

# 자가 골수세포와 고분자 폴리머를 이용한 인공 혈관의 개발

최진욱\* · 임상현\* · 홍유선\* · 김병수\*\*

## Development of Artificial Vessels with Autologous Bone Marrow Cells and Polymers

Jin Wook Choi, M.D.\*, Sang-Hyun Lim, M.D., Ph.D.\*, You Sun Hong, M.D.\*, Byung Soo Kim, Ph.D.\*\*

**Background:** To treat anastomosis site stenosis and occlusion of the artificial vessels used in vascular surgery, tissue-engineered artificial vessels using autologous cells have been constructed. We developed artificial vessels using a polymer scaffold and autologous bone marrow cells and performed an in vivo evaluation. **Material and Method:** We manufactured a vascular scaffold using biodegradable PLCL (poly lactide-co-ε-caprolactone) and PGA (poly glycolic acid) fibers. Then we seeded autologous bone marrow cells onto the scaffold. After implantation of the artificial vessel into the abdominal aorta, we performed an angiography 3 weeks after surgery. After the dogs were euthanized we retrieved the artificial vessels and performed histological analysis. **Result:** Among the six dogs, 2 dogs died of massive bleeding due to a crack in the vascular scaffold 10 days after the operation. The remaining four dogs lived for 3 weeks after the operation. In these dogs, the angiography revealed no stenosis or occlusion at 3 weeks after the operation. Gross examination revealed small thrombi on the inner surface of the vessels and the histological analysis showed three layers of vessel structure similar to the native vessel. Immunohistochemical analysis demonstrated regeneration of the endothelial and smooth muscle cell layers. **Conclusion:** A tissue engineered vascular graft was manufactured using a polymer scaffold and autologous bone marrow cells that had a structure similar to that of the native artery. Further research is needed to determine how to accommodate the aortic pressure.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:160-169)

- Key words:** 1. Tissue engineering  
2. Graft  
3. Vascular prosthesis

### 서 론

혈관질환의 수술에 사용되는 인공 도관은, 대동맥 질환과 같은 대구경 혈관에 사용하는 경우에는 혈관 막힘 현상이 잘 일어나지 않으나, 혈관의 직경이 작은 부위에 사용할 때에는 혈관이 잘 막히게 되는데, 이는 문합 부위에서 주변 정상혈관의 내벽이 증식됨으로 인한 경우와, 인공혈관 내부에서 혈전 등이 생김으로 인하여 발생

하게 된다. 이를 개선하기 위해 다양한 재료와 방법으로 인공혈관을 만들기 위한 시도가 있어 왔으며, 특히 조직공학적 방법과 자가 세포를 이용한 조직공학적 인공혈관의 제작에 대한 연구가 진행 중인데, 이에 사용되는 혈관 지지체로 제품화된 인공혈관을 이용하거나[1-4], silastic 관을 이용하여 혈관과 유사한 도관을 만들거나[5], 이종혈관에서 획득한 혈관 세포들을 생분해성 고분자 간질(matrix) 위에서 배양하여 생체내에서 혈관의 기능을

\*아주대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Ajou University School of Medicine

\*\*한양대학교 공과대학 응용화학공학과

Department of Chemical Engineering, Hanyang University

†2004년 학술진흥재단 신진교수 연구비(과제번호 KRF-2004-003-E00159)의 지원에 의한 연구임.

논문접수일 : 2007년 7월 10일, 심사통과일 : 2007년 11월 19일

책임저자 : 임상현 (443-721) 수원시 영통구 원천동 산 5, 아주대학교의료원 흉부외과

(Tel) 031-219-5214, (Fax) 031-219-5215, E-mail: goodsurgeon@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

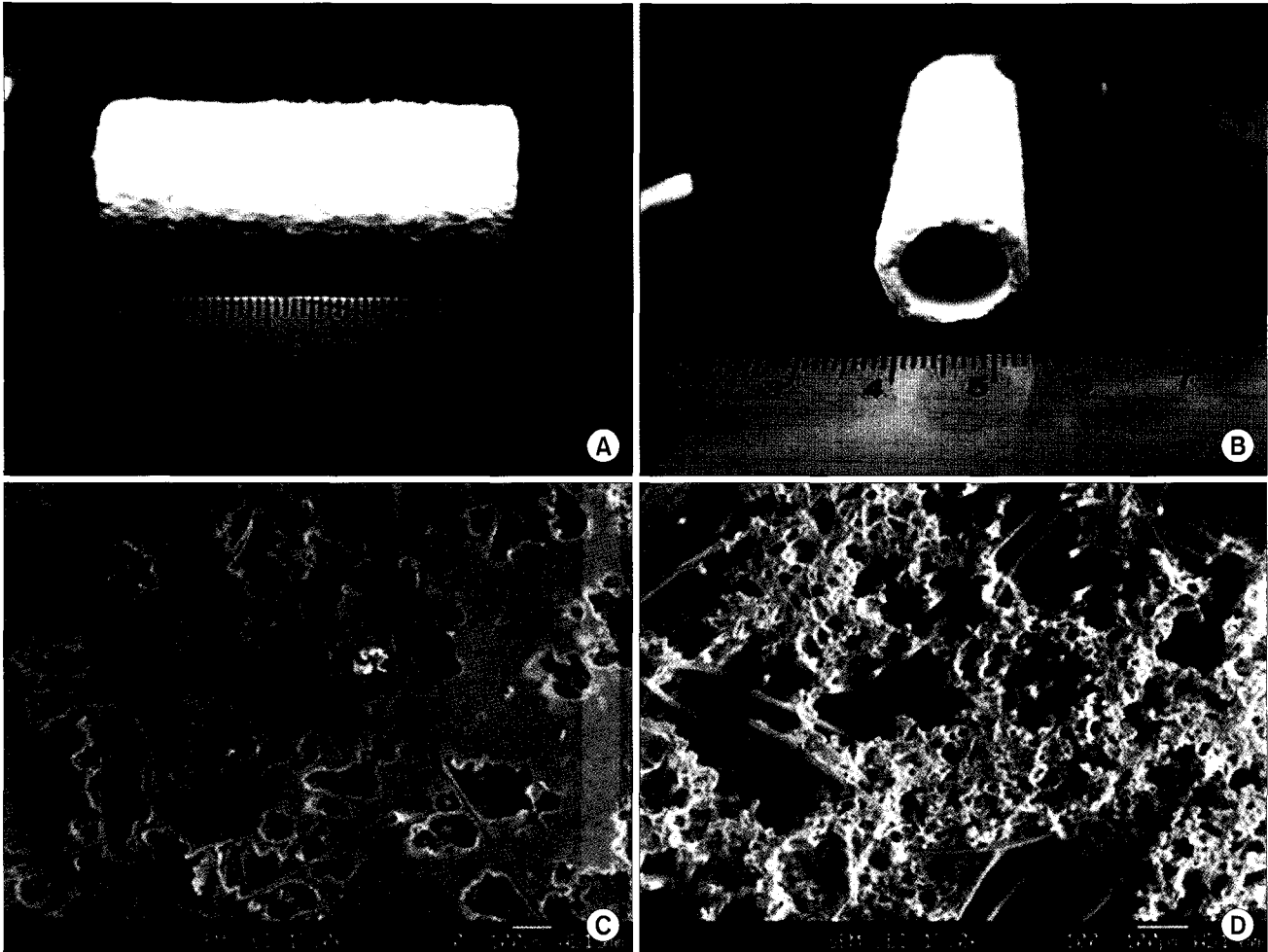


Fig. 1. (A, B) PGA/PLCL vascular scaffold. The length was about 4 cm and inner diameter was about 7~8 mm. (C) SEM (Scanning Electron Microscopic) view (inner surface of graft) ( $\times 80$ ). (D) SEM view of cut off surface of graft ( $\times 100$ ).

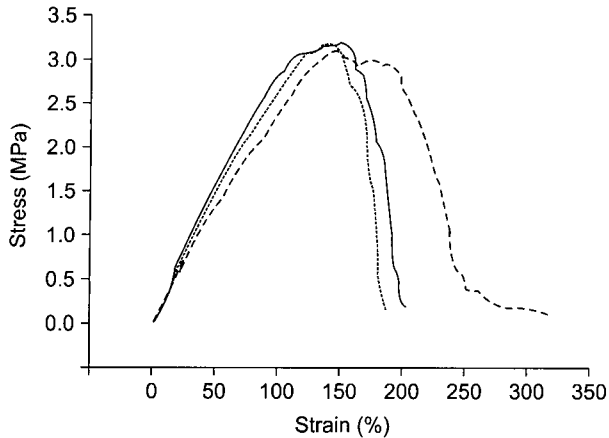
일부 나타내는 혈관 도관으로 만드는 등[6]의 방법들을 사용하여 왔다. 또한 줄기세포가 조혈세포의 분화 뿐 아니라 골, 연골, 지방, 근육 등 여러 골격조직으로 분화될 수 있음이 알려진 후에[7], 자가 혈관 내피 세포나 줄기 세포들을 이용한 인공 혈관의 제작도 시도되고 있는데, Bhattacharya 등[2]은 polyester 도관 위에 CD34+ 골수세포를 이식하였을 때 도관의 내피세포화 및 미세 혈관생성이 촉진되는 것을 보고하였고, Deutsch 등[3]은 이러한 기술을 임상에 응용하였다. Kaushal 등[8]은 피실험동물에서 획득한 혈관내피 전구세포를 탈세포화된 혈관에 이식하여 생체에 이식하였으며, 최근에 골수세포에서 혈관 내피 세포 뿐만 아니라[9] 혈관 평활근도 분화할 수 있음이 보고된[10] 후 자가 골수 세포를 이용한 조직공학적 인공혈관의 제작도 이루어지고 있다[11,12]. 이에

저자들은, 생접합성 화합물에 자가 줄기세포를 배양하여 인공혈관을 제작할 경우, 도관내에 내피세포화가 이루어짐으로써 기존의 혈관 막힘 현상을 해결할 수 있을 것이라는 가정하에, 생흡수성이 있는 고분자 폴리머로 튜브 모양의 지지체를 만들고 피실험 동물의 자가 골수 세포를 배양하여, 만들어진 고분자 폴리머 지지체에 이식한 후, 이를 피실험 동물에 이식하여 혈관의 단기간 개통성을 확인하고 조직학적인 분석을 함으로써 조직공학적 인공혈관의 가능성을 실험하여 보았다.

## 대상 및 방법

### 1) 실험동물 및 대상

몸무게 20~25 kg이 되는 6마리의 잡견을 이용하였으

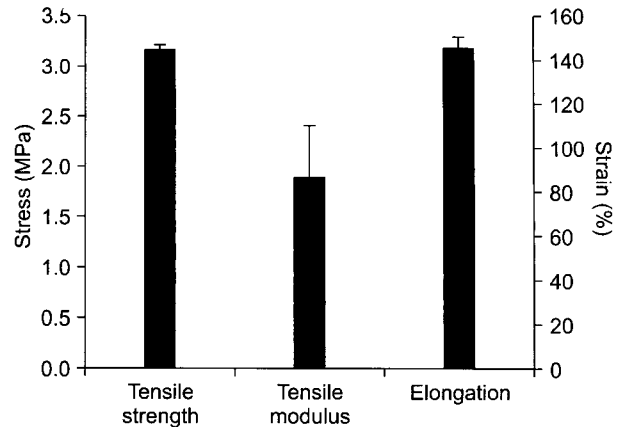


**Fig. 2.** The stress-strain curve of PGA/PLCL vascular scaffold (n=3). A stress-strain curve is a graph derived from measuring load (stress) versus extension (strain) for materials during tensile test, which can show maximum tensile strength (the stress at break point), maximum tensile elongation (the strain at break point), and tensile modulus (the slope of stress-strain curve). Three PGA/PLCL scaffolds showed similar tensile behavior in tensile tests using Instron, a mechanical tester.

며, 동물의 취급은 연세대학교 의과대학 실험동물위원회 (Committee for the Care and Use of Laboratory Animals) 방침 및 동물실험 관련 법규에 따라 인도적으로 시행하였다. 실험 동물은 모든 실험이 시행되기 전날 밤부터 금식을 시행한 후 실험 당일에는 주사마취 및 전신마취를 시행하면서 실험을 시행하였고, 수술이 끝난 후에는 항생제와 진통제를 7일간 매일 투여하면서 동물의 회복을 도왔다.

## 2) 고분자 폴리머를 이용한 혈관용 지지체의 제작

생분해성 고분자 재료인 poly (lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) (PLCL)과 poly (glycolic acid) (PGA) fiber를 solvent casting 및 particle leaching 방법을 적용하여 혈관용 지지체를 제작하였다. PLCL 고분자를 chloroform에 용해시키고 PGA fiber 및 sodium chloride (50~100  $\mu$ m) 입자와 혼합한 후 상온에서 casting하였다. 혈관 모양의 지지체로 제작하고 3일간 증류수에서 저어주면서 염분을 제거한 후에 3일간 진공 하에 두어 용매를 제거하였다. 다공성의 지지체를 -20°C에서 6시간 이상 얼린 후, 동결건조하였고, 내경 : 8 mm, 길이 : 4 cm의 혈관 지지체를 저온에서 ethylene oxide gas로 멸균하였다.



**Fig. 3.** Tensile properties of PGA/PLCL vascular scaffolds obtained from a stress-strain curve (in Fig. 2). Tensile tests indicated that tensile strength, modulus, and elongation of the PGA/PLCL scaffolds were  $3.16 \pm 0.05$  MPa,  $1.91 \pm 0.49$  MPa, and  $145.6 \pm 4.9\%$ , respectively.

## 3) 자가 골수 세포의 획득 및 이를 이용한 복합 인공혈관의 제작

자가 골수 세포의 획득 및 배양은 이전의 논문에서 기술한 방식[11,12]대로 시행하였다. 골수 세포를 피실험 동물의 장골에서 골수 채취용 주사기를 이용하여 획득한 후, Ficoll-Paque reagent (Amersham Bioscience, Arlington Heights, IL)를 이용하여 단핵구층만을 분리하고, smooth  $\alpha$ -actin 양성반응인 세포들은 10% FBS M199 배지(Gibco BRL, Gaithersburg, MD)에서, vWF, CD31 양성반응인 세포들은 EBM-2 배지(Clonetics, San Diego, MO)에서 3주간 배양하였다. 3주간의 배양기간을 거친 후 M199 배지에서 배양된 세포들을 고분자 폴리머 지지체의 바깥쪽에  $4 \times 10^7$ /mL의 세포 농도로 균일하게 이식하였고, 2시간 후에 EBM-2 배지에서 배양된 세포들을  $1 \times 10^7$ /mL의 세포 농도로 고분자 폴리머 지지체의 안쪽에 균일하게 이식하였다. 이식한 후에는 7일간 추가적으로 in vitro 배양을 시행한 후, 이식실험에 사용하였다.

## 4) 만들어진 인공혈관의 생체내 이식

피실험 동물을 수술 전날 밤부터 금식시킨 후 전신 마취 및 기관삽관을 시행한 후, 호흡기에 연결하여 기계호흡을 시행하였고, 실험동물의 좌측 복부를 깨끗이 면도한 후 베타딘과 알코올로 수술 부위를 깨끗이 소독하였다. 좌측 늑골 하연과 평행하게 약 7 cm의 절개를 가한

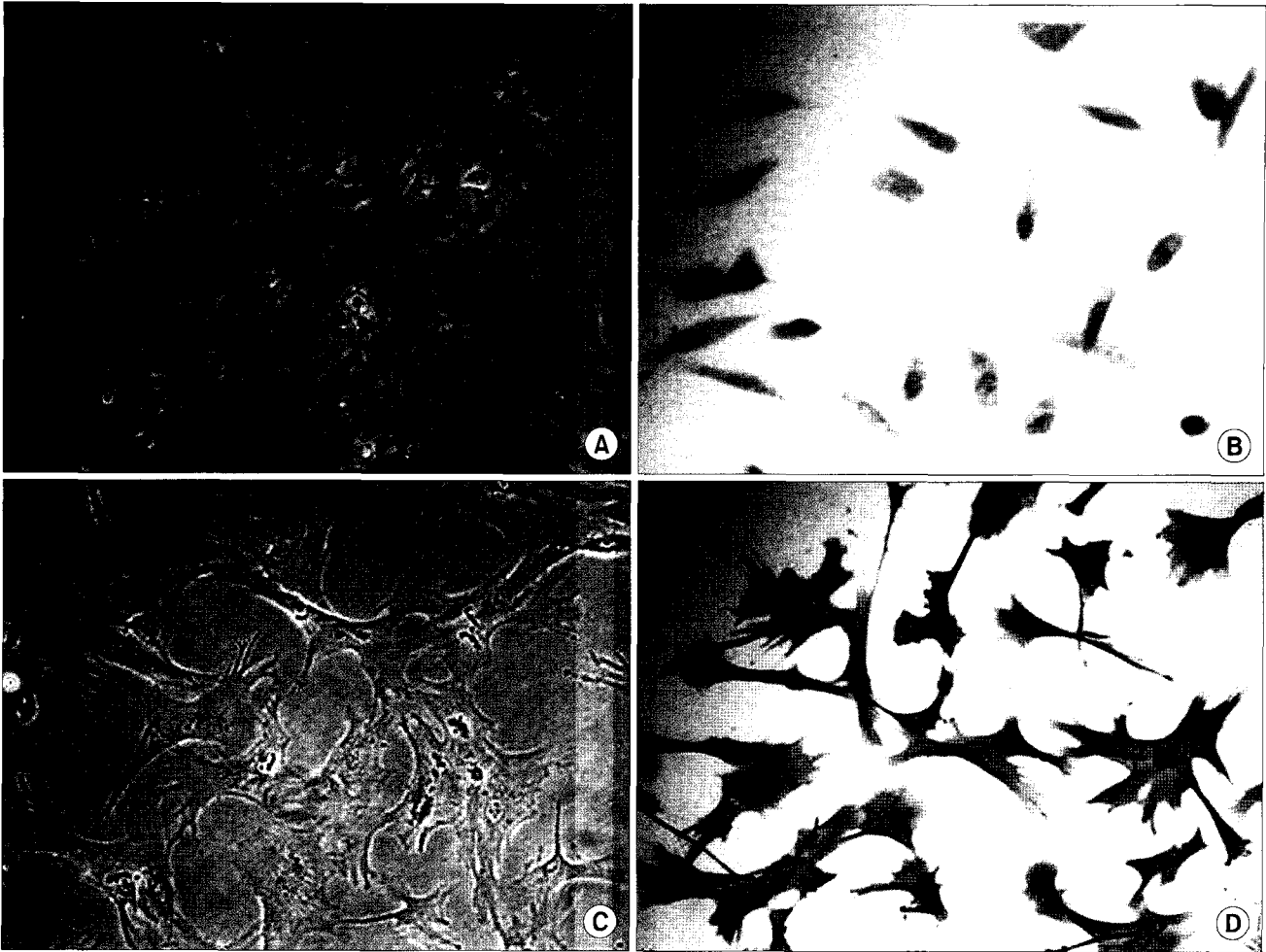


Fig. 4. (A) Endothelial cell derived form bone marrow cell (x100). (B) Immunohistochemical stain for von Willebrand Factor (x100). (C) Vascular smooth muscle cell derived form bone marrow cell (x100). (D) Immunohistochemical stain for smooth muscle  $\alpha$ -actin (x100).

후에 후복막을 통하여 복부 대동맥에 접근하였다. 복부 대동맥을 노출시킨 후, 헤파린 2,000 unit을 정맥주사하고 5분 후에 복부대동맥의 신장동맥 직하부와 양측 장골 동맥으로 분지되는 부위를 혈관결자로 잡은 후 4 cm 길이의 복부대동맥을 제거하였다. 제작된 복합 인공 혈관을 polypropylene 비흡수성 봉합살(prolene 6/0)를 이용하여 연속봉합으로 단단 문합하였다. 혈관을 문합 후 혈관 결자를 풀고 혈류를 개통시켰고, 절개한 상처를 층층이 봉합한 후에, 1주일간 항생제와 진통제를 근육 주사하였다.

#### 5) 이식된 골수줄기 세포가 부착된 인공복합 혈관의 평가

혈관 이식 3주 후에 피실험 동물을 전신 마취 하여,

혈관의 개통성 여부를 혈관조영술 검사를 시행하여 확인하였다. 이후에 피실험 동물을 안락사시켰고, 부검을 시행하여 인공혈관 양쪽의 정상적 자가 혈관을 포함한 인공혈관을 획득하였다. 획득한 혈관조직을 포르말린에 고정한 후 H&E 염색을 통하여 혈관의 구조를 관찰하였고, 획득한 혈관 조직에 대한 Elastin 염색과 trichrome 염색을 통하여 혈관의 중막의 구조를 관찰하였으며, vWF 항체를 이용한 면역조직 염색을 시행하여, 혈관 내벽의 내피세포화를 조사하고, smooth muscle  $\alpha$ -actin 염색을 하여 혈관 중막의 평활근 조직 형성을 조사하였다.

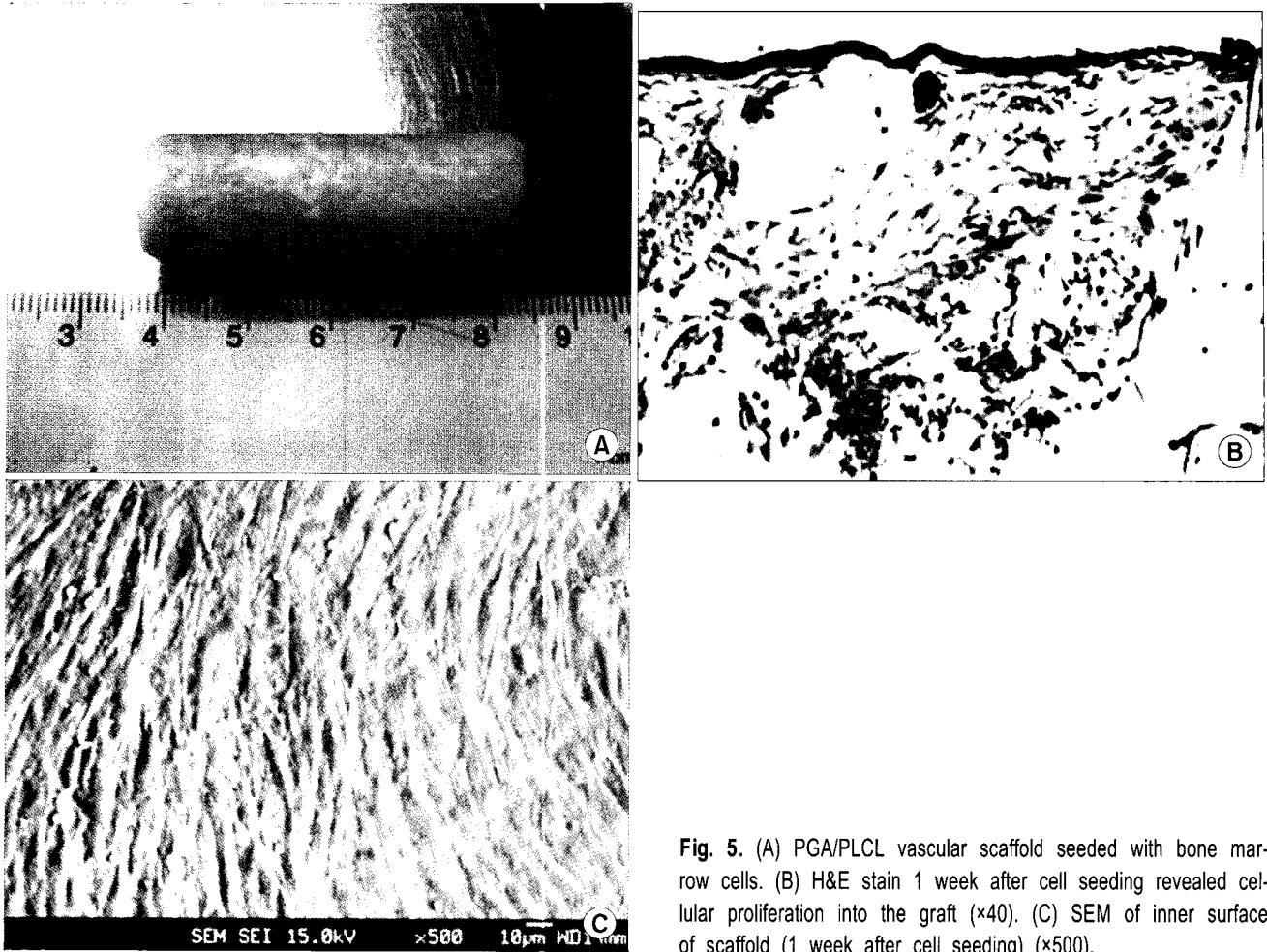


Fig. 5. (A) PGA/PLCL vascular scaffold seeded with bone marrow cells. (B) H&E stain 1 week after cell seeding revealed cellular proliferation into the graft ( $\times 40$ ). (C) SEM of inner surface of scaffold (1 week after cell seeding) ( $\times 500$ ).

## 결 과

6마리의 피실험 동물 중 2마리가 수술 후 10일에 급사하였으며, 부검결과 혈관 지지체에 균열이 발생하여 이를 통한 다량의 출혈로 인하여 사망한 것으로 판단되었다. 나머지 4마리의 피실험동물들은 수술 후 3주일까지 잘 살아 있었으며, 이식 3주 후에 혈관 조영술을 시행하고 안락사를 시행한 후에 혈관들을 적출하였다.

### 1) PGA/PLCL 혈관 스캐폴드 제작 및 분석

제작된 PGA/PLCL 혈관 지지체(Fig. 1A, B, 길이: 40 mm, 내경: 7~8 mm)는 다공성 구조(Fig. 1C, D)를 가지고 있어서 세포의 부착에 유리한 환경을 제공할 수 있었으며, 기계적 물성 측면에서는 PGA/PLCL hybrid scaffold는 PLCL 고유의 탄성을 가지고 있으면서 PGA fiber로 물성이 보완되어서 향상된 tensile strength를 보여주었다

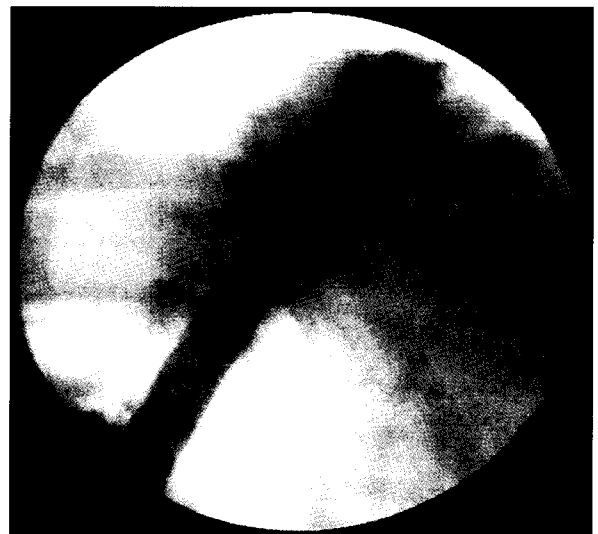


Fig. 6. Angiographic view 3 weeks after implantation. There is no stenosis or occlusion.

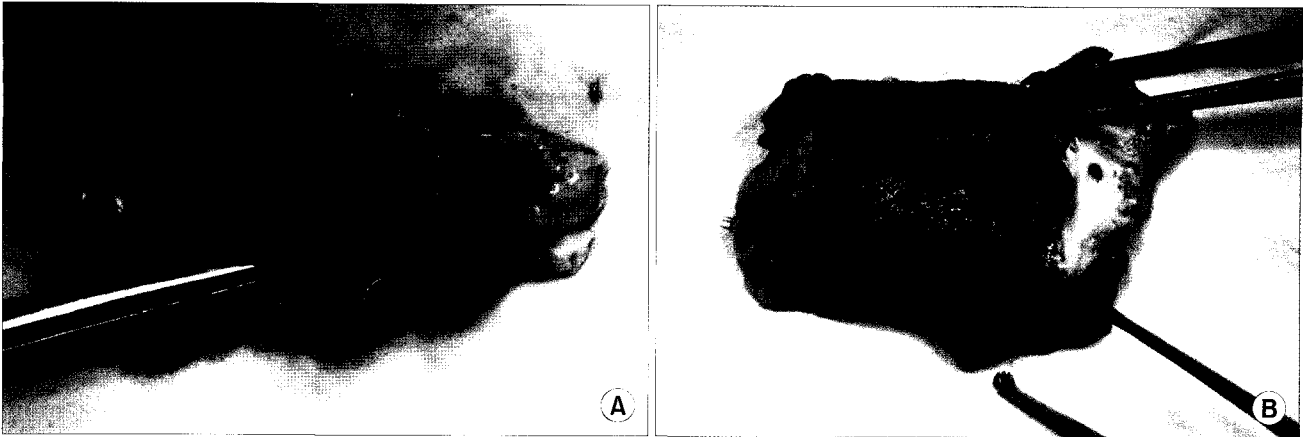


Fig. 7. (A) Gross view of retrieved graft, 3 weeks after implantation. (B) Inner surface looks smooth, but there were many small thrombi on the surface.

(Fig. 2, 3).

### 2) 골수 유래 줄기세포의 혈관내피세포 및 평활근 세포로의 분화

EBM-2 배지에서 배양된 골수세포(Fig. 4A)는 von Willebrand Factor에 대한 면역염색(Fig. 4B)을 통해 혈관 내피세포로의 분화를 확인하였고, M199 배지(10% FBS 첨가)에서 분화, 배양된 골수세포(Fig. 4C)는 smooth muscle  $\alpha$ -actin에 대한 면역염색(Fig. 4D)을 통해 평활근세포로의 분화를 확인하였다.

### 3) 분화, 배양된 골수줄기세포의 혈관 지지체 부착 및 배양

분화, 배양된 혈관내피세포와 평활근세포를 PGA/PLCL 혈관 지지체에 부착시킨 후 1주일 동안 M199 배지(20% FBS, VEGF, bFGF 첨가)에서 배양하였다(Fig. 5A). 골수줄기세포가 부착되어 배양된 혈관 지지체에 대한 조직학 분석 및 주사전자현미경 분석을 통해 골수줄기세포가 지지체에 잘 부착되어 있음을 확인하였다(Fig. 5B, C).

### 4) 만들어진 인공 혈관의 생체 이식 후 개통성 확인

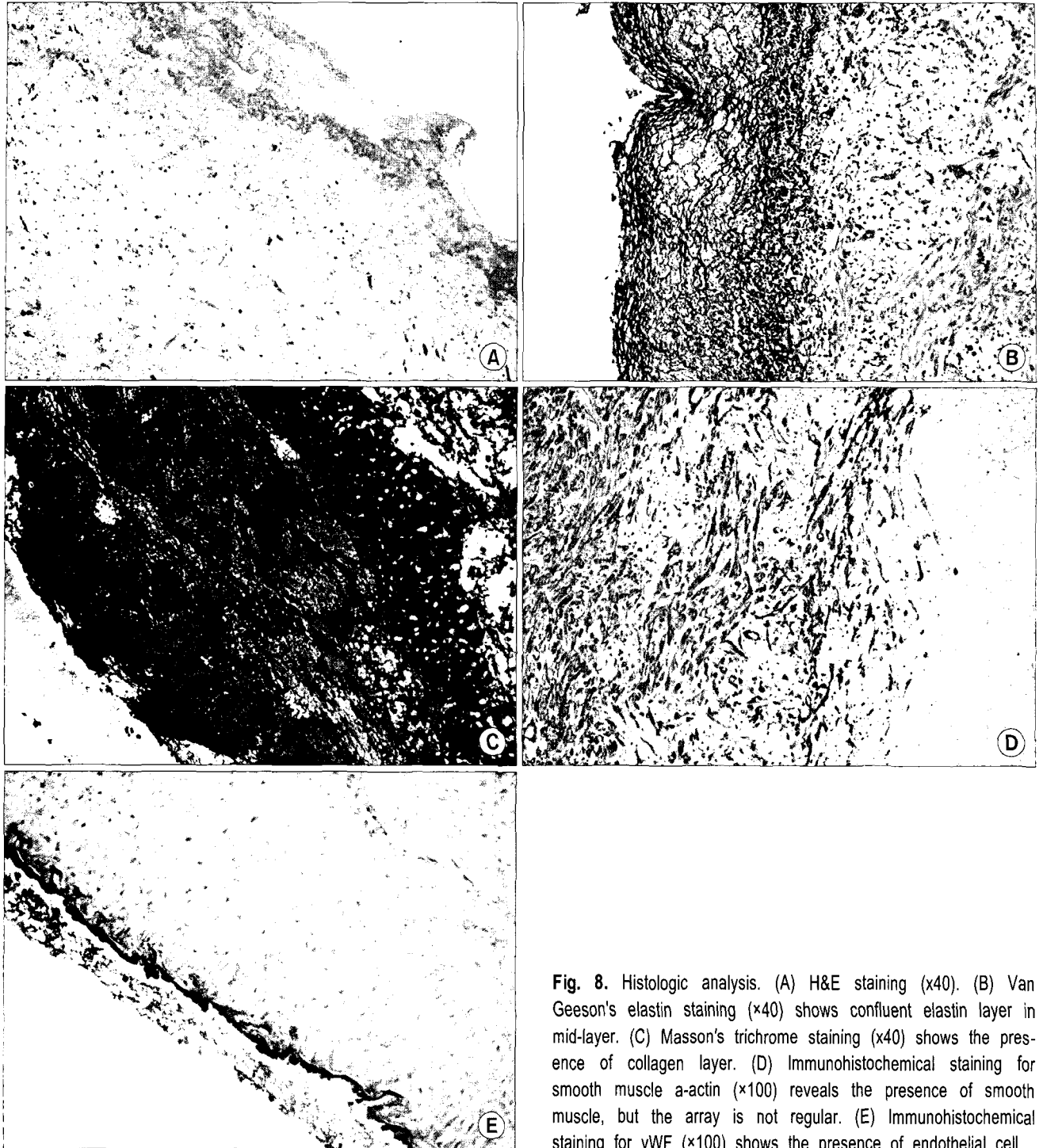
만들어진 인공혈관을 개의 복부 대동맥에 이식하고 10일 및 3주 후에 혈관 조영술을 시행한 결과, 혈관 조영술 상 인공 혈관의 개통성은 잘 유지되고 있었으며, 혈관이 좁아지거나 하는 소견도 없었고, 문합 부위도 정상 형태를 유지하였다(Fig. 6).

### 5) 생체 이식 후 적출된 혈관의 조직학적 분석

생체에 이식한 후 3주 후에 적출한 인공 혈관의 외견상 혈관은 주변 조직과의 유착이 심하지 않았으며, 주변으로부터의 세포나 조직의 침윤을 관찰하기 어려웠다(Fig. 7A). 혈관의 내면은 매끄러워 보였으나, 혈관 내면에 작은 혈전들이 생성되어 있는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 7B). 조직학적 검사상 H&E 염색에서 인공 혈관의 형태는 정상과 유사한 3층의 구조를 나타냈었으나 혈관의 내막에 혈전이 생성되어 있는 것을 관찰할 수 있었고(Fig. 8A), 폴리머 지지체 사이의 세포들은 생체 이식 전(Fig. 5B)에 비하여 그 수가 많아지고 촘촘하여 졌으나, 폴리머 지지체는 부위에 따라 생분해성 정도가 달랐으며, 거의 대부분의 영역에서 폴리머 지지체가 흡수되지 않고 남아있었다. 또한 elastin 염색상에서 elastin 층이 발달되어 있는 것을 확인할 수 있었고(Fig. 8B), trichrome 염색에서 collagen이 재생된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 8C). Smooth muscle  $\alpha$ -actin에 대한 면역 염색을 시행하였을 때 인공 혈관의 중막에 평활근이 잘 재생된 것을 확인할 수 있었으나(Fig. 8D), 평활근의 배열은 정상의 배열과 달리 방향성이 결여되어 있었다. Von Willebrand factor에 대한 면역 염색을 시행하였을 때 혈전이 생성되지 않은 부분에서는 혈관내피세포를 관찰할 수 있었으나(Fig. 8E), 혈전이 붙어있는 부분에서는 vWF에 대한 염색에 음성을 나타내었다.

## 고 찰

환자들에게 사용되는 인공혈관을 조직공학적인 방법의



**Fig. 8.** Histologic analysis. (A) H&E staining (x40). (B) Van Geeson's elastin staining (x40) shows confluent elastin layer in mid-layer. (C) Masson's trichrome staining (x40) shows the presence of collagen layer. (D) Immunohistochemical staining for smooth muscle  $\alpha$ -actin (x100) reveals the presence of smooth muscle, but the array is not regular. (E) Immunohistochemical staining for vWF (x100) shows the presence of endothelial cell.

로 만들려는 연구들은 계속되고 있는데, 저자들은 탈세포화된 혈관 지지체에 자가 골수 세포를 부착시켜서 생체에 이식하였을 때 8주 후에 자가 혈관과 매우 유사한 혈관이 재생되는 것을 보고한 바 있다[11,12]. 이번 실험

은 탈세포화된 혈관 지지체 대신에 다공성의 폴리머를 혈관 지지체로 이용하였는데, 이는 동종의 혈관 조직을 얻기가 쉽지 않고, 탈세포화 후에도 약 1.7%의 DNA가 혈관 지지체에 남아 있는 것을 확인하였기에, 번역의 문

제에서 자유롭고 다량으로 얻을 수 있는 생분해성 다공성 폴리머를 지지체로 이용하였다. Zund 등[13]은 저자들과 유사하게 흡수성이 있는 mesh 위에 사람의 섬유아세포와 내피세포를 이식하여 혈관을 제작한 바 있고, Widmer 등[14]은 다공성의 폴리머를 이용하여 조직이 생성되는 유도체로 삼고자 연구를 시행한 바 있다.

저자들의 연구에 사용된 다공성의 폴리머 혈관 지지체는 PLCL을 바탕으로 하여 PLGA로 보완하여 주었는데, 물리적 성질에 대한 검사에서 PGA/PLCL 혈관 지지체는 PLCL 고유의 탄력성을 가지고 있으면서 PGA fiber로 물성이 보완되어 향상된 tensile strength를 갖는 것으로 나타났다. 이러한 물성을 바탕으로 압력이 높은 복부 대동맥에 이식하였는데, 2예에서 지지체의 균열에 의한 출혈이 발생하였고, 나머지 4예에서는 3주 후에도 인공혈관의 파열이나 유출은 관찰되지 않았다. 생분해성 다공성의 폴리머를 혈관 지지체로 사용할 때 중요한 것은 폴리머의 생분해 시기를 조절하는 것인데, 이식된 자가 세포들이 완전히 자라나서 충분한 인장력을 갖게 되기 전에 폴리머의 분해가 일어나게 되면 혈관 파열의 위험이 있고, 이를 예방하기 위하여 지지체의 분해가 너무 더디게 되도록 조절하면 혈관의 탄성이 떨어지게 된다. Shinoka 등[15]은 생분해성 폴리머를 이용한 인공혈관을 환자에 직접 이식하였는데, 이때는 압력이 낮은 환자의 폐동맥에 인공혈관을 이식하였기 때문에 혈관 파열이나 유출의 위험이 없지만, 저자들의 연구에서와 같이 압력이 높은 대동맥에 이식하는 경우에는 충분한 시간 압력을 견뎌줄 수 있도록 재질을 조절하는 것이 필요하다. 그러나 아직 다공성의 폴리머가 생체내에서 어느 정도 지났을 때 얼마나 흡수되는지에 대한 정확한 연구는 아직 없는 상태이다. 저자들의 연구에서 두 마리의 피실험동물이 인공혈관 파열로 사망하였는데, 고분자 폴리머의 제작과정에서의 문제 이외에 폴리머의 생체내 흡수가 너무 빨리 이루어졌을 가능성이 있다. 생존한 실험 동물들에서 3주 후에 혈관을 적출하였을 때 골수세포들이 폴리머 사이로 파고 들어간 것을 확인할 수 있었으나, 거의 모든 곳에서 폴리머가 남아서 혈관의 벽을 지지해주는 것을 확인할 수 있었다. 이는 높은 압력을 견뎌야 하는 복부 대동맥 인공혈관에서는 필수적인 요소로, 이식된 세포들이 충분히 자라서 충분한 압력을 견딜 때까지 폴리머 지지체가 지속되는 것이 필요하리라 생각되는데, 장기간 지속되는 지지체를 만들려면 인공혈관이 너무 딱딱해지는 경향이 있기 때문에 이에 대한 연구가 추가적으로 필

요하리라 생각된다.

저자들의 연구에서 피실험동물에 이식하기 전 검사한 조직 검사상 만들어진 인공혈관의 중막과 외막에서는 아직 충분한 세포의 증식이 이루어지지 않은 것을 확인할 수 있었으나, 주사 전자현미경을 이용한 검사에서는 혈관의 표면에 세포들이 잘 입혀져 있는 것을 확인할 수 있었다. 이는 1주일이라는 추가적인 배양 시간이, 이식된 세포들이 혈관지지체 속으로 자라 들어가기에 부족하기에 충분한 세포의 증식이 일어나지 않은 것으로 생각되며, 생체 이식 후에 지속적인 증식이 이루어지는 것을 생체 이식 3주 후에 적출한 혈관에서 확인할 수 있었다.

피실험동물들에서 추출한 골수세포들은 각각의 EBM-2 배지와 M199 배지에서 배양된 후 면역 화학 검사에서 혈관내피세포와 평활근세포로의 분화를 확인할 수 있었는데, 이는 이미 보고하였던 결과들과 동일한 결과를 나타내었고[11,12], 이를 통하여 조직공학적 혈관의 재생에 자가 골수세포를 이용하는 것이 가능함을 다시 한번 확인할 수 있었다.

생체 이식 후 3주까지 생존한 피실험 동물들에서 시행한 혈관 조영술상 인공혈관들은 모두 다 잘 개통되어 있었으며, 막히거나 좁아진 곳은 없었다. 조직학 검사상 혈관의 3층의 형태를 비슷하게 갖추고 있었으며, elastin이나 평활근층이 잘 발달되어 있는 것을 확인함으로써 이식한 평활근 세포들이 잘 생착하고 있는 것을 알 수 있었고, vWF 양성인 세포들을 혈관 내표면에서 확인함으로써 혈관 내피세포의 생존을 확인할 수 있었다. 그러나 적출한 혈관내면의 사진에서 보듯이(Fig. 7B), 혈관내면에 많은 혈전들이 붙어 있는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 혈관의 내피세포화가 잘 이루어지지 않았을 가능성을 시사하는 것으로 생각되며, 분화된 내피 세포의 생리적 기능에 문제가 있거나 배양된 혈관 내피세포가 생체내에서 잘 생착하지 못한 것이 원인이라고 생각된다. 추후 eNOS 등의 발현을 확인함으로써 추가적인 혈관 내피세포의 기능에 대한 검사가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

PLCL과 PGA를 이용하여 만든 혈관용 scaffold에 피실험동물로부터 뽑아낸 골수 세포를 이식하여 만든 인공 혈관은 3주간의 생체 실험에서 혈관 개통성을 유지하였으며, 생체 이식 후 적출한 혈관의 분석에서 정상 혈관과 유사한 조직학적인 구조를 나타내었다. 따라서 향



후 중장기적인 혈관 개통성 실험을 통하여 PGA와 PLCL을 이용한 인공 혈관의 생체 이용 가능성에 대한 충분한 검토가 필요하다고 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Chard RB, Johnson DC, Nunn GR, Cartmill TB. *Aorta-coronary bypass grafting with polytetrafluoroethylene conduits. Early and late outcome in eight patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;4:132-4.
2. Bhattacharya V, Mcsweeney PA, Shi Q, et al. *Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD 34<sup>+</sup> bone marrow cells.* Blood 2000;95:581-5.
3. Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T, Preiss P, Zilla P. *Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience.* Surgery 1999;126:847-55.
4. Laube HR, Duwe J, Rutsch W, Konertz W. *Clinical experience with autologous endothelial cell-seeded polytetrafluoroethylene coronary artery bypass grafts.* J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:134-41.
5. Campbell JH, Efendy JL, Campbell GR. *Novel vascular graft grown within recipient's own peritoneal cavity.* Circ Res 1999;85:1173-8.
6. Niklason LE, Gao J, Abbott WM, et al. *Functional arteries grown in vitro.* Science 1999;284:489-93.
7. Owen ME, Cave J, Jovner CJ. *Clonal analysis in vitro of osteogenic differentiation of marrow CFU-F.* J Cell Sci 1987; 87:731-8.
8. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, et al. *Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo.* Nat Med 2001;7:1035-40.
9. Shi Q, Rafii S, Wijelath ES, et al. *Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells.* Blood 1998;92:362-7.
10. Shimizu K, Sugiyama S, Aikawa M, et al. *Host bone-marrow cells are a source of donor intimal smooth muscle-like cells in murine aortic transplant arteriopathy.* Nat Med 2001;7:738-41.
11. Cho SW, Lim SH, Kim IK, et al. *Small-diameter blood vessels engineered with bone marrow-derived cells.* Ann Surg 2005;241:506-15.
12. Lim SH, Cho SW, Hong YS, et al. *In vivo experiment of tissue-engineered artificial vessel.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:220-7.
13. Zund G, Hoerstrup SP, Schoeberlein A, et al. *Tissue engineering: a new approach in cardiovascular surgery; Seeding of human fibroblasts followed by human endothelial cells on resorbable mesh.* Eur J Cardiothorac Surg 1998;13:160-4.
14. Widmer M, Gupta PK, Lu G, et al. *Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration.* Biomaterials 1998;19:1945-55.
15. Shinoka T, Matsumura K, Hibino N, et al. *Clinical practice of transplantation of regenerated blood vessels using bone marrow cells.* Nippon Naika Gakkai Zasshi 2003;92:1776-80.

=국문 초록=

배경: 혈관질환의 수술에 사용되는 인공 도관의 막힘과 문합부위의 좁아짐 등을 개선하기 위한 방법으로 조직공학적인 방법과 자가 세포를 이용한 인공혈관의 제작이 대안으로 대두되고 있다. 저자들은, 생흡수성이 있는 고분자 폴리머 지지체와 자가 골수세포를 이용한 인공혈관으로 생체실험을 시행하였다. 대상 및 방법: 생분해성 고분자 재료인 poly (lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) (PLCL)과 poly (glycolic acid) (PGA) fiber로 혈관용 지지체를 제작한 후, 피실험 동물의 골수를 채취하여 혈관 내피 세포와 평활근 세포로 분열시켜 배양한 후 혈관 지지체위에 이식하였다. 만들어진 인공 혈관을 잡견의 복부대동맥에 이식한 후 3주 후에 혈관 조영술을 시행하고, 안락사 후에 혈관을 제거하여 조직학적 검사를 시행하였다. 결과: 6마리의 잡견 중 2마리에서 수술 후 10일에 혈관 지지체의 균열에 의한 대량 출혈로 사망하였다. 나머지 4마리의 잡견은 수술 후 3주까지 생존하였으며, 혈관 조영술상 혈관의 막힘이나 좁아짐은 발견되지 않았다. 인공 혈관의 내면은 작은 혈전들이 붙어 있었으며, 조직학적 검사에서 정상 혈관과 유사한 3층의 구조를 나타내었다. 또한 면역화학 검사에서 혈관 내피세포와 혈관 평활근 세포가 재생된 것을 확인하였다. 결론: 고분자 폴리머와 자가 골수세포를 이용한 인공혈관은 생체 내에서 정상혈관과 유사한 모양으로 재생이 가능함을 보여주었다. 그러나, 동맥압력에 견디기 위해 혈관 지지체의 물성에 대한 개량과 충분한 양의 혈관 세포를 얻기 위한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

- 중심 단어 : 1. 조직 공학  
2. 혈관  
3. 인조혈관