

생분해성 고분자를 이용한 조직공학용 재료의 개발 현황

신영민 · 신희수

1. 서론

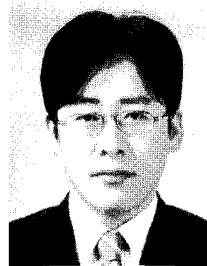
건강한 삶에 대한 욕구와 의료 기술의 발달은 인간의 삶의 질을 향상시켜왔으며 물질적, 정신적인 풍요로움을 가져다 주었지만, 그 이면에는 해결되어야 할 새로운 문제점들을 던져 주었다. 특히 외부 레저 활동의 증가에 따른 사고와 고령화 시대로의 진입으로 인한 조직 및 장기의 손상 및 기능 상실을 효과적으로 치료할 수 있는 치료법에 대한 요구가 절실한 실정이다. 조직공학이란 이러한 요구에 부응하여 기존의 의약품과 의료기술로는 해결될 수 없는 손상된 장기 및 조직을 다양한 공학적인 방법을 기반으로 하여 재생시키는 방법을 통칭하고 있다. 이러한 방법에는 인체 내에 노화로 비활성화된 조직을 외부에서 적절한 조작을 통하여 활성화시키거나, 인공적으로 재건된 조직을 이식하여 정상조직과 융화(integration)시켜 조직 고유의 기계적, 생물학적, 생리학적 특성을 재현시킬 수 있는 종합적인 시도를 포함하고 있다. 화학공학, 재료공학, 의학, 생물학 등의 융합학문으로 시작된 조직공학(Tissue engineering)은 그 태동으로부터 약 20여년의 짧은 역사를 가지고 있음에도 불구하고 최근 많은 연구비가 집중되고 있으며 더불어 다양한 연구배경을 가지고 있는 연구자들이 학제 간 연구를 바탕으로 활발한 연구를 진행하고 있다. 또한 이러한 적극적인 연구의 결과로 제조된 새로운 조직공학 적 제품들에 대한 전임상 및 임상시험이 진행 중이며 가까운 미래에 인류에게 적용되기를 기다리고 있다. 이에 본 총설에서는 이러한 조직공학의 기본적인 접근방법과 특히 생분해성 고분자재료들이 조직공학의 발달에 미치는 영향을 중심으로 하여 조직공학에 사용되는 생분해성 고분자재료들의 최근 연구 동향에 대하여 간단하게 요약하려 한다.

2. 조직공학이란

조직공학이란 무엇인가에 대해 많은 선도 연구자들이 다양한 정의를 내려왔지만, 손상된 장기의 재생을 위해 생명과학 지식과 공학적 지식이 접목되는 기술이라는 부분에서 궁극의 목적은 모두 일맥상통한다고 볼 수 있다.¹ 인체 시스템은 세포를 기반으로 한 매우 복잡한

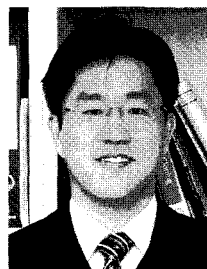
체제로 구성되어 있으며 세포는 단백질(proteins)과 당류(glycosaminoglycan) 및 그 복합체(proteoglycan, glycoproteins)를 구성성분으로 하는 세포외 기질(extracellular matrix)이라고 하는 3차원적인 미세 구조와의 상호작용으로 통하여 생명현상을 유지하고 있다. 세포는 세포외 기질과의 특이적 결합(receptor-ligand binding)을 통하여 3차원적인 공간 안에 정착하고 세포 고유의 형태를 유지하며, 세포 고유의 형질(phenotype)을 발현하게 된다. 또한 주변의 세포들과 유기적인 신호전달을 통하여 성장, 분화, 및 융합 과정을 거쳐 장기 고유의 기능을 할 수 있게 해준다.² 따라서 조직공학은 생물학적인 기능을 하는 세포와 세포의 주변 환경을 조절할 수 있는 공학적인 기술을 이용하여 세포의 기능을 조절하고 궁극적으로 환자의 손상된 조직에 이식하여 원하는 기능을 구현할 수 있는 모든 과정 및 방법을 포함하는 포괄적인 의미로 사용될 수 있으며 이러한 이유로 최근에는 “재생의학”으로 통칭되어지기도 한다.

성공적인 조직재생을 위해서는 고려해야 할 점이 많이 있지만



신영민

2004 한양대학교 생화학(학사)
2006 한양대학교 의생명공학과(석사)
2007~ 한양대학교 응용화학생명공학부
현재 생명공학과 박사과정



신희수

1996 한양대학교 공업화학(학사)
1998 한양대학교 공업화학(석사)
2002 Intern, Desmogen Inc., USA
2002 Research fellow, University Medical Center Nijmegen, The Netherlands
2003 Bioengineering, Rice University, USA (박사)
2006 Post Doc., Georgia Institute of Technology, USA
2006~ 한양대학교 생명공학과 전임강사
현재

Current Status of Tissue Engineering Scaffolds Using Biodegradable Polymers

한양대학교 응용화학생명공학부 생명공학전공 (Young Min Shin and Heungsoo Shin, Department of Bioengineering, Division of Applied Chemical and Bio Engineering, College of Engineering, Hanyang University, 17 heangdang-dong, Seong-dong-gu, Seoul 133-791, Korea) e-mail: hshin@hanyang.ac.kr

크게 3가지의 중요한 성분들을 중심으로 원하는 조직의 물리적, 생물학적, 화학적 특성에 따라 다양한 접근방법들이 시도되고 있다.

첫번째는 조직의 대부분을 구성하고 있는 세포(cells)이다. 본질적으로 피부, 혈관, 신경, 뼈, 그리고 근육 등의 인체 장기는 세포로 구성되어 있으며, 조직공학에서 그 대상으로 하고 있는 장기들은 구성되어 있는 세포의 종류, 구성, 그리고 기능 등이 다르기 때문에, 어떤 세포를 어떻게 사용할 수 있는지 충분히 고려되어야 한다. 단순히 외형의 재생이 아니라 기능의 재생이 무엇보다도 큰 목표이므로 재생되어야 할 조직에 가장 적합한 세포를 사용해야 한다. 예를 들어 혈관을 재생하기 위해서는 혈관의 대부분을 차지하고 있는 평활근 세포(smooth muscle cells)를 중심으로 혈전 형성을 억제할 수 있는 혈관 내피 세포(endothelial cells)가 적용되어야 하는데 신경 세포(nerve cells)나 골아 세포(osteoblasts) 등이 적용된다면 재기능을 수행하는 혈관 재생이 되지 못하고, 원하지 않은 조직이 형성될 것이다. 따라서, 조직에 적합한 세포가 적용되어야 원하는 조직 재생의 결과를 얻을 수 있기 때문에 세포는 조직공학의 큰 요소라고 볼 수 있다. 게다가 최근 줄기 세포(stem cells)의 도입을 통해 조직공학에서 세포의 중요성 및 응용 가능성이 더욱 커진 상태인데, 줄기세포는 완전한 성체 세포로 분화하기 전 단계인 미분화 세포로서, 증식을 거듭하면서 다양한 세포로 분화할 수 있어 조직공학에서 세포 적용의 제한점을 극복할 수 있는 도구로서 논의되고 있다. 골수유래 성체 줄기세포(bone marrow derived adult stem cells)는 이미 뼈 재생이나 심근 재생 등에 적용되어 뼈 세포나 심근 세포로 분화되어 조직 재생을 위한 시도가 진행되고 있다.³

두 번째로 조직공학의 중요한 요소는 지지체(scaffolds)이다. 앞서 언급한 바와 같이 조직은 다양한 세포가 복잡한 조직체를 이룬 시스템이다. 따라서 특정 조직을 재생하는데 있어 이상적인 조직의 형태나 세포 구성 등이 존재하며 지지체는 이러한 세포의 융합된 조직체를 이루는데 일종의 틀 역할을 수행한다. 게다가 손상된 조직은 비정형의 손상 형태를 갖고 있기 때문에 단순히 세포를 주입하는 것만으로 손상 부위를 재생하는 데는 한계가 있다. 예를 들어 화상 환자의 병변은 세포 수준에서 보았을 때 광범위하며 이를 세포만으로 치료하기에는 적용할 수 있는 세포의 수라든지 세포의 병변 내 고정화와 생존, 증식에 있어서 제한 요소가 될 수 있고, 치료 효과도 미미할 것이다. 따라서 효과적인 조직 재생을 위하여 세포들이 안착하여 생존하고, 증식할 수 있는 구조적 지지체가 필수적이다.

마지막으로 조직을 인공적으로 구성하기 위해서는 세포와 지지체를 기반으로 세포의 생리적인 활동을 조절할 수 있는 인체와 유사한 세포주변 환경을 구현하는 것이 필요하다. 인체는 완벽하게 구성된 반응기(bioreactor)이며 이러한 반응기 내에서 호르몬, 효소, 성장인자 등의 화학적, 생물학적인 요소들과 세포의 복합적인 반응을 통하여 세포의 고정화, 증식, 그리고 분화 등 일련의 세포 성장과정의 조절이 이루어진다. 또한 신경조직이나 근육 및 혈관 내 조직 등과 같은 특정 조직의 경우 생물학적, 화학적 물질에 의한 신호뿐만 아니라 전기화학적, 기계적 신호 또한 세포의 성장 및 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 따라서 조직고유의 특성을 수행할 수 있는 인공 조직의 제조를 위해서는 이러한 화학적, 생물학적, 기계적, 전기적인 신호 전달체와 특정 세포간의 반응기전에 대한 충분한 이해를 바탕으로 효과적인 자극 및 신호를 인공적으로 전달해 주어야 한다(그림 1).

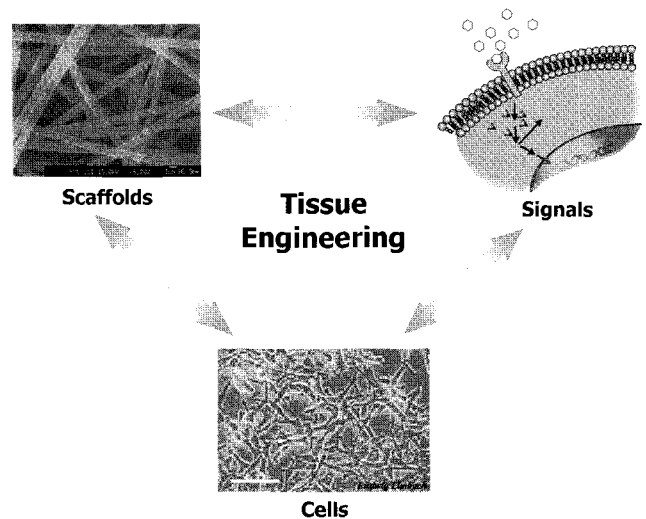


그림 1. 조직공학의 구성 요소.

3. 생분해성 고분자를 이용한 조직공학용 재료의 개발 현황

3.1 생분해성 고분자

이상적인 조직 재생을 위해 지지체는 여러 가지 필수적인 특성들을 만족시켜야하며 그 대표적인 특징들로는 (1) 생분해성 및 비독성, (2) 넓은 표면적을 갖는 상호 연결된 내부 다공성 구조, (3) 구조적 안정성, (4) 세포 흡착 기질의 제공, (5) 낮은 면역 반응성, (6) 혈전 형성 억제, (7) 친수성, (8) 생체 기능성 등을 들 수 있다.⁴

이러한 조직공학용 지지체가 갖추어야 할 특성 중에서 생분해성은 상당히 큰 비중을 차지하고 있으며, 다양한 분해성과 기계적/ 화학적 특성을 갖는 생분해성 고분자가 조직공학용 지지체의 재료로서 주목을 받고 있다. 생분해성 고분자를 이용하여 제작된 지지체와 함께 세포를 병변의 조직 재생을 위해 이식하는 것이 일반적인 조직공학적 접근인데, 만일 비분해성 고분자(non-degradable polymer)를 사용할 경우에는 병변의 완전한 재생 후에 조직에 남아 있는 지지체가 외부 물질(foreign body)로 인식되어 염증반응이 지속적으로 발생할 가능성이 있기 때문에 반드시 제거하는 과정을 동반해야 한다. 또한, 생분해가 일어나지 않으면 새로 형성된 조직이 지지체 안쪽으로 재생(ingrowth) 되기 어려우며, 주변 조직과의 효과적인 융합(integration)이 될 수 없다. 그러나, 이제 갖 재건된 조직에 지지체의 제거를 위한 2차 시술은 재생된 조직에 다시 손상을 가하는 절차라고 볼 수 있기 때문에 세포의 증식 속도와 유사한 분해 속도를 갖는 조직공학용 지지체가 필요한 것이다. 생분해성 고분자는 인체 내에서 가수분해나 분해 효소 등에 의해 분해되는 고분자를 칭하며, 고분자를 얻는 방법에 따라 크게 천연 고분자와 합성 고분자로 나눌 수 있다.

3.1.1 천연 고분자

천연 고분자는 천연 물질, 동물, 인체에서 유래한 고분자로서 매우 우수한 생체 적합성을 갖고 있다. 따라서 천연 고분자로 제작된 지지체는 생체에 이식 후 염증 반응이 적을 뿐만 아니라, 뛰어난 생체 기능성과 생분해성 등을 제공할 수 있어 이상적인 조직공학용 지지체의 재료로 평가받고 있다. 지지체를 제작하는데 사용되는 천연 고분자는 젤라틴(gelatin), 콜라겐(collagen), 피브린(fibrin), 엘라스틴(elastin) 등의 단백질과 알긴산(alginate), 하이알루론산(hyaluronic acid)

표 1. 조직공학용 지지체 개발에 사용되는 생분해성 합성 고분자¹¹

Polymer	Physical Characteristics	Potential Clinical Applications
Poly (ester) Poly (glycolic acid) Poly (lactic acid) Poly (caprolactone)	solid-fiber, tube, sponge, screw, etc	cartilage, bone, muscle, nerve, blood vessel, valves, bladder, drug delivery, liver, cardiac tissue
Poly (anhydride)	solid, cross-linked network	bone, drug delivery
Poly (propylene fumarate)	solid, copolymer hydrogel	bone, cardiovascular

표 2. 생분해성 고분자의 물성¹¹

Polymer	Melting Point (°C)	Glass-Transition Temp (°C)	Modulus (Gpa) ^a	Degradation Time (months) ^b
PGA	225 ~ 230	35 ~ 40	7.0	6 to 12
PLLA	173 ~ 178	60 ~ 65	2.7	>24
PDLLA	Amorphous	55 ~ 60	1.9	12 to 16
PCL	58 ~ 63	(-65) ~ (-60)	0.4	>24
85/15 PLGA	Amorphous	50 ~ 55	2.0	5 to 6
75/25 PLGA	Amorphous	50 ~ 55	2.0	4 to 5
65/35 PLGA	Amorphous	45 ~ 50	2.0	3 to 4
50/50 PLGA	Amorphous	45 ~ 50	2.0	1 to 2

^aTensile or flexural modulus. ^bTime to complete mass loss. Rate also depends on part geometry. PGA-poly (glycolic acid). PLLA-poly (l-lactic acid). PDLLA-poly (dl-lactic acid). PCL-polycaprolactone. PLGA-poly (l-lactic acid-co-glycolic acid).

등의 다당류 계열의 천연 고분자가 많이 사용되고 있다.⁵⁻¹⁰ 그러나 천연 고분자로 제작된 지지체도 몇몇 제한점을 보여주었는데 대표적인 제한점이 기계적 강도이다. 천연 고분자를 이용해 제작한 지지체는 기계적 강도가 매우 낮아, 뼈나 연골 등 높은 하중을 견뎌야 하는 조직에 원하는 기계적 강도를 제공하지 못한다. 이러한 제한적 특성들로 인해 다양한 형태와 특성을 갖는 지지체의 개발이 어려운 단점을 가지고 있다.

3.1.2 합성 고분자

천연 고분자의 제한점을 극복하기 위해서 최근 생분해성 합성 고분자의 도입이 매우 활발하다. 조직공학의 지지체로는 폴리에스터 (poly α -hydroxy ester)의 중합체 또는 공중합체 등의 생분해성 합성 고분자 등이 많이 사용되는데, 이들은 각 단분자의 반복 단위로 구성되어 있어 분자량 등의 고분자 특성을 쉽게 조절 가능하며, 기계적 물성이 우수한 장점이 있다. 또한 생체 내에서 가수 분해되거나 효소에 의해 분해되기 때문에 이상적인 지지체용 고분자로 각광을 받고 있다. 현재 조직공학용 지지체에 적용되고 있는 생분해성 합성 고분자의 종류와 특성, 적용 조직에 대해서는 표 1에서 확인할 수 있다.¹¹

3.1.3 생분해성 고분자의 합성 및 물성

대표적인 생분해성 합성 고분자인 폴리에스터 계열의 고분자는 lactic acid(LA), glycolic acid(GA), ϵ -caprolactone(CL) 등의 단량체를 개환 중합 반응을 통해 합성된다. 이들 간 단량체들은 다양한 구성 및 몰비로 중합되며, 단량체의 구성, 몰비, 분자량에 따라 서로 다른 특성을 보여준다. 예를 들어 PGA는 높은 녹는점과 탄성률을 갖고, 낮은 유리 전이 온도를 보여준다. 이에 반해 PCL은 PGA와는 다른 특성으로 낮은 녹는점과 탄성률을 보여주기 때문에 원하는 조직의 재생에 적합한 특성을 갖는 고분자를 선택할 수 있다. 또, 서로 다른 단분자들로 공중합체를 합성할 수 있는데 대표적인 예가

poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA)와 poly (lactic acid-co- ϵ -caprolactone) (PLCL) 등이다. PLGA는 LA와 GA의 공중합체로 공중합 몰비에 따라 분해속도를 조절할 수 있는 장점이 있어, 조직 재생에 이상적인 지지체의 분해를 조절할 수 있다. 또, 딱딱한 물성을 보여주기 때문에 높은 기계적 강도를 제공할 수도 있다. LA와 CL의 공중합체인 PLCL은 PLGA와는 다른 특성을 보여준다. 분해 속도가 매우 느리며, 높은 연신율을 보여준다. 탄성을 갖는 PLCL의 특성 때문에 PLCL은 지속적인 기계적 자극을 받고 있는 조직, 예를 들어 심장이나 피부, 혈관 조직 재생에 이상적이다.¹² 그 외의 대표적인 생분해성 합성고분자의 물성을 표 2에서 확인할 수 있으며, 적용되는 조직의 특성에 따라 원하는 물성을 갖는 고분자를 선택하거나 합성할 수 있기 때문에 조직공학용 지지체를 개발하는데 있어서 생분해성 합성 고분자의 사용은 경쟁우위를 갖고 있다고 볼 수 있다.

3.2 생분해성 고분자를 이용한 조직공학용 지지체 개발 및 응용

앞서 언급한 바와 같이 생분해성 고분자는 조직공학용 지지체 개발에 적용하는데 있어 탁월한 특성을 갖고 있고, 그 물성을 쉽게 조절할 수 있는 장점이 있기 때문에 다양한 조직을 대상으로 조직공학용 지지체를 개발하는데 적용되어 오고 있다. 지지체용 재료의 선정이 끝났다면 이제 고려할 사항은 지지체의 형태인데 현재 다양한 형태의 지지체가 연구되고 있다. 조직공학용 지지체는 세포가 주입되어 생존해야 하므로 높은 표면적을 갖고 있음과 동시에 물과 영양분의 이동을 원활하게 할 수 있는 특성을 갖는 지지체를 디자인 하는 기술이 개발되고 있으며, 특히 다공성 구조, 나노섬유 구조, 수화젤 형태의 지지체가 많이 적용되고 있다(그림 2).

3.2.1 조직공학용 지지체의 제조방법

3.2.1.1 침염법(Salt Leaching) 또는 동결 건조법(Freeze Drying)을 이용한 제조

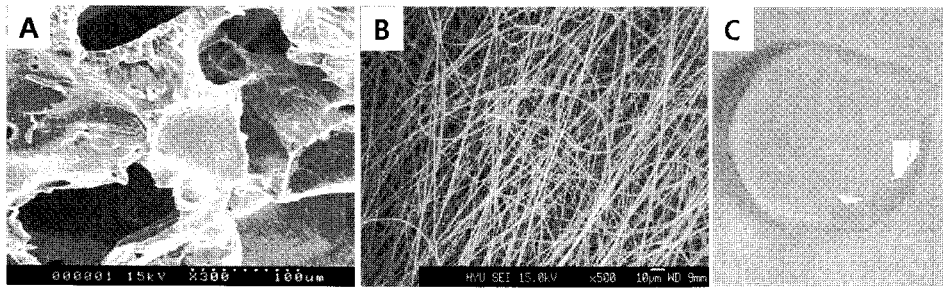


그림 2. 조직공학용 지지체의 구조. A. 침염법(salt leaching)에 의해 제조된 다공성 구조의 지지체(salt leaching),¹³ B. 전기방사법(electrospinning)에 의해 제조된 나노섬유 지지체, C. 수화젤형 지지체.¹⁵

높은 표면적을 제공하기 위해 처음 적용된 디자인이 다공성 구조를 갖는 3차원 지지체이다. 다공성 지지체를 제작하기 위해 고분자가 용해된 용액에 미세한 크기의 염화나트륨(NaCl) 과 암모늄 바이카보네이트(NH_4HCO_3)를 첨가하여 충분히 분산시킨 후 건조하면 염(salt)을 포함하고 있는 고분자 지지체를 만들 수 있는데, 이때 만들어진 지지체를 수용액 상에서 반응시켜 고분자 지지체에 남아있는 염을 녹여내면 염의 크기와 모양에 따라서 다양한 형태의 다공성 내부 구조를 갖는 지지체를 얻을 수 있다. 또, 고분자 용액에 물을 첨가하여 동결 건조를 할 경우 유사한 형태의 다공성 지지체를 제작할 수 있다.¹³

3.2.1.2 전기방사법(Electrospinning Method)을 이용한 제조

인체 내의 조직에서 세포가 성장하는 환경인 세포외기질(extracellular matrix, ECM)이 다양한 종류의 단백질(protein)로 이루어진 3차원 나노구조를 형성하고 있고, 인공적으로 이러한 세포외기질의 구조적 특성을 모사할 수 있는 방법으로써 전기방사법이 소개되었다.¹⁴ 전기방사법은 고분자용액을 주사기에 넣고 높은 전압 하에서 콜렉터에 방사하면 주사기와 콜렉터 사이에 형성된 전기장의 크기에 따라 나노 구조를 갖는 나노 섬유 지지체를 쉽게 만들 수 있다. 고분자 용액의 농도, 전압, 방사거리 등에 따라 나노 섬유의 크기를 조절할 수 있으며, 방사 시간에 따라 다양한 두께의 지지체를 만들 수 있다. 이렇게 만들어진 나노 섬유 구조의 지지체 역시 높은 다공성을 갖고 있고, 세포들 부착될 수 있는 3차원 기질을 제공할 수 있다

3.2.1.3 수화젤의 제조

나노 섬유 구조의 지지체와 함께 최근 가장 많은 관심을 받고 있는 지지체의 형태는 수화젤(hydrogel)이다.¹⁵ 수화젤이란 다량의 수분을 포함하고 있는 3차원적 망상구조의 지지체로 알긴산, 하이알루론산, 콜라겐 등의 천연 고분자와 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA), 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(poly(hydroxyethylmethacrylate), pHEMA) 등의 합성 고분자 등을 이용하여 제작할 수 있다.¹⁶ 수화젤의 가장 큰 장점들은 주사기를 이용한 주입이 가능한 형태(injectable form)이기 때문에 외과적 수술 소모를 최소화할 수 있으며, 물과 영양분의 이동이 원활하다는 점이다. 수화젤은 이온 또는 공유결합 등의 방법으로 만들어지며, 알긴산 수화젤은 알긴산 수용액에 칼슘 이온의 첨가를 통해 쉽게 만들 수 있다.⁹ 가교제를 사용할 경우 좀 더 우수한 특성을 보이는 수화젤의 제작이 가능하고, 최근에는 특정 분자의 상변화 거동을 이용한 온도 감응성 수화젤이 등장하고 있다. 온도감응성 고분자는 젤라틴, 아가로스 등의 천연 고분자와 PEO-PPO-PEO 블록 공중합체의 합성

고분자가 사용되고 있으며, 각 수용액은 온도를 높임으로서 수화젤이 형성된다.¹⁷⁻¹⁹

3.2.2 고기능성 고분자 지지체의 개발

3.2.2.1 고기능성 생분해성 고분자 지지체의 필요성

생분해성 합성 고분자는 원하는 물성을 쉽게 제작할 수 있는 장점이 있지만, 몇몇 제한점을 가지고 있다. 현재 조직공학에 적용되는 합성 고분자들은 대부분 소수성을 가지며 세포와 상호작용할 수 있는 생물학적 반응기가 없기 때문에 세포와의 친화성 면에서 기대만큼 좋은 결과를 보여주지 못했다. 이에 따라 우수한 물성과 동시에 세포와의 친화성을 높여줄 필요성이 대두되었고, 최근 합성 고분자의 세포 친화성을 높여주기 위한 연구가 많이 소개되고 있다.²⁰⁻²² 세포의 친화성을 높일 수 있는 전략으로 생체 분자의 도입이 제시되었지만, 합성 고분자는 생체 분자와 상호 작용할 수 있는 기능이 부족했기 때문에 기능을 추가하는 방법이 도입되었다. 또, 생체 분자와의 융합재료의 새로운 방법을 등장했는데 천연 고분자와 합성 고분자의 융합 시스템을 통해 합성 고분자 지지체보다는 우수한 세포 친화성을 갖고, 천연 고분자보다는 우수한 물성을 갖는 융합 재료 지지체들이 등장하고 있다.

3.2.2.2 고분자 지지체의 표면개질을 통한 기능기 도입

세포와의 친화성을 높여 주기 위한 방법으로 합성 고분자 지지체의 표면에 기능기를 도입하는 방법이 제안되었다.^{23,24} 합성 고분자 지지체에 카르복실기(carboxylic acid group)나 아민기(amine group)와 같은 전하를 띤 기능기를 도입할 경우 소수성을 가진 지지체의 표면에 친수성을 추가하여 세포 친화성을 조절할 수 있다. 또한 이러한 기능기들은 가교제(crosslinker)를 이용하여 단백질이나 펩타이드와 같은 기능성 분자를 쉽게 고정화시켜줄 수 있는 장점을 갖는다. 예를 들어 기능기의 도입은 고분자의 합성 단계에서 카르복실기나 아민기를 도입하여 고분자 자체가 일부의 기능기를 갖도록 할 수 있는데, 양 말단에 카르복실기를 갖는 PLGA에 아민기를 양 말단에 갖는 poly(ethylene glycol) (PEG)를 도입하면 두 고분자 사이에 아마이드 결합(amide bond)이 형성되면서 고분자 말단이 아민기를 갖게 된다. 이러한 경우에 아민기에 특이적인 가교제를 이용하여 생체분자를 도입할 수 있다.²⁵ 또, 최근 기능기를 도입하는 손쉬운 방법으로 방사선(radiation)이나 플라즈마(plasma)를 이용한 가교에 대한 연구도 활발하다.^{6,21,26} 특히 방사선(감마선, γ -ray)을 이용한 가교는 화학적 첨가제에 의한 반응과 비교할 때 유해한 촉매가 필요 없기 때문에 반응 조건이 간단하며, 기능기의 도입 절차 역시 윈스텝으로 이루어지기 때문에 손쉽게 원하는 기능기를 도입할 수 있는 장점이 있다.²¹

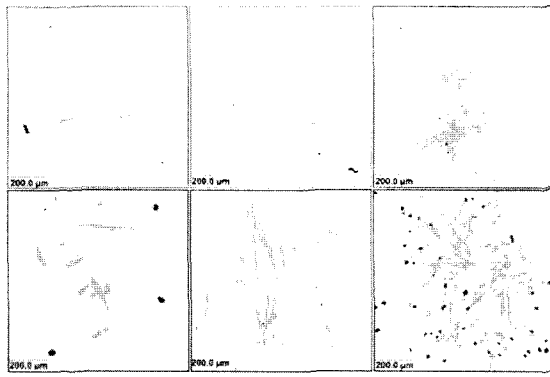


그림 3. 콜라겐이 도입된 PCL 필름의 세포 친화성.⁶

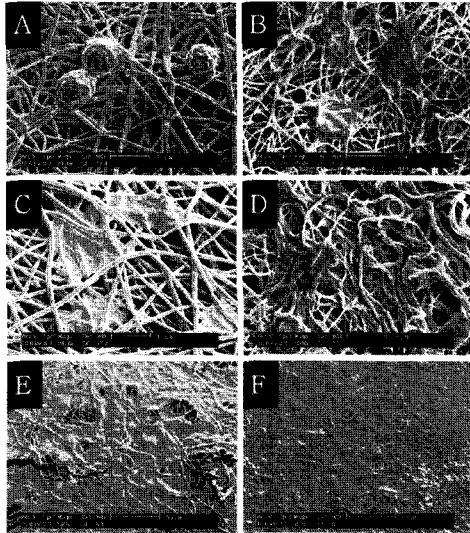
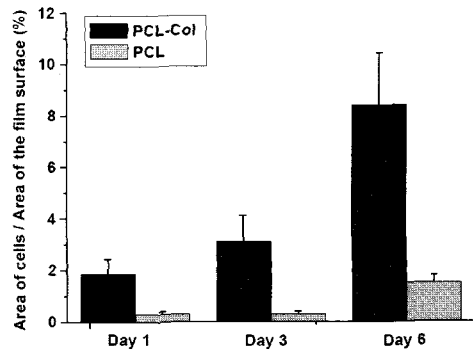
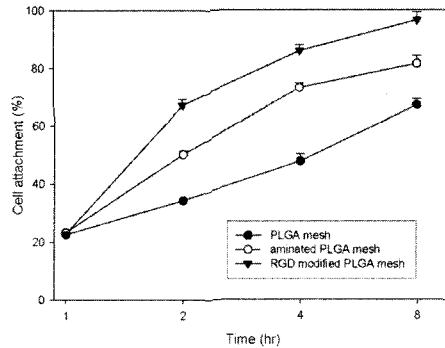


그림 4. RGD 펩타이드가 도입된 PLGA 나노섬유 지지체의 세포 반응성.²⁵



3.2.2.3 천연 고분자의 도입을 통한 세포친화성 고분자 지지체의 개발 및 응용

세포의 고정화를 높여주기 위해 다양한 생체분자들(단백질)을 도입하게 되었는데 대표적인 단백질이 젤라틴, 콜라겐, 피브린, 엘라스틴 등이다. 특히, 젤라틴은 ECM의 대표적인 구성요소인 콜라겐의 부산물로 콜라겐의 처리 pH에 따라 type A와 B 구분된다. 젤라틴은 콜라겐에 비해 상대적으로 저렴하며, 콜라겐이 세포의 흡착, 성장뿐만 아니라 분화에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 것과 마찬가지로 세포 친화적인 환경을 구성하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있다.⁵ 콜라겐/젤라틴은 펩타이드로 구성된 단백질이기 때문에 카르복실기와 아민기를 갖고 있어 고분자 지지체에 도입된 기능기와 상호 결합할 수 있다. 예를 들어, 카르복실기가 도입된 고분자 필름 표면에 EDC/NHS를 이용하여 콜라겐/젤라틴을 고정화할 수 있고, 그렇게 도입된 천연 고분자는 세포 흡착이나 증식, 세포의 흡착 형태에서 뛰어난 능력을 보여주기 때문에 고분자 지지체의 세포 친화성을 높일 수 있는 좋은 방법으로 고려될 수 있다(그림 3).⁶

3.2.2.4 폴리펩타이드의 도입을 통한 세포친화성 고분자 지지체의 개발 및 응용

세포친화성을 갖는 지지체를 개발하는 많은 연구 그룹의 연구자들은 상대적으로 커다란 크기의 단백질을 도입하는 것과 더불어 세

포 흡착이나 증식, 분화에 핵심적인 펩타이드(peptides)를 발굴해 왔다. 대표적인 펩타이드는 RGD(Arg-Gly-Asp)와 YIGSR(Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg) 등이 있는데 이들 펩타이드는 각각 피브로넥틴(fibronectin)과 라미닌(laminin)에서 유래한 펩타이드들로 이들 단백질들은 세포 흡착에 중요한 영향을 주는 것으로 알려져 있다.²⁷ 이들 단백질로부터 흡착에 핵심이 되는 펩타이드 구성요소가 위의 펩타이드임을 확인한 연구자들은 이들 펩타이드만으로 각 단백질과 유사한 세포친화성을 보여줌을 입증했고, 현재도 그와 같은 연구가 계속 진행 중이다.²⁸ 그림 4에서는 앞서 언급한 바와 같이 나노 섬유 구조를 갖는 PLGA 고분자 지지체에 아민기를 갖는 PEG를 도입한 후 RGD 펩타이드를 도입하여 섬유아세포의 흡착과 증식을 살펴본 결과, 세포친화성이 매우 낮은 생분해성 합성 고분자 지지체의 세포친화성이 높아졌음을 확인할 수 있었다.²⁵

3.2.2.4 융합재료를 통한 세포친화성 고분자 지지체의 개발 및 응용

기능기의 도입을 통한 생체 분자 도입을 통해 세포친화성을 높여 주는 방법과 더불어 최근 융합 재료(fusion materials)의 개발이 매우 활발한데, 대표적인 시도가 무기 재료(inorganic materials)와 고분자 재료의 융합, 그리고 전기 전도성 고분자(conductive polymer)의 도입이다(그림 5). 무기 재료와의 융합은 조직공학에서 특히 뼈 재생용(bone regeneration) 지지체의 개발에서 큰 각광을 받고

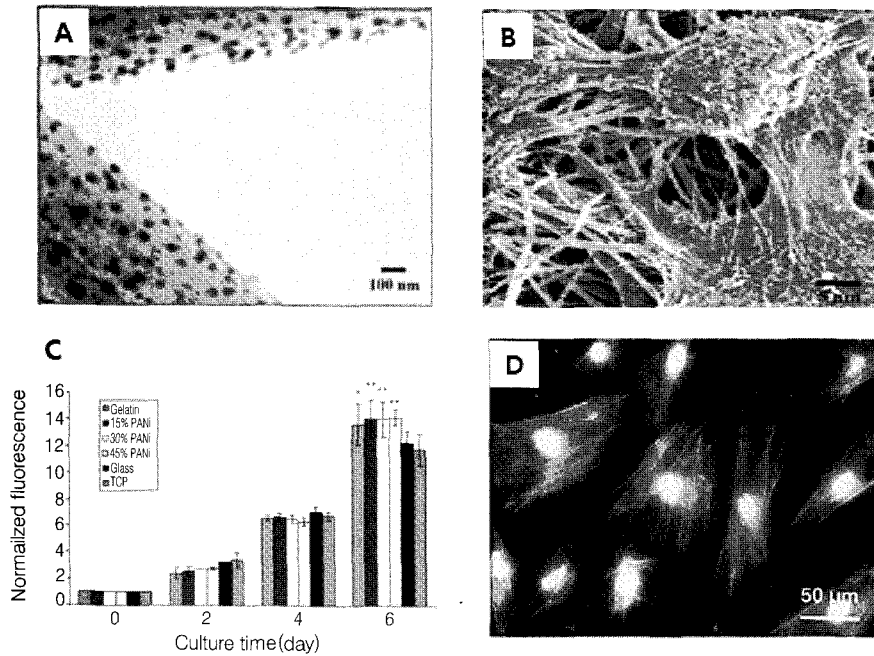


그림 5. 융합 재료로 구성된 조직공학용 지지체와 세포 반응. (A) HA가 융합된 PLA 나노 섬유 구조 지지체(투과전자현미경), (B) PLA/HA 지지체 위에 흡착된 세포(주사전자현미경),²⁹ (C) PANi/Gelatin 나노 구조 지지체에서 세포 반응,³⁰ (D) PANi/Gelatin 지지체 위에 흡착된 세포.³⁰

표 3. 생분해성 고분자를 이용한 의료 제품¹¹

Application	Trade Name	Composition	Manufacturer	
Sutures	Dexon	PGA	Davis and Geck	
	Maxon	PGA-TMC	Davis and Geck	
	Vicryl	PLGA	Ethicon	
	Monocryl	PGA-PCL	Ethicon	
	PDS	PDO	Ethicon	
	Polysorb	PLGA	U.S. Surgical	
	Biosyn	PDO-PGA-TMC	U.S. Surgical	
Interference screws	PGA Suture	PGA	Lukens	
	Sysorb	PDLLA	Synos	
	Endofix	PGA-TMC or PLLA	Acufex	
	Arthrex	PLLA	Arthrex	
	Bioscrew	PLLA	Linvatec	
Suture anchor	Phusiline	PLLA-PDLLA	Phusis	
	Biologically Quiet	PDLGA	Instrument Makar	
Anastomosis clip	Bio-Statak	PLLA	Zimmer	
	Suretac	PGA-TMC	Acufex	
Anastomosis ring	Lactasorb	PLLA	Davis and Geck	
Dental	Valtrac	PGA	Davis and Geck	
Angioplasty plug	Drilac	PDLLA	THM Biomedical	
	Angioseal	PDLGA	AHP	
Screw	SmartScrew	PLLA	Bionx	
	Pins and rods	Biofix	PLLA or PGA	Bionx
Resor-Pin		PLLA-PDLLA	Geistlich	
Tack	SmartTack	PLLA	Bionx	
Plates, mesh, screws	LactoSorb	PLGA	Lorenz	
	Guided tissue	Antrisorb	PDLLA	Aatrix
		Resolut	PDLGA	W. L. Gore
	Guidor	PDLLA	Procordia	

PGA - poly (glycolic acid). PLLA - poly (l-lactic acid). PDLA - poly (dl-lactic acid). PCL - polycaprolactone. PLGA - poly (l-lactic acid-co-glycolic acid). PDLGA - poly (dl-lactic acid-co-glycolic acid). PLLA-PDLLA - poly (l-lactic acid-co-dl-lactic acid). PDO - poly (dioxanone). GA-TMC - poly (glycolic acid-co-trimethylenecarbonate). PDO-PGA-TMC - poly (glycolic acid-co-trimethylenecarbonate-co-dioxanone).

있는데 그 이유는 뼈의 구성 물질인 무기물들이 고분자 지지체 내에 존재할 경우 좀 더 우수한 뼈 재생 능력을 보여줄 것으로 예상되기 때문이다. 가장 대표적인 시도는 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite)와 생분해성 고분자(PLA, PCL 등)와의 융합이다. PLA 용액에 하이드록시아파타이트를 고르게 분산시킨 후 전기방사법을 통해 나노 섬유 구조의 지지체를 만들고, 골아 세포의 증식을 살펴본 결과 순수한 PLA 지지체보다 우수한 세포친화성을 보여주었고, 뼈 분화에서 나타나는 효소들의 활성도가 하이드록시아파타이트가 도입된 PLA 지지체에서 높게 관찰됨을 볼 때 무기 재료와 고분자 재료의 융합의 적절성을 확인할 수 있다.²⁹ 또, 최근 전기 전도성 고분자에 대한 관심이 커지고 있는데, 심근조직(cardiac tissue)이라든지 신경조직(nerve tissue) 등 세포의 기능에서 전기적 신호가 중요한 역할을 하는 조직 재생을 위해, 전기적 신호 전달을 위한 전기 전도성 고분자의 도입이 주목을 받고 있다. 기존 전자 재료에 사용되었던 전도성 고분자들 중 세포독성이 상대적으로 적은 고분자를 대상으로 생분해성 고분자와의 융합이 고려되고 고분자 지지체가 개발되어, 특정 전기 신호에 대한 세포의 증식, 분화, 배열 등이 조절될 수 있음이 최근에 알려지기 시작했다. 합성 금속이라고 일컬어지는 고분자인 폴리아닐린(polyaniline)은 전기 전도성을 갖고 있어 발광다이오드에 사용되는 등 전기 전도성을 이용한 연구가 지난 수십년간 진행되었으며, 최근 조직공학용 응용까지 그 영역이 넓어지고 있다. 심근이나 신경처럼 전기 신호가 중요한 조직에 적용될 수 있도록, 최근 폴리아닐린과 젤라틴의 융합 재료를 이용한 나노 섬유 구조의 지지체가 개발되었고, 폴리아닐린 융합 재료가 세포 독성이 많지 않음이 보고되어, 전기 전도성 고분자를 이용한 조직공학용 지지체의 개발이 멀지 않을 것으로 보인다.³⁰

4. 결론

인류의 평균 수명이 증가함에 따라, 사고로 손상되거나 고령화로 인해 기능을 상실한 장기질환이 증가하고, 치료 수요 또한 증가하고 있다. 수요가 증가하는 만큼 충분한 공급이 동반되어야 하지만 신체 장기의 특성상 공여자로부터 공급받을 수 있는 수준은 턱없이 부족한 것이 현실이고, 이러한 현실에서 수요를 충족할 수 있는 유일한 방법은 조직공학적 접근이 틀림없다. 좀 더 인체에 가까운 재생장기, 인공장기를 개발하는데 있어 그 동안 많은 연구가 이루어져 왔지만, 아직도 가야 할 길은 멀다. 그것이 조직공학이라는 학문이 계속 주목 받아야 할 이유인 것이다. 지난 수십 년간의 연구를 통해 생분해성 고분자 재료를 이용한 의료용 제품들이 시장에 등장했다(표 3). 이러한 상용화된 생분해성 고분자 재료 외에 최근 다양한 공학적 접근을 통한 새로운 생분해성 고분자의 제조 및 프로세싱 기술들이 개발되고 있다. 반도체 제조 공정에서 사용되는 소프트리소그래피(soft lithography),³¹ 마이크로컨택트 프린팅(micro contact printing) 등의³² 기술이 생명공학 기술로써 적용되어 세포의 생물학적 반응을 분석하는데 사용되고 있으며, 전자빔(electron beam)과³³ 이온빔(ion beam)이³⁴ 고분자 지지체 표면에 기능기를 도입하기 위해 사용되고 있다. 과거의 생명공학 기술과는 다르게 현재의 생명공학은 이러한 기술에 기반은 둔 다 학제 간의 기술 통합 등을 통해 더욱 발전해 가고 있으며, 이러한 연구 추세로 볼 때 가까운 미래에 손상된 장기를 치료하는데 있어 조직공학을 이용한 완벽한 치료법이 등장할 수 있을 것이라는 청사진을 제시해본다.

참고문헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).
2. H. Shin, S. Jo, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **24**, 4353 (2003).
3. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck, R. K. Jaiswal, R. Douglas, J. D. Mosca, M. A. Moorman, D. W. Simonetti, S. Craig, and D. R. Marshak, *Science*, **284**, 143 (1999).
4. A. G. Mikos and J. S. Temenoff, *Electronic Journal of Biotechnology*, **3**, 1 (2000).
5. Y. L. Cui, X. Hou, A. D. Qi, X. H. Wang, H. Wang, K. Y. Cai, Y. Ji Yin, and K. De Yao, *J. Biomed. Mater. Res.*, **66**, 770 (2003).
6. Z. Cheng and S.-H. Teoh, *Biomaterials*, **25**, 1991 (2004).
7. A. H. Zisch, S. M. Zeisberger, M. Ehrbar, V. Djonov, C. C. Weber, A. Ziemiecki, and E. B. Pasquale, *J. A. Hubbell, Biomaterials*, **25**, 3245 (2004).
8. W. F. Daamen, J. H. Veerkamp, J. C. van Hest, and T. H. van Kuppevelt, *Biomaterials*, **28**, 4378 (2007).
9. A. D. Augst, H. J. Kong, and D. J. Mooney, *Macromolecular bioscience*, **6**, 623 (2006).
10. T. Segura, B. C. Anderson, P. H. Chung, R. E. Webber, K. R. Shull, and L. D. Shea, *Biomaterials*, **26**, 359 (2005).
11. J. C. Middleton and A. J. Tipton, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, Mar. 30 (1998).
12. S. I. Jeong, J. H. Kwon, J. I. Lim, S. W. Cho, Y. Jung, W. J. Sung, S. H. Kim, Y. H. Kim, Y. M. Lee, B. S. Kim, C. Y. Choi, and S. J. Kim, *Biomaterials*, **26**, 1405 (2005).
13. S. I. Jeong, B. S. Kim, S. W. Kang, J. H. Kwon, Y. M. Lee, S. H. Kim, and Y. H. Kim, *Biomaterials*, **25**, 5939 (2004).
14. N. Inoue, M. Bessho, M. Furuta, T. Kojima, S. Okuda, and M. Hara, *Journal of biomaterials science*, **17**, 837 (2006).
15. S. J. Bryant, J. L. Cuy, K. D. Hauch, and B. D. Ratner, *Biomaterials*, **28**, 2978 (2007).
16. W. J. Li, C. T. Laurencin, E. J. Caterson, R. S. Tuan, and F. K. Ko, *J. Biomed Mater Res*, **60**, 613 (2002).
17. M. Yamamoto and Y. Tabata, *Advanced drug delivery reviews*, **58**, 535 (2006).
18. N. J. Meilander-Lin, P. J. Cheung, D. L. Wilson, and R. V. Bellamkonda, *Tissue engineering*, **11**, 546 (2005).
19. Q. Wang, L. Li, and S. Jiang, *Langmuir*, **21**, 9068 (2005).
20. S. T. Andreadis and D. J. Geer, *Trends in biotechnology*, **24**, 331 (2006).
21. L. Grondahl, A. Chandler-Temple, and M. Trau, *Biomacromolecules*, **6**, 2197 (2005).
22. W. Meng and I.-K. Kang, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, **18**, 81 (2007).
23. N. V. Lcker and D. Klee, *J. Materials Science: Materials in Medicine*, **12**, 1119 (2001).
24. D. Klee and Z. Ademovic, *Biomaterials*, **24**, 3663 (2003).
25. T. G. Kim and T. G. Park, *Tissue Engineering*, **12**, 721 (2006).
26. Z. Ma, C. Gao, Y. Gong, and J. Shen, *Biomaterials*, **26**, 1253 (2005).
27. H. Shin, *Biomaterials*, **28**, 126 (2007).
28. H. Shin, J. S. Temenoff, G. C. Bowden, K. Zygourakis, M. C., Farach-Carson, M. J. Yaszemski, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **26**, 3645 (2005).
29. H. W. Kim, H. H. Lee, and J. C. Knowles, *J. Biomed. Mater. Res.*, **79**, 643 (2006).
30. M. Li, Y. Guo, Y. Wei, A. G. MacDiarmid, and P. I. Lelkes, *Biomaterials*, **27**, 2705 (2006).
31. C. J. Lee, M. S. Blumenkranz, H. A. Fishman, and S. F. Bent, *Langmuir*, **20**, 4155 (2004).
32. J. M. Bruder, N. C. Monu, M. W. Harrison, and D. Hoffman-Kim, *Langmuir*, **22**, 8266 (2006).
33. M. J. Biggs, R. G. Richards, N. Gadegaard, C. D. Wilkinson, and M. J. Dalby, *J. Orthop Res.*, **25**, 273 (2007).
34. G. Marletta, G. Ciapetti, C. Satriano, S. Pagani, and N. Baldini, *Biomaterials*, **26**, 4793 (2005).