

# 의료용 나노섬유 소재

남영식, 박원호, 박귀덕\*, 한동근\* · 충남대학교, \*한국과학기술연구원

## 1. 서론

일반적으로 나노섬유는 직경이 100 nm 이하인 섬유를 말하는 것으로 이처럼 섬유직경이 나노크기인 고분자 나노섬유는 지난 수년 동안 많은 관심을 받아 왔다. 그러나, 초미세 섬유 제조방법에 의해 제조된 직경이 1 μm 이하인 섬유 또한 넓은 의미로 나노섬유의 범주에 포함하기도 한다[1]. Figure 1은 인모와 나노섬유의 직경을 주사전자현미경을 이용하여 비교해 본 사진이다. 이러한 고분자 나노섬유를 제조하는 방법에는 초연신법[2], 주형 합성법[3,4], 상분리법[5], 자기조립법[6,7] 및 전기방사법[8] 등이 있다. 이 중에서 전기방사법은 간단하고, 공정비가 저렴하며 또한 고분자뿐만 아니라 세라믹으로부터도 연속적인 나노섬유를 제조할 수 있기 때문에 가장 일반적으로 사용되는 제조방법이다. 또한 전기방사법을 통해서 나노섬유를 제조할 뿐만 아니라 이러한 나노섬유들로 적층된 부직포 형태를 얻을 수 있다. 많은 종류의 고분자들이 전기방사를 통해서 나노섬유로 만들어졌는데 이들 중 대부분은 용액상태에서 방사가 이루어졌으며 일부는 용융상태에서 방사되기도 하였다. 현재, 상업적으로 적용되고 있는 방사법으로는 습식방사법과 건식방사 및 용융방사법이 있는데 이와 같은 방사법으로는 직경이 마이크로미터 수준의 섬유를 얻을 수 있는데 반하여 전기방사를 통해서 나노미터 수준의 섬유를 제조할 수 있다. 고분자 섬유의 직



Figure 1. SEM images of human hair and nanofiber.

경이 마이크로미터 수준에서 나노미터 수준까지 가늘어지면 섬유의 물리적 또는 기계적인 특성이 변하게 된다. 즉, 부피 대비 표면적의 비가 확연히 증가하고 표면에서의 기능화가 용이해진다. 또한, 강성이나 인장강도와 같은 섬유의 기

계적 특성이 상용화된 제법으로 만들어진 섬유에 비해 향상된다. 이러한 향상된 물성들로 인해 많은 생체의료 분야 및 산업용 분야에서 고분자 나노섬유의 용도전개가 활발히 이루어지고 있다. 특히 생체의료 분야에 있어서 고분자 나노섬유의 용도전개는 여러 가지 장점을 가지고 있다. 가장 주목할 만한 특징으로는 나노섬유 집합체가 형태학적으로 세포외기질(extracellular matrix, ECM)과 유사한 구조를 가진다는 것이다. 예를 들면, 콜라겐은 나노미터 수준(50~100 nm)의 마이크로 피브릴로 이루어져 있는데, 위와 같은 나노섬유 제조방법을 사용하게 되면 세포들이 부착되고 성장 및 분화될 수 있는 천연의 3차원 세포외기질을 모방할 수 있는 지지체(scaffolds)를 인공적으로 제조할 수 있을 것으로 기대된다. 세포들은 정상적인 세포활동 시에 세포 자체의 크기보다 작은 직경의 섬유 주위에 구조체를 형성한다. 또한, 많은 연구 결과, 섬유 표면에서의 화학적인 반응과는 별도로 나노미터 수준의 섬유 표면에서는 세포의 흡착, 성장, 분화, 배열 및 배향 등의 세포활동이 활발히 이루어지는 것으로 알려져 있다[9-12]. 여기에서는 고분자 나노섬유의 최근 개발방향에 대해 전기방사법을 중심으로 간략한 역사, 원리 및 여러 가지 공정변수들에 대해 개괄적으로 설명하고, 특히 생체의료 분야의 적용 및 응용 전망에 대해 설명하고자 한다(Figure 2).

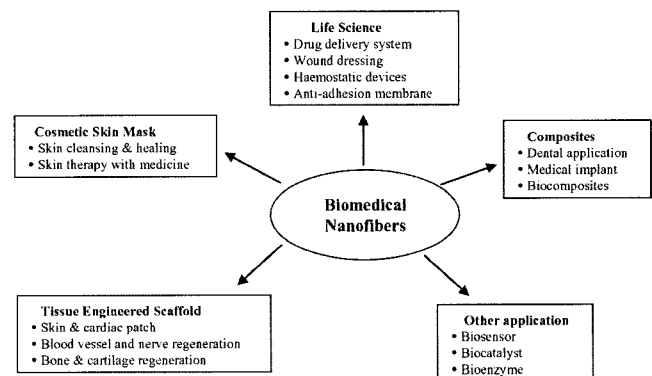


Figure 2. Biomedical applications of polymer nanofibers.

## 2. 전기방사의 개요

전기방사에 대한 연구는 1930년대 초기에 처음으로 시작되었다. 1934년에 Formhals는 전하를 이용하여 제조된 합성 필라멘트에 대한 공정과 설비에 관한 전기방사법을 고안하고 이를 특허화하였다. 하지만, 실제로는 1800년대 말에 Lord Rayleigh가 이미 전기방사에 대한 이론적이고 실험적인 근거를 확립하였다. 그는 액상에 가해진 정전기적인 힘에 의해 액적의 표면에서 표면장력을 극복하면서 제트가 분출될 때의 최대 전하량을 산정하였다. 1910년대 초반에 Zenely는 전기 분사현상을 보고하였고, 1960년대에는 Taylor가 전기장 하에서의 물방울의 변형과 분산에 대해 연구하였으며 이때의 조건을 분석하였다[13]. 그리고, 최근 10여년 동안에 Reneker를 비롯한 여러 연구자들은 전기방사 공정을 연구하였으며 전기방사를 활용할 수 있는 분야를 탐색하고 여기에 필요한 여러 정보를 구축하는데 많은 노력을 기울였다.

나노섬유의 형성은 전기방사 시에 점탄성의 고분자 용액에 가해지는 일축방향의 연신에 기인한다. 상용화된 방사법(건식 및 용융방사법)과는 달리 전기방사는 고분자 용액에 정전기적인 힘을 가하고 용액이 고화되는 동안에 연신이 이루어진다. 이를 위해서는 높은 전압의 정전압을 고분자 용액의 표면에 가해 줄 수 있는 장비와 방사구를 통해 액상의 고분자를 토출해 줄 수 있는 설비가 필요하다. 일반적인 전기방사 장비에 있어서 높은 전압은 고분자 용액이나 용융물이 분출되는 모세관 튜브와 나노섬유가 집적되는 집적판 사이에 가해진다. 전기장의 크기가 액적의 표면장력보다 높을 경우에 하전된 고분자 젯(jet)이 분사된다. 젯은 자체적으로 가지고 있는 전하로 인해 발생하는 반발력에 의해 불규칙적으로 휘

면서 집적판으로 이동한다. 나선형의 고리모양을 만들면서 나아가는 젯의 형상은 채찍질 형태(whipping)라고 불리기도 한다. 이러한 젯은 집적판에 도달할 때까지 가늘어지면서 고화가 이루어진다. 이러한 전기방사 과정을 Figure 3에 나타내었다.

전기방사 공정에 영향을 미치는 여러 가지 요인과 공정변수가 존재한다. 물질 상수로는 고분자의 분자량과 분자량 분포 및 화학적 조성이 있고 고분자의 용액 변수로는 점도와 표면장력, 유전상수, 전기전도도 및 방사되는 젯의 전하밀도가 있다. 공정변수에는 전압, 고분자 유체의 토출속도, 분출구와 집적판 사이의 거리 및 집적판의 거동 등이 있으며 환경적 영향으로는 습도와 온도 및 공기의 흐름이 변수로 작용한다. 고분자 용액의 농도는 분자쇄의 엉킴이 발생할 만큼 어느 정도 높아야 하나 전기장에 의해 유도되는 고분자 용액의 흐름을 방해할 만큼 점도가 너무 높아서는 안된다. 용액은 또한 적절한 표면장력과 전하밀도를 가지고 있어야 하며 젯이 발생하기 전에 용매의 휘발에 의해 액적이 파괴되지 않을 정도의 적정 점도를 가지고 있어야 한다. 방사구와 집적판 사이의 거리를 증가시키거나 전기장의 세기를 감소시키는 것은 고분자 용액의 농도와는 무관하게 섬유상에 발생하는 비드를 감소시키는 작용을 한다. 또한 나노섬유의 단면은 원형으로 만드는 것이 일반적이지만 가지가 달리거나 편평한 리본 형태 또는 다른 여러 가지 단면형태로도 만들 수 있다.

## 3. 의학적 응용 분야

### 3.1. 조직공학용 지지체

#### 3.1.1. 연골

관절 연골은 정상적인 무릎의 연결기능에 있어서 없어서는 안 되는 부분이다. 하중을 이겨내는 조직으로서 연골은 관절의 표면에 작용하는 마찰력을 줄여주며 일상생활에서의 반복적인 마모 동작에 대해 윤활제로 작용한다. 하지만 불행하게도 이러한 연골은 외상이나 관절염에 의해 한 번 손상을 받게 되면 자체 재생능력이 떨어지게 된다. 조직공학에 대한 개념은 1980년대 말에 대두되었는데 많은 연구자들은 연골세포나 성체 줄기세포를 *in vitro*에서 적절한 지지체를 사용하여 배양하여 유리질과 같은 관절 연골 조직을 만드는 방법을 찾으려고 노력하였다. 지지체의 주요한 기능은 목표 세포를 손상된 연골 위치로 이동시키고 생리학적인 작용에 의해 기계적으로 세포를 지탱해 주는 역할이다. 이렇게 이식될 경우 이상적인 지지체는 이식된 세포에 의해 ECM이 생성되는 것

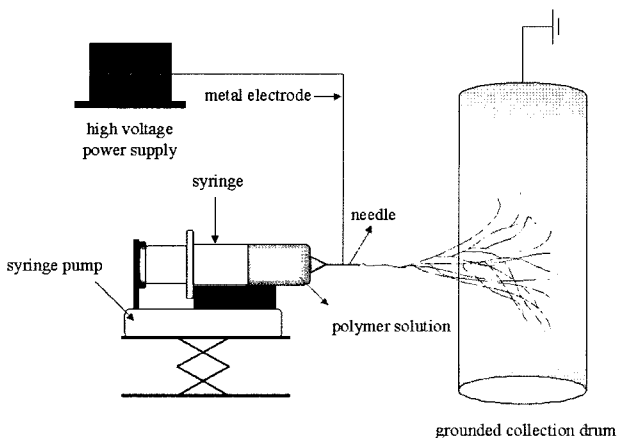
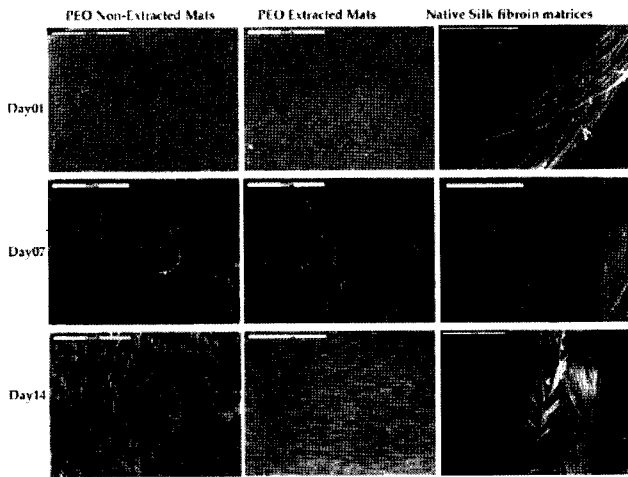


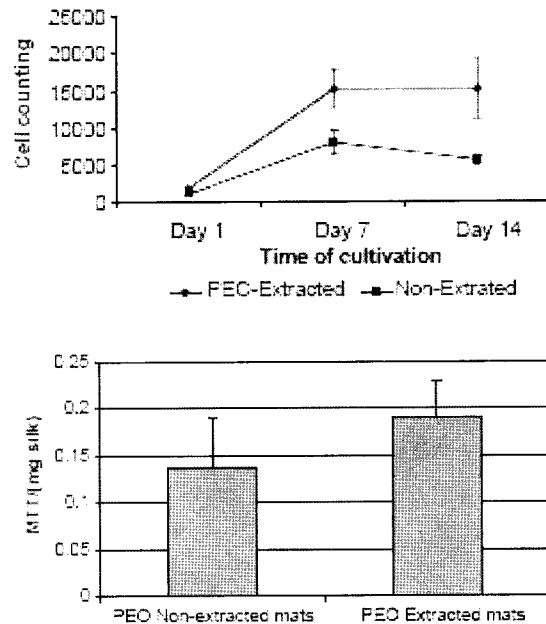
Figure 3. Schematic electrospinning equipment.



**Figure 4.** SEM micrographs of BMSCs growing on electrospun mats and native silk fibroin matrices after 1, 7 and 14 days (scale bar: 500 nm).

을 촉진시켜 준다. 최근에 전기방사법에 의해 제조된 나노섬유 구조를 가지는 고분자 지지체는 조직공학에 있어서 많은 주목을 받고 있다. 다양한 소재로 전기방사 된 나노섬유 고분자 지지체는 조직공학으로 인공 연골을 만드는 데 적용되고 있다. Jin[14] 등은 실크 피브로인/PEO 블렌드 나노섬유에 대한 골수 줄기세포의 세포접착 거동을 연구하였다. 이들은 실크 피브로인 수용액과 PEO 수용액을 4:1로 혼합하여 전기방사하고 700±50 nm의 섬유들로 구성된 지지체를 제조하였다. 이렇게 제조한 지지체에서 PEO 조성물을 제거한 것과 그렇지 않은 것에 각각 골수 줄기세포를 seeding하여 PEO의 조성이 세포거동에 미치는 영향을 알아보았다. Figure 4에서 보이듯이, PEO 성분을 제거한 지지체는 seeding 후 1 일 째에 세포들이 성장하고 있는 모습을 보이지만, 대조적으로 PEO 성분을 제거하지 않은 지지체에서는 세포들이 거의 관찰되지 않았다. 하지만 이식한지 14일이 경과되면 양쪽 모두 세포들이 지지체 표면을 덮을 정도로 증식하였음을 볼 수 있다. 이렇게 PEO 성분의 제거 여부에 따라 차이가 관찰되는 것은, 세포 배양 시의 조건인 37 °C의 배지에서 제거되지 않은 PEO 성분들이 용해되어 나와 초기 골수 줄기세포가 지지체에 정착되는 것을 방해하나, 시간이 경과하면서 용출되어 나오는 성분들이 줄어들어 이후에는 세포증식에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다. Figure 5은 배양된 골수 줄기세포의 세포 수와 MTT assay 결과이다.

Bhattacharai[15] 등은 키토산과 PEO 및 Triton X-100 용액을 전기방사하여 제조된 키토산 나노섬유 집합체를 제조하였다.



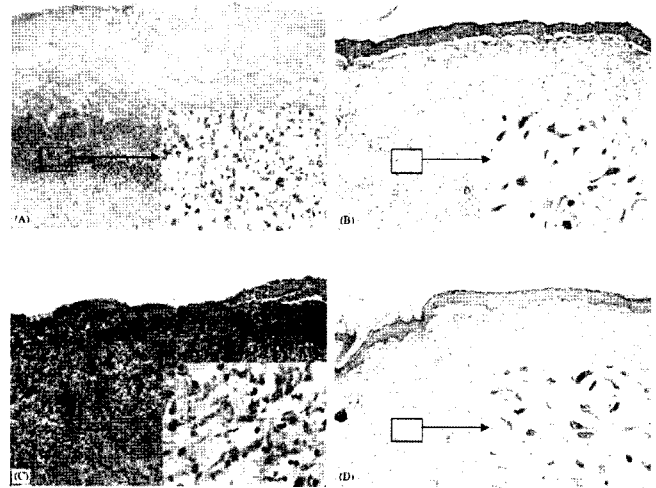
**Figure 5.** Proliferation of BMSCs seeded on electrospun mats (seeding density: 2.5 E4 cells/cm<sup>2</sup>, N=4) and MTT results with seeding conditions: 25000/cm<sup>2</sup>, 20% serum after 14 days.

섬유 매트릭스의 구성비는 키토산/PEO가 90/10일 경우에 물에서의 구조적인 안정성이 가장 뛰어나고 SEM 사진 분석으로 세포 형태를 확인한 결과, 연골세포의 부착을 잘 촉진시키는 것으로 나타났다. PLGA 나노섬유 지지체 또한 연골의 재생을 목적으로 사용되었다. 돼지의 관절 연골을 나노섬유로 만들어진 PLGA 지지체에 이식한 결과, 세포의 증식과 ECM의 분비는 스폰지 형태의 PLGA 지지체에서 보다 훨씬 더 우수하게 나타났다. 비연속적인 수압을 연골 세포가 이식된 나노섬유 지지체에 가하는 것은 세포의 증식과 ECM의 생성에 많은 도움을 주는 것으로 나타났다.

### 3.1.2. 뼈

지난 수십 년간 질병이나 외상에 의한 뼈의 손상에 대한 치료법으로는 자가이식이나 동종이식이 사용되었다. 이와 같은 뼈 이식에는 한계가 있기 때문에 이를 대체하기 위하여 생체활성 물질 예를 들면, HA(hydroxyapatite)나 TCP(tricalcium phosphate) 및 유리/유리-세라믹 등이 뼈의 대체품으로 치과 용이나 정형용으로 사용되었다. 이러한 재료들에는 생체활성(골전도 및 골유도)과 조직 적합성, 그리고 기계적 강도가 요구된다. bioglass의 생체적합성은 표면에서의 뼈와 같은 무기물상에서의 유도와 연관이 있다고 알려져 있는데 이것은 모

세포를 둘러싸면서 직접적으로 붓칠 수 있다. 더욱이 상업적으로 사용되는 매크로/마이크로 지지체에 있어서 다양한 나노섬유 지지체가 뼈 조직공학용으로 개발되었다. Kim[16] 등은 최근에 전기방사법을 사용하여 bioglass 나노섬유(BGNF)를 제조하였는데 섬유의 직경은 수십에서 수백 나노미터에 불과하다. 이들은 bioglass 나노섬유가 *in vitro*에서 우수한 생체활성을 가지고 세포와의 친화성이 우수하다고 보고하였다. BGNF의 생체활성도는 인공체액 하에서 뼈를 구성하는 무기물을 섬유 표면에 빠른 속도로 고착시키는 것으로 확인하였다. 골수에서 얻어진 기질 세포는 BGNF 매쉬에 부착되고 증식되었는데 골 발생원이 될 수 있는 골 아세포로 전이되었다. 또한, 이들은 무기물인 BGNF에 자기 조합형 콜라겐을 뼈 생체물질로 조합하여 나노 복합체를 개발하였다. 전기방사된 BGNF와 자기 조합형 콜라겐 줄은 수용액에서 가수분해되고 BGNF-콜라겐 나노복합체로 가고 결합된다. 복합체 매트릭스는 인회석과 같은 뼈를 구성하는 물질을 형성하는데 우수한 성능을 발휘한다. 골 아세포의 성장은 또한 매트릭스에서 활발히 일어나고 특히 세포에서의 알칼리 포스페이트에 대한 활성도는 콜라겐 상에서에 비해 현저히 높게 나타났다. 또 다른 뼈 지지체는 칼슘 카보네이트( $\text{CaCO}_3$ )나 HA 등의 나노입자를 포함한 PCL 용액을 전기방사를 통해 제조되었다. PCL 용액의 농도가 8에서 12%로 높아질 경우 기계적 강도와 섬유의 직경 또한 증가한다. 사람의 뼈 세포에 대한  $\text{CaCO}_3$ 와 PCL/HA 섬유 복합체의 세포독성을 간접적인 평가법으로 측정된 결과 세포에 대한 안정성을 확인하였으며 따라서 뼈 지지체로 적용 가능할 것이다. 또 다른 연구결과로 뼈 골수로부터 얻어진 MSCs(BM-MSCs)를 PCL 매트릭스에 이식하고 4주에 걸쳐서 골발생 매질에 담구어 두고 배양하였다. 1주가 경과한 후 세포의 확산과 풍부한 ECM이 관찰되었으며 4주째에는 추가로 무기질화된 것과 Type I의 콜라겐이 형성되었음을 확인하였다. 이러한 결과는 전기방사한 PCL 지지체는 뼈 조직공학에 유용한 재료로 사용될 수 있음을 보여준다. 또한 자기조립형 PA(peptide-amphiphile)에 의해 제조된 나노섬유상에서 MSC의 골 발생 및 증식에 대해서 연구되었다. 이 연구에서는 3차원 네트워크를 세포 현탁액과 희박농도의 PA 용액(1:1 부피비, 1 wt%)를 혼합한 상태에서 만들었다. 또한 자기 조립형 RGD(arginine-glycine-aspartic acid)를 함유한 PA 나노섬유는 3주간의 배양기간 동안 RGD를 가지지 않는 PA 나노섬유에 비해 훨씬 더 높은 ALP (alkaline-phosphatase) 활성도와 골 회분 함량을 나타내었다.



**Figure 6.** Representative photographs of wound healing of rat skin: control group at 1 week (A) and at 4 weeks (B), collagen nanofiber group at 1 week (C), and at 4 weeks (D) (H&E, x100). Insets: x400 magnification.

### 3.1.3. 피부

피부이식 기술의 발달은 당뇨병이나 정맥류성 궤양으로 인한 만성 피부질환으로 고생하는 환자들에게 많은 희망을 주고 있다. 피부조직 재생에 있어서 나노섬유 집합체를 적용하기 위해 다양한 종류의 고분자를 활용하여 전기방사된 섬유들이 연구되어 왔다. Rho[17] 등은 생체모방형 콜라겐 나노섬유를 집합체로 만들고 글루탈알데히드 증기를 이용하여 화학적으로 가교 결합시켰다. 이 섬유의 효과는 *in vitro*에서 사람의 각화세포(keratinocyte)의 증식 및 쥐에 대한 상처치유 정도를 근거로 평가하였다. 그 결과 코팅이 안된 콜라겐 나노섬유에 대한 세포의 점착 속도는 비교적 느린 반면에 Type I의 콜라겐 또는 라미닌으로 처리된 나노섬유는 사람의 각화세포와의 점착이 잘 일어나는 것을 확인하였다. 이러한 나노섬유 집합체는 또한 쥐의 초기 상처치유 모델에서 매우 효과적인 것으로 나타났다(Figure 6). 합성 고분자와 천연 고분자와 같이 두 가지의 상이한 종류의 고분자의 조합은 전기방사를 이용한 고분자의 블렌드에 널리 사용된다. Min[18] 등은 PLGA/키틴 고분자를 사용하여 중량비 80/20인 나노구조 복합체를 제조하였다. PLGA 나노섬유는 HFIP(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol)을 용제로 하여 15% 용액으로 전기방사하여 평균직경 310 nm로 제조하였다. 동시에 키틴은 나노 크기의 입자형태로 전기방사하였는데 그 이유는 키틴 자체는 고농도 용액에서도 연속적인 섬유상으로 제조하기 어렵기 때문이다. 이렇게 제조된 나노섬유 집합체에 사람의 각화세포

를 배양하였는데 PLGA 단독인 집합체에 적용한 것에 비해 세포의 정착 및 증식이 훨씬 효과적인 것으로 나타났다. Pan[19] 등은 PLGA 전기방사 시 텍스트란을 동시에 복합하여 나노섬유 복합체를 제조하였다. 세포 친화성은 세포의 부착, 증식, 이식 및 ECM과의 고정 상태와 유전자 발현 등으로 평가하였다. 전체적인 결과를 보면 나노섬유 복합체를 사용하였을 경우 피부세포에 대해 정착성을 향상시킬 수 있고 세포는 고다공성 지지체를 따라 쉽게 이동하면서 피부와 같이 다층의 구조물을 형성할 수 있게 된다.

### 3.1.4. 혈 관

지난 20년 동안 소구경의 혈관이식 기술을 개발하려는 시도가 있었다. 대동맥과 같이 대구경의 혈관에 비해 소구경의 혈관은 막히기가 쉽고 동맥을 대체할 재료를 찾는 것은 만만치 않았다. 혈관 이식은 인체 안에서 작용하는 데에 따라 반복적인 팽창과 압축을 견딜 수 있는 기계적인 탄성과 내구성과 같은 몇 가지 특징적인 요구사항을 만족시켜야 한다. 전기방사를 통해 혈관의 성분과 구조 및 기계적인 특성을 유사하게 모방할 수 있다. 혈관과 같은 형태와 기계적인 특성을 가지는 지지체를 만들기 위하여 Vaz[20] 등은 연속적으로 다층 구조의 형태로 전기방사를 하였다. 두 개의 층으로 튜브 형태로 만들어진 지지체는 단단하고 배향된 PLLA를 바깥 층에, 유연하고 불규칙적으로 배향된 PCL 성분은 안쪽 층에 배치하였다(Figure 7). 두 가지 다른 층에서의 섬유 배향성은 드럼 형태인 집적판의 회전속도를 변화시킴으로써 조절할 수 있다. 이렇게 전기방사된 PLLA/PCL 지지체는 인장 강도 4.302 MPa, 절단 신도 47.063%, Young's modulus는 30.906.6 Mpa의 우수한 기계적인 물성을 가지고 있었다. 3T3 섬유 아세포를 4주 동안 이 지지체 위에서 배양한 결과 세포와 고분자의

접합구조는 세포의 성장과 증식을 촉진시키는 것으로 나타났다. 2층 구조의 PLLA/PCL 원통형 지지체는 이러한 특성으로 조직공학을 이용한 인공 혈관에 적용할 수 있을 것이다. 한편, Stitzel[21] 등은 Type I의 콜라겐(45%)과 엘라스틴(15%) 그리고 PLGA(40%, 50:50 wt/wt, Mw: 110,000)의 혼합물을 전기방사하여 인공혈관용 스케폴드를 제조하였다. 이 때 3종류의 성분은 최종적으로 15%(wt/vol)의 농도로 HFIP에 혼합하였다. 이렇게 제조된 나노섬유 지지체는 1주일 동안 근육 세포와 내피세포에 적용 시 83~72%의 높은 세포 생존율을 나타내었다. 다른 연구 결과로 Kwon[22] 등은 동일한 몰수의 PLCL (poly(L-lactide-co-caprolactone))과 Type I의 콜라겐 또는 헤파린으로부터 탄성을 가지는 나노섬유를 제조하였다. 이 때 전기방사된 복합 나노섬유의 직경은 120~150 nm였다. 직경과 기계적인 강도는 용액에서의 콜라겐 양이 증가할 경우 감소하는 경향을 나타내었다. 투과전자현미경 분석결과 첨가된 Type I의 콜라겐이나 헤파린은 분산된 상태로 PLCL 섬유의 연속상에 존재하는 것으로 나타났다. 5% 또는 10%의 콜라겐이 첨가된 PLCL 지지체위에 이식된 HUVECs(human umbilical vein endothelial cells)는 높은 신장률과 우수한 세포확산성을 나타내었다. 또한 원통형의 전기방사된 내경 2.3~2.5 mm, 두께 50~340  $\mu$ m를 가지는 PLCL 나노섬유는 물리적인 탄성력을 활용하여 소구경의 혈관이식에 적용되었다. 정적인 조건하에서는 탄성과 관계된 항목들 즉, 강성(stiffness)과 직경 탄성률(diameter compliance)은 섬유의 두께가 얇을수록 높은 것으로 나타났다. 맥박이 뛰는 동적인 조건(1Hz, 90 mmHg/24 mmHg)하에서는 맥박이 증가함에 따라 섬유의 두께가 줄어들고 결과적으로 섬유직경은 조금 커지게 된다. 이들 결과로부터 PLCL을 기본물질로 하여 만들어진 기계적으로 민감한 지지체는 맥박이 뛰는 혈액에 적용 가능할 것으로 예상된다.

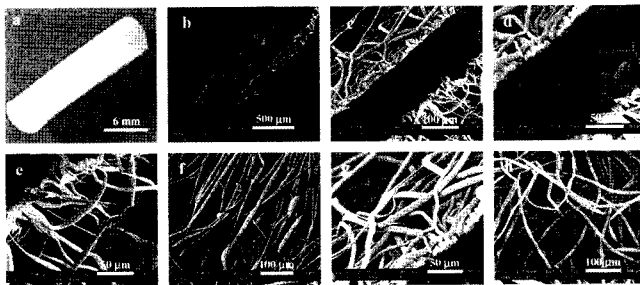


Figure 7. SEM micrographs of the bilayered tubular construct: (a) bilayered tube (entire view); (b) bilayered tube wall; (c)-(d) details of the interface (mixing zone) between inner and outer layers; (e)-(f) details of the outer layer (PLLA); and (g)-(h) details of the inner layer (PCL). Permission for reproduction from the publisher.

### 3.2. 유착방지막 및 차폐막

최근에 나노섬유 형태로 만들어진 고분자는 의료용구 및 인공 삽입물로 이용되고 있다. 개복 수술은 일상적으로 이루어지는 수술이지만 유착이 생기면 여러 가지 만성 무력 통증(chronic debilitating pain), 배변 장애(bowel obstruction) 및 여성 불임과 같은 여러 가지 합병증의 원인으로 작용한다. 이를 방지하기 위하여 나노섬유 막이 수술 후의 복부 유착을 막기 위해 사용되고 있다. Zong[23] 등은 항균제가 첨가된 전기 방사된 PLGA 섬유를 유착 방지막으로 적용하였다. 쥐를 대상으로 4주간에 걸쳐 복부 유착의 정도를 관찰하였다. 그

# 특 집

• 남영식, 박원호, 박귀덕, 한동근

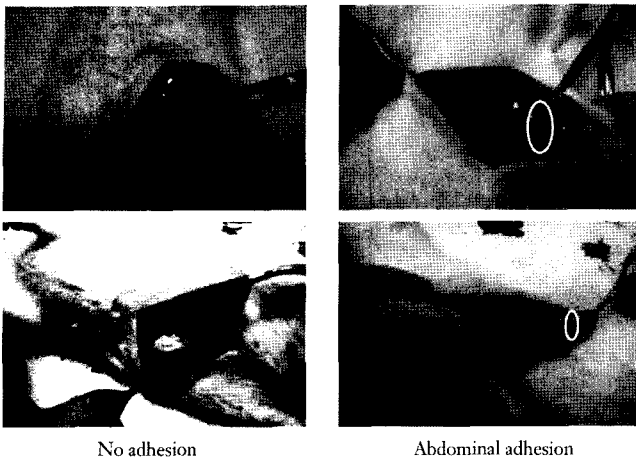


Figure 8. Abdominal adhesion test for PLGA nanofibers with drugs.

결과 PLGA 나노섬유막은 상처부위에서 유착을 효과적으로 줄여주며 또한 약물을 전달하는 물리적인 지지체로 작용함을 밝혔다(Figure 8).

Kim[24] 등은 전기방사된 실크 피브로인을 GBR 멤브레인(guided bone regeneration membrane)으로 활용하기 위해 다양한 생물학적 연구들을 수행하였다. 연구에 사용된 실크 피브로인 멤브레인은 bombyx mori 재생 실크 피브로인을 포름산에 용해하고 전기방사하여 멤브레인을 구성하는 섬유직경이 150~300 nm가 되도록 제조하였다. 이들은 먼저 실크 피브로인 멤브레인의 세포친화성을 알아보았는데, preosteoblast 인 쥐의 MC3T3-E1 세포에 대한 세포증식 시험 결과 실크 피브로인 멤브레인에 MC3T3-E1 세포를 이식한 후 배양기간이 길어짐에 따라 멤브레인에 부착된 세포수가 증가하였고, 이러한 경향은 SEM 사진에서도 배양기간이 경과함에 따라

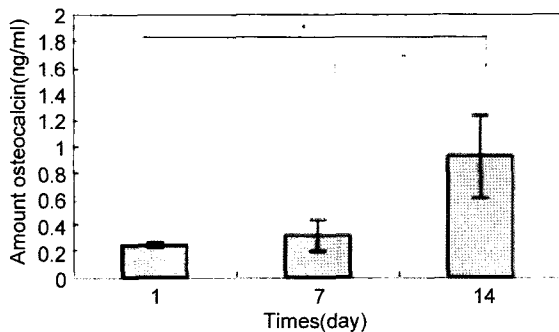


Figure 9. The osteocalcin levels in the culture medium for MC3T3-E1 cells grown on SF nanofiber membranes for 1, 4, and 14 day culture periods. Values represent the mean  $\pm$  S.D. of three samples (\*P < 0.05).

실크 피브로인 멤브레인 표면에 부착된 세포가 많음을 확인할 수 있었다. 또 실크 피브로인 멤브레인에서 성장한 MC3T3-E1 세포에 의해 만들어지는 osteocalcin(골형성 생화학적 표시인자) 양을 측정 한 결과, osteocalcin 측정치가 배양 1일, 7일째에는 낮다가 배양 7일에서 14일 사이에 급격히 증가함을 알 수 있다(Figure 9). 이러한 결과를 토대로 동물 실험에서는 실크 피브로인의 상처 치유 및 뼈 형성에 대한 좋은 결과를 얻었다. 웅성가토(New Zealand white rabbit)의 측

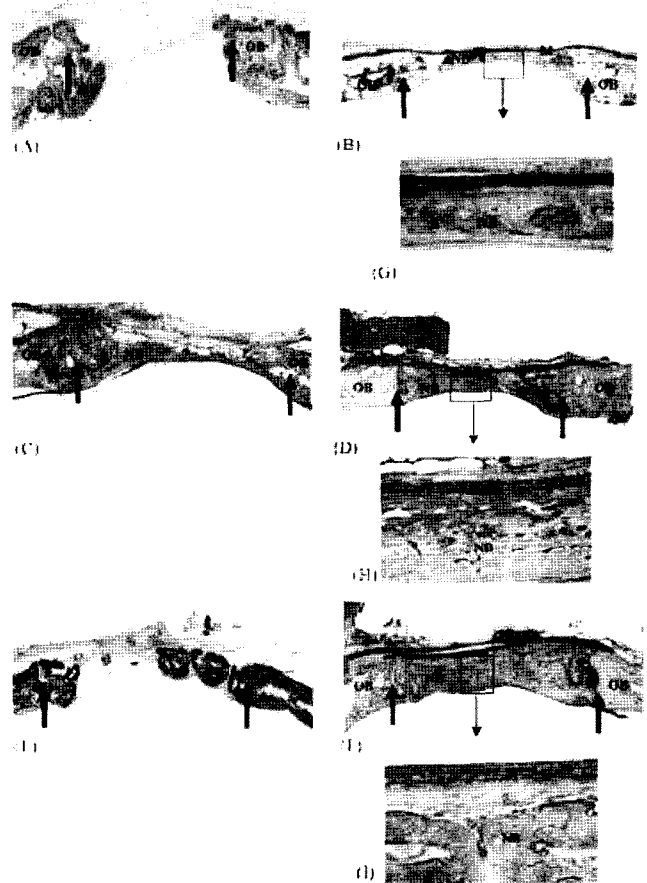


Figure 10. Histologic observation of the SF nanofiber membrane in rabbit calvarial defects: (A) photograph of control group at 4 weeks (20 $\times$ ); (B) photograph of SF nanofiber membrane implanted group at 4 weeks (20 $\times$ ); (C) photograph of control group at 8 weeks (20 $\times$ ); (D) photograph of SF nanofiber membrane implanted group at 8 weeks (20 $\times$ ); (E) photograph of control group at 12 weeks (20 $\times$ ); (F) photograph of SF nanofiber membrane implanted group at 12 weeks (20 $\times$ ); (G) higher magnification of selected site of (B) (100 $\times$ ); (H) higher magnification of selected site of (D) (100 $\times$ ); and (I) higher magnification of selected site of (F) (100 $\times$ ). M: the SF nanofiber membrane; NB: new bone; OB: old bone; Arrow: wound edge. The samples were stained with multiple stain solution.

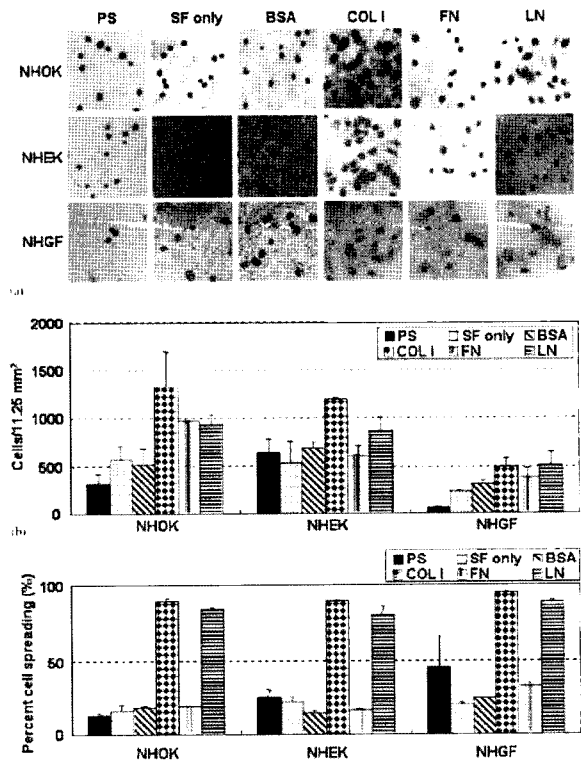


두골에 2개의 원형 결손부를 형성하고 실험군에는 실크 피브로인 멤브레인을 이식하고 대조군에는 멤브레인을 이식하지 않은 채 봉합하여 이식 후 4주, 8주, 12주에 가토를 희생시킨 후 조직학적 관찰을 하였다(Figure 10). 관찰기간 동안 모든 조직에서 염증반응이 관찰되지 않았으며, 모든 수술부위는 감염 없이 잘 치유가 되어 우수한 상처 치유 효과를 나타냈다. 수술 4주 및 8주 후의 조직소견에서 차폐막이 이식되지 않은 대조군의 골 결손부는 섬유성 결합조직으로 치유되고 있었으며, 결손부의 말단으로부터 일부의 신생골이 자라나고 있었다(Figure 10A & 10C). 12주 후의 소견에서는 8주에 비해 골 결손부에 형성된 신생골의 양이 증가된 것이 관찰되었으나, 완전하게 결손부를 채우지는 못하고 있었다(Figure 10E). 그러나 멤브레인이 이식된 실험군에서는 4주에 차폐막 하부의 골 결손부의 대부분에서 신생골의 형성이 관찰되었으며(Figure 10B), 8주에는 골가고 형성이 차폐막 하부의 골결손부 중간 중간에서 관찰되고 있었다(Figure 10D). 이식 후 12주의 조직소견에서는 차폐막 하부의 골결손부가 신생골로 채워지면서 치유가 거의 완전하게 이루어진 것을 볼 수 있었다(Figure 10F). 이러한 동물실험을 통하여 실크 피브로인을 주원료로 하는 나노섬유 멤브레인이 나노기술을 이용한 차세대 생분해성 차폐막으로 우수한 골 형성 능력을 나타냄을 증명하였다.

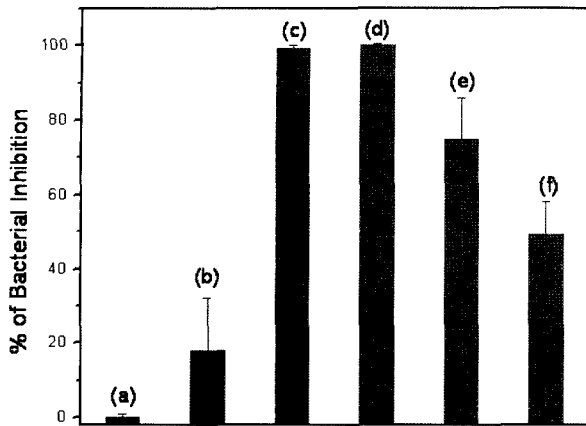
### 3.3. 창상피복재

창상피복재는 상처치유를 하는데 이상적인 환경을 제공하는 것이다. 이를 위해서는 감염을 막고 상처에서 발생하는 삼출물을 제거하며 공기투과도가 높아야 한다. 이러한 면에서 전기방사된 나노섬유 막은 창상피복재에 적합하다고 볼 수 있다. 나노섬유로 제조된 PU를 상처치유에 적용하였는데 돼지의 등 부위에 상처(1x1 cm<sup>2</sup>)를 내고 동일한 크기의 전기방사된 PU 나노섬유로 상처를 덮었다. PU 섬유는 3일에 한번씩 교환하였고 3, 6, 15일째에 상처치유 과정을 관찰하였다. 그 결과 전기방사된 PU 나노섬유 막을 사용하였을 때 상피화 속도가 증가하고 진피가 잘 형성됨을 나타내었다[25]. 다른 연구로 PCL과 PCL-콜라겐 나노섬유 막을 in vitro에서 HDF(human dermal fibroblast)의 부착과 증식에 적용한 것이 있다. 이 연구의 결과는 PCL에 콜라겐을 혼합한 나노섬유 막을 사용하였을 경우가 PCL 단독으로 만들어진 막을 사용하였을 경우보다 6일감이 지나고 나서는 25% 이상 세포의 증식이 높은 것으로 나타났다. 창상피복재에 Ag의 항균효과를 활용하기 위해 홍[26] 등은 Ag 나노입자를 함유한 PVA 나노섬유를 PVA/AgNO<sub>3</sub> 용액을 전기 방사하여 얻었다. 이렇게

만들어진 PVA/Ag 나노섬유 집합체는 155 °C에서 열처리하여 불용화가 되며 표면에 만들어진 많은 양의 Ag 나노입자들로 인해 Ag<sup>+</sup> 이온은 줄어들게 된다. 18시간에 걸친 배양실험 결과 PVA/Ag 나노섬유는 박테리아의 수를 줄이는데 명백한 효과가 있는 것으로 확인되었다. 또한 실크 피브로인 나노섬유를 전기방사한 후 사람의 각화세포와 섬유 아세포에 대한 세포의 부착력을 측정된 결과가 있다[17]. 실크 섬유를 전처리를 통해 세리신을 제거한 실크 피브로인(SF) 스펀지는 98%의 포름산에 3-15%의 농도로 용해하였다. 세포 부착력은 메탄올 처리된 SF 나노섬유를 사용하여 측정하였는데 SF 나노섬유는 여러 종류의 ECM 단백질(Type I 콜라겐, 피브로넥틴, 라니민)을 PBS(phosphate-buffered saline) 용액에서 상온에서 하룻밤 담구어 코팅한 후 사용하였다. 그 결과 Type



**Figure 11.** Cell adhesion and spreading of normal human keratinocytes (NHOK and NHEK) and fibroblasts (NHGF) to methanol-treated SF nanofibers, alone or in conjunction with ECM proteins. (a) Examples of cell adhesion and spreading on type I collagen, fibronectin, or laminin in NHOK, NHEK, and NHGF. (b) Level of cell adhesion of cultured cells on ECM proteins. (c) Incidence of cultured cells spreading on ECM proteins. PS, polystyrene surface only; SF only, silk fibroin nanofibers only; BSA, bovine serum albumin-coated SF nanofibers; Col I, type I collagen-coated SF nanofibers; FN, fibronectin-coated SF nanofibers; LN, laminin-coated SF nanofibers.

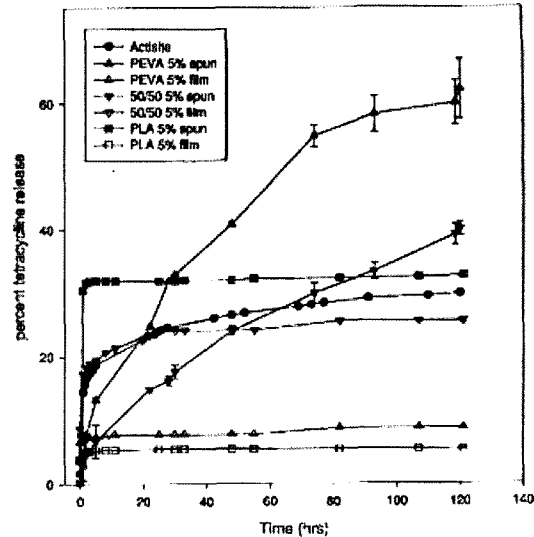


**Figure 12.** Bacteria (*Staphylococcus aureus*) growth behavior after 24 hours : (a) control (without drug and scaffold), (b) PLGA blend scaffold without drug, (c) PLGA blend having 1.59 mg of Mefoxin (ca. 0.8 mg of drug released), (d) PLGA scaffold having 1.64 mg of Mefoxin (ca. 1.1 mg of drug released), (e) PLGA blend (ca. 0.21 mg of drug released) or (f) PLGA (ca. 0.07 mg of drug released) after 1 h immersion in 37 °C water.

I 콜라겐으로 코팅한 SF 나노섬유가 다른 것들에 비해 각 화세포와 섬유 아세포에 대한 세포의 부착 및 확산을 촉진시키는 것으로 나타났다(Figure 11).

### 3.4. 약물전달 시스템(Drug Delivery System, DDS)

약물 전달 체제는 치유 효과를 높이고 약물 과다 복용에 의한 부작용을 최소화할 수 있는 방법으로 알려져 있다. 이를 위해서 DDS는 약물이 필요한 부위에 일정한 양으로 방출되는 것으로 정의된다. 최근에 전기방사된 나노섬유 집합체를 DDS에 적용한 사례가 보고되었다. 생분해성 고분자로 제조된 나노섬유를 사용한 DDS의 주요 기능은 넓은 표면적을 이용하여 물리적인 보호벽 역할 뿐 아니라 동시에 효율적인 약물전달 기능까지 수행하는 것이다. Kim[27] 등은 수용성 항생약제를 전기방사된 PLGA 나노섬유 지지체에 성공적으로 혼합하였다고 보고하였다. 지지체의 형태와 밀도는 약물의 농도와 밀접한 관계가 있다. 약물 방출과 항생 효과는 박테리아의 성장을 90% 이상 억제하는 것으로 나타났다(Figure 12). 또한 tetracycline hydrochloride가 혼합되어 전기방사된 PEVA(poly(ethylene-co-vinylacetate)), PLLA 및 50:50(wt/wt)의 비율로 혼합된 나노섬유에 대한 연구가 있다[28]. 약물은 5%의 농도로 메탄올에 용해되고 클로로포름에 용해된 고분자 용액(14 wt/vol)에 혼합되었다. 약물의 방출은 시료를 5일 동안 완충액에 넣어두고 360 nm에서의 흡광도를 측정하는



**Figure 13.** Percentage release of tetracycline HCL from films and electrospun mats vs. time.

것으로 측정하였다. 결과에 따르면 PEVA 및 혼합된 나노섬유의 경우가 PLLA 단독으로 적용한 것보다 시간에 따른 약물방출 효율이 더 우수한 것으로 나타났다. 필름상과 전기방사된 섬유 집합체 형태에서의 약물방출 거동을 비교한 결과 나노섬유에서의 효율이 더 우수한 것으로 나타났다(Figure 13). Verreck [29] 등은 또한 약물이 부가된 비생분해성 PU 나노섬유를 상처 치유에 적용하였다. 물에 거의 녹지 않고, 비결정성인 약물인 itraconazole과 ketanserin을 사용하여 DMF(dimethylformamide) 또는 DMA(dimethylacetamide) 용매에 약물과 고분자를 용해시켜서 전기방사를 실시하였다.

약물의 방출속도와 거동은 60일간 관찰되었으며 나노섬유의 형태와 약물의 농도(10-40%)에 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 10%의 약물이 첨가된 섬유의 직경은 약 2 μm 인데 비해 40%의 약물이 첨가된 섬유는 300-700 nm의 직경을 나타내었다. 약물의 농도가 낮은 경우 itraconazole은 시간의 제곱에 직선적인 함수 형태로 방출되는 경향을 나타내는데 비해 ketanserin의 경우는 2차원적인 방출거동을 나타낸다. 한편으로 약물 전달체로서 사용되는 전기방사로 만들어진 나노섬유 지지체는 치료의 용도로 DNA 전달에 이용되기도 한다. Luu[30] 등은 PLGA, PLLA-PEG 블록 공중합체와 pCMV β(5mg/ml in Tris-EDTA buffer) 플라스미드 유전자를 혼합하여 전기방사를 실시하여 DNA 전달 지지체를 만들었다. 지지체로부터의 플라스미드 DNA의 방출거동은 20일간 관찰되었으며 초기 2시간 까지 가장 많이 방출되었다. 플라스미드 DNA의 경우와 같이 나노섬유 지지체에서 방출된 DNA는 손상이



없으므로 세포의 유전자 형질전환을 막을 수 있으며 나아가 단백질의  $\beta$ -galactosidase를 인코딩하는데 이용할 수 있다.

#### 4. 결론

지난 십여년간 전기 방사를 통해 만들어진 나노섬유는 생체 의료 분야에서 많은 영역을 넓혀 왔다. 적용 분야는 다양한 종류의 세포를 배양하기 위한 조직공학용 지지체를 비롯하여 창상피복재 및 생체 의료용 기구 및 이식물, 약물 전달 체제 뿐만 아니라 바이오 센서, 바이오 효소, 바이오 촉매 등의 용도에까지 확대 적용되고 있다. 나노섬유 집합체의 가장 주목할 만한 점은 천연 피브릴 구조와 유사한 3차원적인 생체 모방형 구조(biomimetic 3D network structure)를 구현할 수 있는 가능성이다. 이점을 이용하여 조직공학용 지지체를 개발하는 데 있어서 나노섬유 구조에 세포를 이식하고 분화시키는 연구들이 많이 진행되고 있다. 향후 고분자 나노섬유의 더 넓은 용도 전개를 위해서는 나노섬유 표면의 기능화와 나노섬유 자체에 특수한 기능을 부여하는 것이 중요하다. 나노섬유기술과 바이오의 접목은 미래의 나노과학과 생명공학의 발전을 선도할 필수불가결한 융합기술이라고 할 수 있다.

#### 참고문헌

- Grafe, T., and K. Graham, *Inter. Nowov. J.* 12, 51, (2003).
- Ondarcuchu, T., and C. Joachim, *Europhys. Lett.* 42, 215, (1998).
- Feng, L., S. Li, H. Li, J. Zhai, Y. Song, and L. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 1221, (2002).
- Martin, C. R., *Chem. Mater.* 8, 1739, (1996).
- Ma, P. X., and R. Zhang, *J. Biomed. Mater. Res.* 46, 60, (1999).
- Liu, G. J., J. F. Ding, L. J. Guo, B. P. Dymov, and J. T. Gleeson, *Chem. A Eur. J.* 5, 2740, (1999).
- Whitesides, G. M., and B. Grzybowski, *Science* 295, 2418, (2002).
- Reneker, D. H., and I. Chun, *Nanotech.* 7, 216, (1996).
- Flemming, R. G., C. J. Murphy, G. A. Abrams, S. L. Goodman, and P. F. Nealey, *Biomaterials* 20, 573, (1999).
- Desai, T. A., *Med. Eng. & Phys.* 22, 595, (2000).
- Curtis, A., and C. Wilkinson, *Trends Biotech.* 19, 197, (2001).
- Craighead, H. G., C. D. James, and A. M. P. Turner, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 5, 177, (2001).
- Taylor, G., *Proc. R. Soc. A* 280, 383, (1964).
- H. J. Jin, J. Chen, V. Karageorgiou, G. H. Altman, D. L. Kaplan, *Biomaterials*, 25, 1089, (2004)
- Bhatarai, N., D. Edmondson, O. Veiseh, F.A. Matsen, and M. Zhang, *Biomaterials* 26, 6176, (2005).
- Kim, H. W., H. E. Kim, and J. C. Knowles, *Adv. Funct. Mater.* 16, 1529, (2006).
- Rho, K. S., L. Jeong, G. Lee, B. M. Seo, Y. J. Park, S. D. Hong, S. Roh, W.H. Park, and B.M. Min, *Biomaterials* 27, 1452, (2006).
- Min, B. M., Y. You, J. M. Kim, S. J. Lee, and W.H. Park, *Carbohydr. Polym.* 57, 285, (2004).
- Pan, H., H. Jiang, and W. Chen, *Biomaterials* 27, 3209, (2006).
- Vaz, C. M., S. van Tuijl, C. V. C. Bouten, and F. P. T. Baaijens, *Acta Biomater.* 1, 575, (2005).
- Stitzel, J., J. Liu, S. J. Lee, M. Komura, J. Berry, S. Soker, G. Lim, M.V. Dyke, R. Czerw, J. J.Yoo, and A. Atala, *Biomaterials* 27, 1088, (2006).
- Kwon, I.K., and T. Matsuda, *Biomacromol.* 6, 2096, (2005).
- Zong, X., S. Li, E. Chen, B. Garlick, K. S. Kim, D. Fang, J. Chiu, T. Zimmerman, C. Brathwaite, B.S. Hsiao, and B. Chu, *Annals Surg.* 240, 910, (2004).
- K. H. Kim, L. Jeong, H. N. Park, S. Y. Shin, W. H. Park, S. C. Lee, T. I. Kim, Y. J. Park, Y. J. Seol, Y. M. Lee, Y. Ku, I. C. Rhyu, S. B. Han, C. P. Chung, *J. Biotech.*, 120, 327, (2005).
- Khil, M.S., D. I. Cha, H. Y. Kim, I. S. Kim, and N. Bhatarai, *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.* 67B, 675(2003).
- Hong, K.H., J.L. Park, I.H. Sul, J.H. Youk, and T.J. Kang, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* 44, 2468, (2006).
- Kim, K., Y. K. Luu, C. Chang, D. Fang, B. S. Hsiao, B. Chu, and M. Hadjiargyrou, *J. Control. Rel.* 98, 47, (2004).
- Kenawy, E.R., G.L. Bowlin, K. Mansfield, J. Layman, D.G. Simpson, E. H. Sanders, and G. E. Wnek, *J. Control. Rel.* 81, 57, (2002).
- Verreck, G., I. Chun, J. Rosenblatt, J. Peeters, A.V. Dijk, J. Mensch, M. Noppe, and M. E. Brewster, *J. Control. Rel.* 92, 349, (2003).
- Luu, Y.K., K. Kim, B. S. Hsiao, B. Chu, and M. Hadjiargyrou, *J. Control. Rel.* 89, 341, (2003).

# 특 집



● 남영식, 박원호, 박귀덕, 한동근



**남 영 식**

충남대학교 BK21 사업팀

1990. 서울대학교 섬유공학과 졸업  
1992. 서울대학교 섬유공학과(석사)  
2004. 충남대학교 섬유공학과(박사)  
1992-2000. 주)삼양사 중앙연구소 선임연구원  
2000-2005. 주)HUVIS 제2연구소 책임연구원  
2006-2006. 주)금오텍 연구소 수석연구원  
2006-현재. 충남대학교 BK21 사업단 계약교수(기술융합형 산업용 섬유 인력 양성 사업팀)



**박 원 호**

충남대학교 유기소재·섬유시스템전공

1985. 서울대학교 섬유공학과 졸업  
1987. 서울대학교 섬유공학과(석사)  
1993. 서울대학교 섬유공학과(박사)  
1996-1997. 미국 University of Massachusetts at Amherst 고분자공학과 (Post-Doc.)  
1993-1999. 금오공과대학교 고분자공학과 전임강사, 조교수, 부교수  
1999-현재. 충남대학교 바이오응용화학부 유기소재·섬유시스템전공 부교수, 교수  
전화: 042-821-6613  
e-mail: parkwh@cnu.ac.kr



**박 귀 덕**

한국과학기술연구원

1993. 한양대학교 화학과 졸업  
1996. 한양대학교 생화학(석사)  
2001. 미국 University of Iowa 의공학과(박사)  
2002-2004. 미국 University of Memphis/ VA Medical Center(Post-Doc.)  
2005-2006. 아주대학교 세포치료센터 연구조교수  
2007-현재. 한국과학기술연구원 바이오소재연구센터 선임연구원



**한 동 근**

한국과학기술연구원

1983. 한양대학교 섬유공학과 졸업  
1985. 한양대학교 섬유공학과(석사)  
1993. 서울대학교 의용생체공학과(박사)  
1995-1996. 미국 California Institute of Technology(칼텍) 화학/화공부 (Post-Doc. Associate)  
1985-현재. 한국과학기술연구원 바이오소재연구센터연구원, 선임연구원, 책임연구원  
e-mail: dkh@kist.re.kr