착방지제 역할을 수행할 수 있었다.

효소에 의한 견단백질 생분해성 시험(*in vitro*)은 여러 연구자들에 의하여 수행되었다. α -chymotrypsin, collagenase IA, protease XIV, actinase 등 실험에서는 실크 섬유는 단백질 분해효소 혼합액이나 키모트립신에 의하여 생분해되는 것이 관찰되나³³⁻³⁵ 실크 필름의 경우에는 생분해능이 떨어지는 것으로 보고되었다. 실크 스폰지는 protease XIV 용액에 의하여 15일만에 70%가 분해되는 것으로 나타나 다공성 실크 피브로인 스폰지는 생분해성이 있는 것으로 보고하였다.³⁶ 실크 섬유와 필름 등 실크 고분자에 대한 단백질 분해효소에 의한 분해속도의 차이는 피브로인의 용해과정과 성형과정에서 분자배열이나 결정구조 등이 달라지기 때문이다.

이상의 연구 결과에서 보듯이, 실크 고분자는 성형된 형태와 매립되는 부위에 따라서 차이를 보이기는 하지만 생분해된다는 것을 알 수 있다. 결론적으로, 생체적합성이 높고 생분해성을 조절할 수 있는 실크 고분자는 여러 가지 형태의 의료용 또는 조직공학용 소재로서 개발할 여지가 높음을 알 수 있다.

2.4 의료용 소재 적용

2.4.1 봉합사

국내에서 사용되는 나일론, 셀룰로오즈 등 여러 가지 외과용 봉합사 중에서 실크 봉합사는 강도가 우수하고 생체적합성이 높아 면역반응이 거의 일어나지 않으나 수술시 혈액이 봉합사로 스며들어 수술후 봉합사와 주변조직간의 식별이 곤란하여 수술후 봉합사의 제거가 용이하지 않은 단점이 있다. 이런 문제를 해결하기 위하여 개발된 기존의 착색봉합사는 열대지역에서 생산되는 logwood를 수입하여 염색한 것이다. 그러나 logwood는 고가이므로 국내에서 제조할 수 있는 탄닌계 천연염료로 염색한 착색봉합사(그림 2)를 개발하였다(대한민국특허 10-0303027).³⁷ 오배자추출물, 상수리나무잎 추출물 등 탄닌계 천연염료로 염색한 착

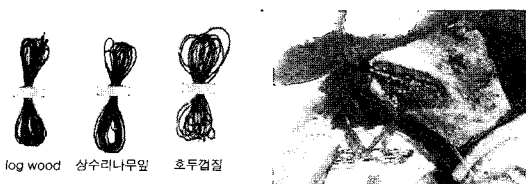


그림 2. 착색 봉합사(좌)와 시술장면(우).

색봉합사는 색소가 용출되지 않아 피부에 이염이 안될 뿐 아니라 기존의 흰색 봉합사에 비하여 외과 수술시 식별 우수성이 뛰어나다.

2.4.2 인공피부

인공피부용 소재로는 현재 콜라겐, 실리콘막, PLA-PGA 공중합체, 키토산, 돼지피부 등이 이용되고 있다. 오래전부터 화상치료를 위하여 누에고치를 태워서 사용했다는 기록이 동의보감 등에 기록되어 전해지고 있으며, 실크단백질은 생체 매립시 염증반응이 거의 일어나지 않을 정도로 생체친화성이 우수하고 수증기 및 산소 투과성, 그리고 습윤상태에서의 기계적 성질 등이 우수하므로 인공피부재료에의 적용 가능성이 높다.

실크 고분자를 인공피부용 소재로 활용하기 위하여 필름, 스폰지 등 여러 가지 형태는 검토되고 있다. 건조상태에서는 깨어지기 쉬운 실크 고분자 필름은 창상의 침출수를 흡수하면서 유연해진다. 부드러운 실크 고분자 필름은 동물(쥐)의 움직임에 따라 잘 변형되어 동물이 활동하는데 지장이 없으며, 일부는 용해되어 창상면의 미세한 굴곡을 피복하여 밀착되는 효과가 있다. 실크 피브로인 필름은 일반적인 hydrocolloid dressing인 Duro Active보다 우수한 창상회복력을 보이고, healing time도 7일로서 대조보다 우수하였으며 화상, 궤양 등에 사용되는 동결건조한 돼지피부 Alloask D와 비슷한 창상회복 효과를 나타내었다. 실험 부위의 조직학적 분석에서도 Duro Active보다 콜라겐의 함성이 많고 염증반응이 적었다.³⁸ 화상(2~3도)으로 인한 상처와 상처부위의 세균감염을 예방하고 치료하기 위하여 사용하는 항생제 silver sulfadiazine을 바른 거즈와 실크/키토산 브랜드 필름의 상처회복효과를 비교한 결과 실크 브랜드 필름을 사용한 경우 빠른 상처치료 효과를 나타내었다. 실크 필름의 우수한 산소투과성 등이 상처회복에 영향을 미쳤을 것으로 생각되며 Yeo et al의³⁹ 보고와 같이 생체내 콜라겐 분비 촉진 효과와 연관이 있을 것으로 추정된다.

실크 필름 외에 부드러운 태와 촉감을 가진 실크 스폰지(일본 가네보사, JP 08-041097),⁴⁰ 전기방사한 실크 부직포, 실용형질을 높이기 위한 키토산, 알긴산 등 다른 고분자와의 브랜드 등 여러 가지 형태의 실크 소재를 이용한 창상피복용 인공피부 적용에 대한 연구가 진행되고 있다.^{18,39,41} 실크 단백질이 사용되면 half healing time(6~7일)이 짧아 빠른 창상 치유효과가 인정된다. 이러한 빠른 창상치유와 재생피화는 실크소재의 물리적 기계적 특성 이외에 창상면에 적용된 실크에 의한 세포외물질 콜라겐의 분비 촉진 효과(표 2)

표 2. 12일 후 상처부위의 콜라겐 함량³⁹

창상피복제	콜라겐함량(%)
대조(무처리)	2.42±0.32
Chitosan	23.87±7.04
Fibroin	46.05±4.53
PVA+Chitosan	30.54±3.25
Chitosan+Fibroin	47.49±5.77
Chitosan+Fibroin+PVA	65.22±4.23

와도 관련이 있다.^{39,41}

2.4.3 인공혈관 등 혈액접촉성 소재용

혈액적합성이 우수한 의료용 고분자 재료는 인공혈관 등 다양한 형태로 개발할 여지가 많으므로 여러 가지 형태로 혈액적합성을 높이려는 노력을 하고 있다. 실크 피브로인의 sulfation⁴² 또는 sulfonation,⁴³ S-carboxymethyl keratine, polyurethane, heparin 등과 브렌드를 하는 방법으로⁴⁴⁻⁴⁶ 최고 28일까지 혈액적합성을 향상시킬 수 있다고 한다. 이러한 특성을 활용하여 이미 개발된 직경 6 mm 이상의 대구경 인공혈관 뿐 아니라 소구경 인공혈관이나 미세혈관, 혈액검사용 기구 및 항혈전성소재 등으로 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

2.4.4 근골격계 소재용

뼈는 대부분 무기염류로 이루어져 있으며 이런 무기염류의 주성분은 hydroxyapatite이다. 인공물과 뼈간의 결합이라면 hydroxyapatite와의 결합성에 의하여 좌우된다고 볼 수 있다. 건피브로인을 이용한 인공근육, 인대 등의 소재로 개발하기 위한 조직공학용 소재로서 검토된 바 있다.

인공인대의 경우 사람인대의 기계적 특성을 유지하는 것이 필요하므로 대개 실크섬유의 상태를 원재료로 사용한다. 玉田(1998)는⁴⁷ 개질 견사를 유사체액에 넣어서 견사표면에 apatite가 형성됨을 보고한 바 있으며, Altman *et al.*은²⁴ 견사 매트릭스에 human bone marrow stroma cell을 배양하여 콜라겐 I과 III 그리고 tenascin-C marker를 관찰한 후 견사 매트릭스가 기계적 성질과 생체적합성이 우수할 뿐 아니라 느리게 분해되는 특성이 있으므로 인공인대용 매트릭스로서의 응용 가능성을 시사하였다.

실크 피브로인의 osteogenesis supporting materials로서의 능력은 alkaline phosphate activity와 calcium deposition으로 확인된다. 또한 실크 단백질의 제조방법 뿐 아니라 osteoblast-like cell, SaOs 또는 stem cell을 이용한 조직공학용 스케폴더로서의 응용 가능성도 검토되었다.^{8,48,49} 그리고 Fini *et al.*은⁵⁰

뼈 조직공학용 주입형 소재로서 활용 가능성도 검토하였다.

연골은 한번 손상되면 회복이 어려우므로 마땅한 치료법이 없는 실정이었으나, 최근에 들어 발전하고 있는 조직공학이 연골재생의 가능성을 제시하고 있으므로 연골조직공학용 소재로서도 실크단백질도 검토되고 있다.⁵¹ mesenchymal stem cell이 뼈, 연골 및 지방조직으로 분화될 수 있다는 점에 착안하여 실크 스케폴더에 배양한 경우 3주후에는 실제 관절연골조직과 유사한 세포배열과 콜라겐 II의 분포상황을 보여 MSC-based 연골 치료용 소재로 적용 가능성을 보고하였다.

2.4.5 약물전달용 담체

지금까지는 인체 조직과 직접 접촉하는 소재 개발과 관련된 내용을 위주로 살펴보았다. 이제부터는 약물전달용 담체로서의 응용을 중심으로 살펴보려 한다. 앞서 언급한 대로 실크 고분자는 먹거나 마시는 용도로 사용한 경우에도 특별한 이상 반응을 나타내지 않는 것으로 확인되었으며, 오히려 인체에 대한 생리활성을 나타낸다는 보고가 있다. 또한 기계적 인장이나 알코올과 같은 간단한 화학적 처리, 그리고 생체고분자와의 브렌드 등에 의하여 유발되는 구조변이는 실크단백질을 이용한 약물담체소재 개발 가능성을 시사한다.

2.4.5.1 견단백질 젤

저작기능이 약한 노인이나 어린이를 위한 약물전달 담체로 부드러운 젤상의 담체가 활용되고 있다.

실크 피브로인은 농도와 온도의 변화에 따라 젤화 속도가 달라지므로^{52,53} 부드러운 노약자를 위한 ben-fotiamine 등 약물전달용 소재로 부드러운 실크젤의 응용 가능성이 검토되었다.⁵⁴ 또한 생체에 대한 적응성을 높이기 위하여 생체적합성이 우수하고 독성이 없으며 온도와 농도의 변화에 따라 솔-젤 전이가 가역적으로 일어나는 폴록사머의^{55,56} 첨가에 따른 건피브로인의 젤화 거동을 살펴보고 모델약물로서 riboflavin의 약물 방출 거동을 보고하였다.^{3,57} 중성(pH 7) 조건 하에서 폴록사머의 농도와 건피브로인의 농도와 온도가 증가할수록 건피브로인의 젤화 속도는 증가하였으며 최단 젤화 시간은 5분 이내로 줄었다. 폴록사머의 첨가에 따른 실크 피브로인의 젤화는 폴록사머가 건피브로인 주변의 물을 제거함으로써 인하여 촉진되는 것으로 생각되며 이로 인하여 건피브로인의 2차 구조는 random coil 구조에서 β -sheet 구조로 변화되었다. 흥미로운 사실은 건피브로인이 젤화되는 것으로 알려져 있는 등전점(pH 3.8) 부근에서 폴록사머를 첨가할 경우에는 건피브로인 젤화되지 않을 뿐 아니라 실크

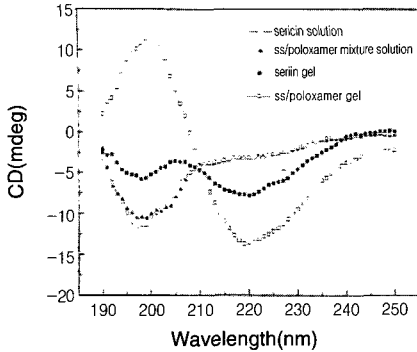


그림 3. 세리신 용액과 젤의 CD 스펙트럼.³

피브로인의 구조가 β -sheet 구조로 변화되었음에도 불구하고 견피브로인/폴록사머 복합체는 온도 변화에 따라 가역적으로 솔-젤 전이가 일어났으며 이는 폴록사머와 실크 피브로인간의 소수성 상호작용에 기인한 것이다.

실크 고분자의 다른 주요 성분인 실크 세리신은 피브로인보다 분자량과 결정성이 낮고 더 친수성인 성질이 가지고 있다. 피브로인과는 달리 가역적인 솔-젤 거동을 나타내는 세리신이 폴록사머와의 혼합에 의하여 비가역적인 솔-젤 거동을 나타내었다.⁵⁸ 그림 3에서 보는 바와 같이³ 세리신은 폴록사머와 혼합된 상태에서는 랜덤 구조를 가지고 있었으나 젤화되면서 세리신 자체보다 더 강력한 β -sheet 구조로 변화되어 비가역적 전이를 보였다.

결론적으로 실크 피브로인과 세리신의 젤화 거동은 농도와 온도 등의 조건으로 조절할 수 있으며 실크 피브로인과 세리신의 젤화 거동의 차이를 활용한 다양한 종류의 약물전달용 소재 개발 가능성을 시사한다. 또한 견단백질 젤에 담지된 약물의 방출속도를 조절할 수 있으므로 견단백질/폴록사머 수화젤은 약물전달용 담체로서 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

2.4.5.2 실크 고분자 나노입자

최근 나노입자는 소수성 약물의 전달용 담체나 화장품, 전기전자제품, 크로마토그래피용 분리체제 등 여러 분야에서 활발하게 연구되고 있으며 정제, 소독, 서방성 방출이 가능하므로 약제학 분야에서 최근 활발하게 연구되고 있다.

항암제나 항진균제 등 일부 유독성 약물의 경우에는 병이 발생한 장기나 조직 이외에 건장한 장기나 조직에 전달된 약물에 의하여 심각한 부작용이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵⁹ 암과 같은 신생조직은 정상 조직에 비하여 상대적으로 혈관내벽의 세포연접이 느

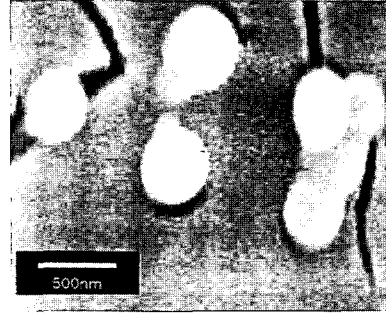


그림 4. 실크 단백질 나노입자.⁶⁰

느한 특성이 있다.

따라서, 약물전달용 소재의 입자크기 조절에 의하여 택적 약물전달 기능이 있는 고분자 나노입자를 이용한 약물전달체에 대한 연구가 최근 활발하게 진행되고 있다.

생체적합성이 우수한 실크 단백질의 경우에도 나노입자를 제조할 경우 생리활성을 가지는 약물전달용 소재로 활용할 가능성이 대두되고 있다. 실크 단백질을 구성하는 피브로인과 세리신은 18종이나 되는 다양한 아미노산을 포함하고 있으며, 친수성 블록과 소수성 블록이 랜덤 또는 블록 코폴리머와 비슷한 형태를 가지고 있다. 따라서, 실크 고분자의 블록 중에서 반응성이 높은 친수성 블록과 PEG를 결합시키면 효소 등 생체 기능성 펩타이드에 대한 안정성이 증대된 실크 고분자 나노입자를 제조할 수 있다.

제조된 실크 단백질 나노입자(그림 4)는 구형의 입자상을 이루고 있으며 광산란 분석 결과 200 nm 정도의 크기 임을 확인할 수 있었다. 또한 레티놀 등과 같은 소수성 유용물질 전달용 약물담체의 가능성도 제시하였다.⁶⁰

2.4.5.3 견단백질 필름

실크 피브로인이나 세리신 필름은 건조 상태에서는 깨어지기 쉬우나 습윤 상태에서는 매우 유연해진다. 또한 견단백질은 인체에 무해한 특성을 지니는 천연고분자일 뿐 아니라 간단한 방법으로 유용물질을 고정화할 수 있는 특성이 있으므로 필름상 실크 고분자의 약물전달용 담체로 응용이 가능할 것이다.

또한 점막점착성 고분자를 이용한 약물전달은 주사제나 경구형 약물전달 제제에 비하여 약물 투여에 따른 인체의 거부감을 없앨 수 있을 뿐만 아니라 약물의 효과가 빠르게 나타날 것으로 기대된다.

점막을 통한 약물 전달에 이용되는 대표적인 고분자는 poly(acrylic acid) (PAA),⁶¹ hydroxyalkyl cel-

lulose,⁶² hyaluronic acid,⁶³ collagen 등이⁶⁴ 있다. 이 중에서 PAA는 우수한 점막점착성이 있음에도 불구하고 유리 전이 온도(T_g)가 높고 물에 잘 녹는 단점이 있어서 약물전달용 담체로서의 활용에 제약을 받고 있다. 따라서 이런 단점을 보완하기 위하여 세리신 존재하에서 아크릴산을 중합하여 제조한 새로운 점막점착성 고분자인 PAA/sericin complex의 용해도와 점착성을 살펴보았다.⁶⁵

PAA/sericin blend와 PAA/sericin complex의 pH 변화에 따른 용해도는 pH 2에서는 PAA와 세리신간에 수소결합에 의하여 매우 낮게 나타났으며 이들간에 용해도 값의 차이는 크지 않았다. 그러나 pH 4.8 이상에서는 PAA의 carboxyl기가 이온화하여 수소결합이 어려워지므로 전체적으로 용해도가 증가하면서 단순 blend와 complex 간의 용해도에 차이가 나타났으며 점착력도 상업화되어 있는 점착성 고분자인 Carbopol 971 NF를 비슷한 값을 보였다.

이상의 결과로 볼 때, 실크 고분자의 개질에 의한 약물전달용 소재 개발 가능성을 생각해 볼 수 있다.

3. 결론

최근에 들어, 여러 세기 동안 의복용 소재 또는 수술훈용 봉합사로 인간 피부에 적응해 온 실크 고분자에 대한 관심이 증대되고 있다. 실크 고분자는 자연계에서 순수한 단백질 소재를 대량으로 손쉽게 얻을 수 있는 거의 유일한 고분자 물질이다. 또한 실크단백질은 인장이나 알코올 처리 등과 같은 간단한 방법으로 구조 변이를 유도할 수 있으며 우수한 기계적 물리적 특성을 가지고 있다.

실크 고분자는 피부세포 등 여러 가지 세포에 대한 세포친화성이 우수할 뿐 아니라 생체매립시에도 염증반응 등 생체거부반응이 미미하다. 그리고 비록 생분해되는 속도는 실크 고분자의 성형된 형태와 매립되는 부위에 따라 다르지만, 실크 고분자의 형태를 조절함으로써 생분해되는 속도를 조절할 수 있을 것으로 기대된다. 실크 고분자의 생체안전성과 면역학적 안전성이 과학적으로 점차 검증됨에 따라 의료용 고분자 소재, 조직공학용 소재, 또는 세포공학용 소재 개발이 가능할 것으로 기대된다.

실크 고분자의 형태적인 특성 뿐 아니라 실크 단백질이 가지는 화학적, 물리적 특성은 실크 고분자를 이용한 약물전달용 담체 소재화 가능성을 보여준다. 실

크 단백질은 철, 아연, 마그네슘, 칼슘 등과 킬레이트를 형성하여 이들 금속류의 체내 흡수를 촉진하는 효과가 있는 것으로 알려져 있으므로⁶⁶ 화장품, 의약품, 식품첨가물 뿐 아니라 최근 연구가 활성화되고 있는 항암제 항생제 등의 약물전달용 담체, 그리고 진단용 조영제 등 다양한 영역에의 응용 가능성이 있다고 생각된다.

결론적으로, 미국 FDA에서 인정한 생체재료 중의 하나인 실크 고분자는 우수한 물리적, 화학적 특성을 가지고 있을 뿐 아니라 염증 반응 등 생체거부반응이 적다. 또한 필름, 스폰지, 젤 등 다양한 형태로 성형할 수 있으며 생분해 속도를 조절할 수 있는 전통적인 생체재료이다. 따라서, 조직공학적인 기법을 이용한 인공장기 개발과 유용물질 전달용 약물전달체 개발이 기대되는 새로운 고분자 소재이다. 그러나 실크 고분자를 본격적인 생체재료화하기 위해서는 여러 분야에서 학제간 공동연구가 활발하게 진행되어야 할 것으로 믿는다.

참고문헌

1. 이용우, 이광길, 여주홍, *입고 먹고 바르고 마시는 실크 건강법*, 중앙생활사, 2003.
2. Y. H. Park, *Kor. J. Seric Sci.*, **40**, 203 (1998).
3. H. Kweon and C. S. Cho, *Int. J. Indust. Entomol.*, **3**, 1 (2001).
4. K. Sugiyama, Y. Kushima, and K. Muramatsu, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 3455 (1984).
5. K. Chen, K. Iura, R. Takano, and K. Hirabayashi, *J. Seric. Sci. Jpn.*, **62**, 56 (1993).
6. D. K. Kim, Y. K. Kang, M. Y. Lee, K. G. Lee, J. H. Yeo, W. B. Lee, Y. S. Kim, and S. S. Kim, *J. Health Sci.*, **51**, 317 (2005).
7. M. D. Pierschbacher and E. Ruoslahti, *Nature*, **309**, 30 (1984).
8. S. Sofia, M. B. McCarthy, G. Gronowicz, and D. L. Kaplan, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**, 139 (2001).
9. Y. G. Zhang, *Biotechnol Adv.* **20**, 91 (2002).
10. K. Tsubouchi, Y. Igarashi, Y. Takasu, and H. Yamada, *Biosci Biotechnol Biochem.*, **69**, 403 (2005).
11. N. Minoura, S. Aiba, Y. Gotoh, M. Tsukada, and Y. Imai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 1215 (1995).
12. A. Macieira-Coelho, L. Berumen, and S. Avrameas, *J. Cell Physiol.*, **83**, 379 (1974).
13. S. M. Han, K. Lee, J. Yeo, H. Kweon, S. Woo, Y. Lee, H. Baek, and K. Park *Kor. J. Seric. Sci.*, **46**, 72 (2004).

14. 박영환, 이용우, 서수원, *견사단백질을 이용한 고분자 및 합성수지 기능성 신소재 개발 농업특정 연구보고서*, 1999.
15. N. Minoura, S. Aiba, M. Higuchi, Y. Gotoh, M. Tsukada, and Y. Imai, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208**, 511 (1995).
16. Y. Gotoh, M. Tsukada, and N. Minoura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**, 351 (1998).
17. A. Chiarini, P. Petrini, S. Bozzini, I. D. Pra, and U. Armato, *Biomaterials*, **24**, 789 (2003).
18. B. M. Min, L. Jeong, Y. S. Nam, J. M. Kim, J. Y. Kim, and W. H. Park, *Int. J. Biol. Macromol.*, **34**, 281 (2004).
19. M. Takahashi, K. Tsujimoto, Y. Kato, H. Yamada, H. Tkagi, and S. Nakamori, *Biotech. Letters*, **27**, 893 (2005).
20. Y. Gotoh and S. Niimi, *KOBUNSHI RONBUNSHU*, **62**, 326 (2005).
21. V. Karageorgiou, L. Meinel, S. Hofmann, A. Malhotra, V. Volloch, and D.L. Kaplan, *J. Biomed. Mater. Res., PART A*, **71A**, 528 (2004).
22. H. J. Jin, J. S. Chen, V. Karageorgiou, G. H. Altman, and D. L. Kaplan, *Biomaterials*, **25**, 1039 (2004).
23. B. M. Min, G. Lee, S. H. Kim, Y. S. Nam, T. S. Lee, and W. H. Park, *Biomaterials*, **25**, 1289 (2004).
24. G. H. Altman, R. L. Horan, H. H. Lu, J. Moreau, I. Martin, J. C. Richmond, and D. L. Kaplan, *Biomaterials*, **23**, 4131 (2002).
25. H. K. Soong and K. R. Kenyon, *Ophthalmology*, **91**, 479 (1984).
26. H. Sakabe, H. Ito, T. Miyamoto, Y. Noishiki, and W. S. Ha, *Sen-I Gakkaishi*, **45**, 487 (1989).
27. L. Meinel S. Hofmann, V. Karageorgiou, C. Kirker-Head, J. McCool, G. Gronowicz, L. Zichner, R. Langer, G. Vunjak-Novakovic, and D.L. Kaplan, *Biomaterials*, **26**, 147 (2005).
28. D. Greenwald, S. Shumway, P. Albear, and L. Gottlieb, *J. Surg. Res.*, **56**, 372 (1994).
29. T. E. Bucknall, L. Teare, and H. Ellis, *Eur. Surg. Res.*, **15**, 59 (1983).
30. K. H. Lam, A. I. Nijenhuis, H. Bartels, A. R. Postema, M. K. Jonkman, A. J. Pennings, and P. Nieuwenhuis, *Appl. Biomater.*, **6**, 191 (1995).
31. T. N. Salthouse, B. F. Matlaga, and M. H. Wykoff, *Am. J. Ophthalmol.*, **84**, 224 (1977).
32. R. W. Prostlthwait, *Ann. Surg.*, **171**, 892 (1970).
33. T. Asakura, M. Demura, T. Date, N. Miyashita, K. Ogawa, and M. P. Williamson, *Biopolymers*, **41**, 193 (1997).
34. N. Minoura, M. Tsukada, and M. Nagura, *Biomaterials*, **11**, 430 (1990).
35. T. Arai, G. Freddi, R. Innocenti, and M. Tsukada, *J. Appl. Polym. Sci.*, **91**, 2383 (2004).
36. M. Li, M. Ogiso, and N. Minoura, *Biomaterials*, **24**, 357 (2003).
37. 서수원, 이용우, 이광길, 주인옥, 전호경, 정인모, 임수호, 대한민국 특허 등록 번호 10-0303027.
38. A. Sugihara, K. Sugiura, H. Morita, T. Nishigawa, K. Tubouchi, R. Tobe, M. Izumiya, T. Horio, N.G. Abraham, and S. Ikehara, *Proceedings Soc. Exper. Bio. Med.*, **225**, 58 (2000).
39. J. H. Yeo, K. G. Lee, H. C. Kim, Y. L. Oh, A. Kim, and S. Y. Kim, *Bio. Pharm. Bull.*, **23**, 1220 (2002).
40. Japan Patent 08-041097.
41. D. Roh, S. Kang, J. Kim, Y. Kwon, H. Kweon, K. Lee, Y. Park, R. Baek, C. Hoe, J. Choe, and J. Lee, *J. Mater. Sci. Mater., in Medicine*, in press.
42. J. Gu, X. Yang, and H. Zhu, *Materials Science and Engineering C*, **20**, 199 (2002).
43. Y. Tamada, *Biomaterials*, **25**, 377 (2004).
44. K. Y. Lee, S. J. Kong, W. H. Park, W. S. Ha, and I. C. Kwon IC, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **9**, 905 (1998).
45. I. C. Um, H. Kweon, C. Hwang, B. Min and Y. H. Park, *Int. J. Indust. Entomol.*, **5**, 163 (2002).
46. Q. Lv, C. B. Cao, and H. S. Zhu, *Polym. Inter.*, **54**, 1076 (2005).
47. 玉田 靖, *蠶絲の光*, **51**, 18 (1998).
48. L. Meinel, V. Karageorgiou, R. Fajardo, B. Snyder, Shinde-Patil, V. Zocjmer, D. Kaplan, R. Langer, and G. Vunjak-Novakovic, *Ann. Biomed. Eng.*, **32**, 112 (2004).
49. H. J. Kim, U. Kim, G. Vunjak-Novakovic, B. Min, and D. L. Kaplan, *Biomaterials*, **26**, 4442 (2005).
50. M. Fini, A. Motta, P. Torricelli, G. Giavaresi, N. Aldini, M. Tschon, R. Giardino, and C. Migliaresi, *Biomaterials*, **26**, 3527 (2005).
51. Y. Wang, U. Kim, D. J. Blasioli, H. Kim, and D. L. Kaplan, *Biomaterials*, **26**, 7082 (2005).
52. K. G. Lee, Y. W. Lee, J. H. Yeo, J. Nam, H. Kweon, and Y. H. Park, *Kor. J. Seric. Sci.*, **41**, 41 (1999).
53. S. Min, T. Nakamura, A. Teramota, and K. Abe, *Sen-I Gakkaishi*, **54**, 85 (1998).
54. T. Hanawa, A. Watanabe, T. Tsuchiya, R.

- Ikoma, M. Hidaka, and M. Sugihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 872 (1995).
55. G. D. Kang, J. H. Nahm, J. S. Park, J. Y. Moon, C. S. Cho, and J. H. Yeo, *Macromol. Rapid Commun.*, **21**, 788 (2000).
56. H. Suha and H. W. Jun, *Int. J. Pharmaceutics*, **129**, 13 (1996).
57. H. M. Redhead, S. S. Davis, and L. Illum, *J. Controlled Release*, **70**, 353 (2001).
58. H. Kweon, J. H. Yeo, K. G. Lee, Y. W. Lee, Y. H. Park, J. H. Nahm, and C. S. Cho, *Macromol. Rapid Commun.*, **21**, 1302 (2000).
59. Colin de Verdiere, C. Dubernet, F. Nemat, M. F. Poupon, F. Puisieux, and P. Couvreur, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **33**, 504 (1994).
60. K. Y. Cho, J. Y. Moon, Y. W. Lee, K. G. Lee, J. H. Yeo, H. Kweon, K. H. Kim, and C. S. Cho, *Int. J. Biol. Macromol.*, **32**, 36 (2003).
61. J. D. Smart, I. W. Kellaway, and H. E. C. Worthington, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 295 (1984).
62. D. Taylan, Y. Capan, O. Guven, S. Kes, and A. A. Hincal, *J. Control Release*, **38**, 11 (1996).
63. K. Takayama, M. Hirata, Y. Machida, T. Masada, T. Sannan, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1993 (1990).
64. D. Jeyanthi, B. Nagarajan, and K. P. Rao, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 60 (1991).
65. J. S. Ahn, H. K. Choi, K. H. Lee, J. H. Nahm, and C. S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.*, **80**, 274 (2001).
66. M. Sasaki, H. Yamada, and N. Kato, *Nutrition Research*, **20**, 1505 (2000).