

# 재생의학을 위한 고분자 소재

Prasad Subramaniam · Birju P. Shah · 정건영 · 이기범

## 1. 서론

재생의약은 혁신적인 의료 치료의 방법으로 손상된 조직, 기관, 신경세포를 부분적 또는 완전히 복구시키는 분야이다. 여러가지 방법들이 재생의약 분야에 소개되었는데, 여기에는 유도 자동재생(induced auto-regeneration), 체세포 치료와 조직공학 등이 있다(그림 1).<sup>1,2</sup> 특히, 유도 자동재생을 위해서는 천연 또는 합성에 의해서 제조된 물질의 역할이 중요하다.<sup>3-5</sup> 그러나, 재생의학의 목적을 만족시키는 바이오 물질을 개발하는데 있어서 큰 걸림돌은 그 물질 자체 내에 여러가지 복잡한 기능을 가지고 있는 동시에, 또 그런 물질과 생체 내 환경과의 연관성에 대한 충분한 연구가 선행되어야 한다는 것이다.<sup>6</sup>

조직재생은 세포들과 그 세포들을 둘러싼 미세환경 사이에서 미세하고 기능적인 상호작용을 통해서 이루어진다. 그러한 환경은 성장인자에 의해 조절이 되고, 성장인자는 세포외기질(extracellular matrix, ECM)에 물리적 또는 화학적으로 붙어있는 단백질 또는 세포들에서

분비되는 물질을 통해 제공되어 진다.<sup>7,8</sup> Insulin growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) 그리고 hepatocyte growth factor (HGF) 같은 성장인자들, 농도, 기작시간 등은 셀의 자기복제(proliferation)와 분화(differentiation)를 조절하고 있다고 보고되고 있다.<sup>9,10</sup> 이러한 성장인자들에 의해서 최종 세포로 분화되기 때문에, 조직재생에 있어서 최종 세포로 분화하기 위한 환경을 조성하기 위해 성장인자들을 의도적으로 생체 내에 주입하는 실험이 시도되고 있다.<sup>11</sup> 여러가지 성장인자 주입 방법 중에 특히, 고분자를 이용하여 성장인자들인 사이토카인(cytokines), 약물 그리고 유전자를 주입하는 방법에 많은 관심이 있다.<sup>1</sup>

## 2. Delivery of Growth Factors (성장인자 전달)

기본 전달 방식(administration)을 통한 성장인자 전달 시스템은 전



**Prasad Subramaniam**  
 2002 ~ 2005 Chemistry, University of Delhi, New Delhi, India (B.S.)  
 2005 ~ 2007 Chemistry, University of Delhi, New Delhi, India (M.S.)  
 2007 ~ 현재 Chemistry, Department of Chemistry and Chemical Biology, Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA (Ph.D.)



**정건영**  
 1993 서강대학교 화학공학과(학사)  
 1995 서강대학교 화학공학과(석사)  
 2001 Univ. of Durham (UK, 박사)  
 1995 ~ 1996 삼성전자 TFT-LCD사업부 엔지니어  
 2001 ~ 2005 Hewlett-Packard Labs 연구원  
 2006 ~ 현재 광주과학기술원 신소재공학부 부교수



**Birju P. Shah**  
 2000 ~ 2004 Pharmacy, L.M. College of Pharmacy, India (B.S.)  
 2004 ~ 2006 Pharmaceutical Formulations, National Institute of Pharmaceutical Education and Research, India (M.S.)  
 2008 ~ 현재 Chemistry and Chemical Biology, Rutgers University, NJ, USA (Ph.D.)



**이기범**  
 1998 경희대학교 화학과(학사)  
 2000 카이스트(KAIST) 화학과(석사)  
 2004 Northwestern University (Ph.D.)  
 2004 ~ 2007 The Scripps Research Institute (Post-doc)  
 2007 UCLA Medical School (Visiting Scholar)  
 2008 ~ 현재 Rutgers, The State University of New Jersey, Dept. of Chemistry and Chemical Biology, 조교수

### Polymer-based Approaches for Regenerative Medicine

Rutgers-The State University of New Jersey (Prasad Subramaniam, Birju P. Shah, and Ki-Bum Lee, Department of Chemistry and Chemical Biology, Rutgers-The State University of New Jersey, 610 Taylor Road, Piscataway, NJ 08854, USA) e-mail: kblee@rutgers.edu

광주과학기술원 신소재공학과 (Gun-Young Jung, Department of Material Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Oryong-dong, Buk-gu, Gwangju 500-712, Korea)

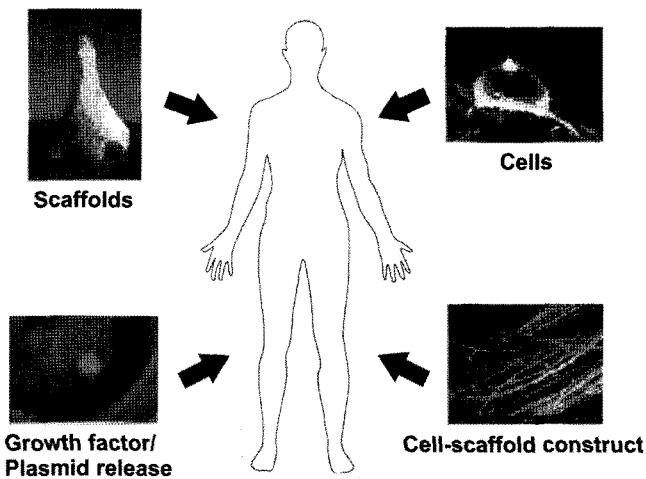


그림 1. Approaches for tissue engineering and regenerative medicine. Reprinted from<sup>2</sup> with permission from Wiley.

신투여(systemic administration) 및 구강투여(oral administration) 방식이 있으나, 나쁜 약물 동력학적 프로파일(pharmacokinetic profile) 및 상대적으로 큰 사이즈, 낮은 조직 내의 침투성 그리고, 높은 농도에서 독성의 위험성이 있어 유용한 방법이 아니다.<sup>12,13</sup> 따라서, 성장인자를 통제 가능하고 지속적이고 국부적으로 원하는 위치에 전달하는 방법이 요구되는데, 이러한 성장인자의 전달 매개체로 고분자 물질을 이용한 많은 연구가 진행중에 있다. 이는 고분자 물질이 성장인자를 원하는 위치에 효과적인 직접적 접근 또는 유전자 치료 및 세포 이식 등 간접적 접근을 가능하게 하기 때문이다.<sup>3</sup>

### 3. Direct Delivery of Growth Factors (성장인자 직접전달)

고분자 전달 시스템에서 성장인자들은 고분자 매트릭스 내에 물리적 흡착, 화학적 고정화 또는 고분자 마이크로/나노 크기의 구(sphere) 내에 캡슐을 통해 전달되어 진다.<sup>7</sup> 고분자 전달 시스템에서 성장인자의 방출은 성장인자 점막 방식에 크게 의존하는데, 고분자는 투여시 부풀어오르고 이때 성장인자들이 확산이나, 삼투압 또는 용해에 의해서 전달이 된다.<sup>14-17</sup>

성장인자의 매트릭스 내로 물리적 결합은 고분자가 젤화 및 고정화하기 전에 성장인자들을 단순히 섞어서 가능하게 결합할 수 있으나, 비싼 단백질의 손실 및 이러한 공정 중에 단백질의 화학적 생물학적 특성이 변하는 문제점을 가지고 있다.<sup>18</sup> 고분자의 가교 정도와 고분자 사이의 미세회로망(network)의 견고성은 성장인자들의 캡슐화 정도와 그것들이 고분자의 틀에서 얼마나 잘 빠져 나가느냐를 결정한다.<sup>19,20</sup> 일반적으로 캡슐화가 된 성장인자의 전달은 초기의 급격한 양의 성장인자의 방출과, 이후 짧은 시간의 낮은 방출로 이루어진다. 초기의 급격한 방출은 고분자 가교결합의 정도에 따라서 천천히 방출시킬 수 있는데, 고분자의 가교정도는 가교물질의 함량, 가교시 물 함량, 이중결합의 정도 그리고, 단량체의 분자량에 따라 달라진다.<sup>21</sup>

고분자 매트릭스 내 단백질의 고정화는 캡슐화를 대체하는 새로운 아이디어이다. 캡슐화는 위에서 언급한 바와 같이 안정적인 단백질 보존이 어렵고 통제가 어려운 전달 시스템이다.<sup>17</sup> 단백질의 고정화는 물리적 흡착, 화학적 결합 또는 이차 결합(secondary association)을 통

해서 가능하다. 물리적 흡착은 이온 결합체 또는 서로 반대 전하를 가지는 성장인자와 고분자 사슬 사이의 정전기력에 의한 결합 등이 있다.<sup>22</sup> 특별히, 고체 다공성 지지체(scaffolds)를 단백질 용액에 담그면 다공성 지지체 표면은 단백질의 물리적 흡착으로 기능화 되지만,<sup>23,24</sup> 흡착의 정도를 통제하기가 어려울 뿐 아니라 예상치 못한 성장인자 방출(release) 등의 단점이 있다. 이를 극복하기 위해서 고분자와 단백질의 유화액을 형성 후 이를 다공성 지지체에 침투하는 방식이 시도되고 있다. 다른 방법인 성장인자의 화학적 고정화 방법은 수산화기, 아미노기, 카르복실기 등 반응기를 가지는 단백질과 고분자 매개체와의 공유결합을 통한 고정화로, 이 방법은 보다 성장인자의 긴 시간동안의 방출과 시공간적 분배를 기능케 한다.<sup>25</sup> 예를 들어서 화학적 부동화 방식으로 접목된 epidermal growth factor (EGF)는 물리적으로 흡착된 경우에 비해서 비슷한 농도에서 보다 효율적으로 세포 반응을 이끌어내는 결과를 보였다. 또 다른 방법은 성장인자를 마이크로/나노 입자로 접목하는 것으로 이 방식은 아주 작은 양의 체내 전달을 가능케 하고, 입자 자체가 고분자 지지체 내로 주입이 용이한 장점이 있다. 각각의 입자 크기에 따라 표면적이 달라서 다른 단백질의 방출 제어가 가능하다. 또한, 각각 입자 표면을 다르게 처리하여, 다양한 성장인자들의 입자내 주입이 가능하기 때문에 입자마다 고유의 방출을 할 수 있다. 더욱이 이러한 마이크로 입자들은 서로 뭉쳐서 조직배양을 위한 지지체를 형성할 수 있으며, 고분자 공정 중에 융합하여 중합 지지체를 형성할 수 있다는 장점이 있다.<sup>26</sup>

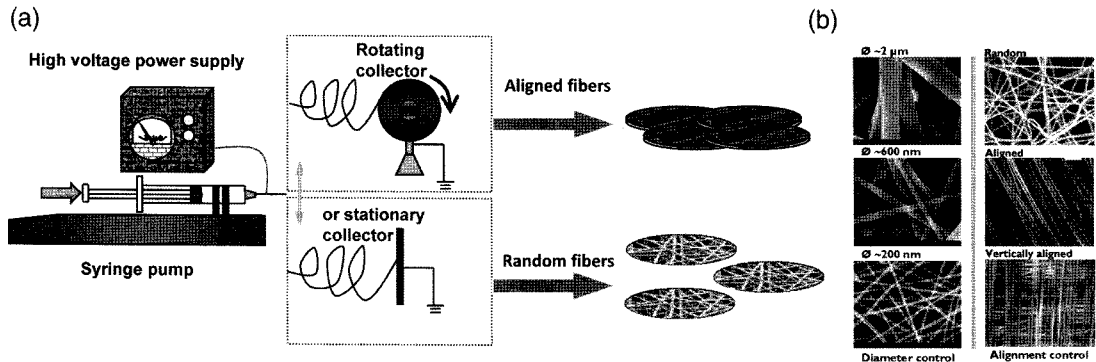
### 4. Plasmid-Mediated Cytokine Delivery (플라스미드 매개 사이토카인 전달)

조직공학에서 성장인자들은 약물에 의하여 영향을 받지만, 아직까지 임상적으로 상용화하는 단계까지는 실현되지 못하였다. 가장 큰 문제점은 순간적이고 지속적인 성장인자의 국부적인 방출이 어렵다는 점이다.<sup>27</sup> 현존하는 방법은 전달된 성장인자의 높은 농도로 인한 과부여로 인체에 독성을 나타내기 때문에, 이를 극복하기 위하여 간접적인 방법으로 사이토카인(cytokines) 또는 성장인자 형성 정보를 가지는 플라스미드 유전자를 통하여 이러한 물질을 전달하는 방법이 제시되고 있다. 플라스미드로 유도된 사이토카인(cytokine) 치료의 장점은 (i) paracrine/autocrine 방법에 의한 *in situ* cytokine 발현, (ii) 플라스미드 DNA의 화학적 성질을 이용한 고분자 전달 시스템의 적용 가능성, (iii) 증가된 혈류 내 DNA 회전을 통한 혈류내 손상에 기인한 신체 유독성의 방지 그리고, (iv) 경제적이며 상대적으로 단순한 성장인자 제조 공정이라고 하겠다.<sup>27-29</sup>

유전자 전달을 위해 유전자를 젤 내에 유전자 점막,<sup>30-33</sup> 마이크로/나노 입자 내로의 캡슐화<sup>34</sup> 그리고, 3차원 지지체 사용<sup>35-37</sup> 등이 제안되었다. 다공성 3차원 지지체는 성장인자들의 확산에 기여하며, 조직이 성장하기 위한 공간을 제공하여 최종적으로 기존의 숙주(host)와 결합을 시켜주는 기능을 하기 때문에 재생의학 분야에서 특히 관심을 가지고 있다.<sup>37</sup> 이러한 지지체 기반의 유전자 전달 접근은 크게 분자 캡슐화 또는, 표면 부동화를 통해서 이루어진다.<sup>38-40</sup> 조직공학에서 지지체를 이용한 바이러스 또는 비바이러스 매개체의 방출을 적용한 결과들은 표 1에 정리되어 있다.<sup>41</sup>

**표 1.** Polymer-based Scaffolds for Gene Delivery

Scaffold	Vector/Gene	Location/Species	Result	Ref
Collagen	Plasmid/BMP-4	Bone/rat	New bone formation	27,42
Collagen/PVA	Adenovirus/PDGF-B	Subdermal/rat	Increased granulation tissue formation	43
Collagen/PVA	Adenovirus/PDGF-B	Subdermal/rat	Granulation tissue formation	44
Collagen-gelatin	Plasmid/PDGF-2, FGF-2	Subdermal/rat	Increase in patent vessels supporting blood flow in flaps	45
Collagen	Plasmid/PDGF	Ear/rabbit	Granulation tissue and epithelialization	46
Collagen	Adenovirus/PDGF, FGF-2, FGF-6	Intramuscular/rat	Early angiogenesis and skeletal muscle repair	47
Hydrogel (PEG-PLGA-PEG)	Plasmid/TGF-β-1	Subdermal/mouse	Accelerated re-epithelialization	48
PLG	Plasmid/PDGF	Subdermal/rat	Enhanced matrix deposition and vascularization	49
PLG-coated stent	Plasmid/GFP	Coronary artery/swine	Localized GFP expression at arterial wall	50



**그림 2.** Electrospinning of polymers for control over nanofiber alignment and geometry. (a) The fiber alignment can be controlled by changing the collector from a stationary plate to a rotating mandrel. (b) The fiber diameter can be controlled by changing the polymer concentration, flow rate and voltage. Adapted from<sup>65</sup> with permission from Elsevier.

**5. Nanofiber-Based Scaffolds for Tissue Engineering (조직공학을 위한 나노섬유 지지체)**

최근 조직공학과 재생의학 분야에서는 세포와 생체 내에 무독하며 생분해가 되는 지지체와의 결합을 기본 원리로 하는 생체모방 지지체 적용에 관심이 있다. 이러한 지지체는 이식된 세포의 생존 유지 또는 제거를 위해 구조 및 미세환경 측면에서 세포를 지지할 수 있어야 한다. 세포간질(extracellular matrix, ECM)은 collagen, elastin과 같은 구조적 단백질, fibrillin, fibronectin, laminin과 같은 셀 접착 단백질 그리고 proteoglycans로 구성되어 있다. 나노 구조물인 ECM은 나노 섬유질의 복잡한 자연적 유기 네트워크로 셀들의 성장 및 발현을 도와주는 배경을 제공한다.<sup>51,52</sup> 이러한 ECM은 셀이 물리적으로 잘 접촉되도록 하며, 셀의 부착, 확산, 분화 및 이동에 관여된 추진력을 생화학적(biochemical) 또는 표면형태(topographical) 신호로 제공한다. 그리고 각각의 섬유는 셀들이 복잡한 뼈, 간, 심장, 신장 등의 복잡한 조직으로 분화하는 정보를 가지고 있다. 조직 재생을 위한 새로운 나노 스케일 바이오 접착 고분자 물질 개발 시 셀과의 연관성 및 반응성을 고려하는 것이 중요하다. 따라서, 인위적인 나노구조체를 형성하는데 있어서 그 구조체를 제어가능하며 자연적인 ECM과 비슷한 나노섬유 지지체를 형성하는데 장점이 있는 전기방사(electrospinning) 기술이 개발되고 있다.

전기방사(그림 2) 방식은 고분자용액에서 섬유형태의 구조체를 정전기력으로 뽑아내는 기술이다. 나노 크기로 제어가 가능하기 때문에 표면적이 큰 지지체 형성 및 셀의 성장, 증식 분화를 위한 충분한 다공성을 만들 수 있다는 장점이 있다.<sup>53-55</sup> 다양한 생분해성 고분자물질

용액을 이용함으로써 조직공학 응용에 필요한 다양한 기계적, 생화학적 특성을 가지고 나노섬유질로 구성되는 지지체들을 형성할 수 있다. 이러한 생체모방적 지지체는 조직공학, 신경 유도, axon 재생 등 특정 적용 분야에 따라 필요한 물리적 화학적 정보를 주도록 구축된다. 뇌 외상, 심장, stents, 줄기세포 치료, 줄기/전구세포 분화로 특정 셀의 발현 그리고 약 및 유전자 전달 등에 적용이 가능하다.

**6. Types of Electrospun Polymeric Fibers and Their Biomedical Applications (전기방사 고분자 섬유와 생의학적 응용)**

전기방사 기술은 쉬운 공정 및 다용도성이 장점이다. 다양한 고분자 용액을 이용하여 여러가지 형태의 섬유를 직접적 또는 간접적으로 만들 수 있다. 그리고 접지판의 형태와 구성에 따라서 그물망, 정렬된 선,<sup>56</sup> 튜브 형태의 섬유 지지체,<sup>57</sup> 그리고 로프(yarns)를<sup>58</sup> 제작할 수 있다. 표 2는 전기방사에 쓰여지는 여러가지 천연 또는 합성고분자를 보여주며, 조직공학과 재생의학에 적용 예는 다음 항목에서 하나씩은 의될 것이다.

**7. Natural Polymers (천연 고분자)**

단백질과 polysaccharides는 자연적으로 전기방사가 된 형태의 고분자이다. 특히, collagen은 ECM에서 가장 많이 쓰이는 구조 단백질

로, 세포 표면에서 인테그린(integrin receptor) 수용체를 활성화시킨다고 보고되고 있다.<sup>59</sup> 이러한 체내의 collagen ECM은 collagen 섬유를 전기방사시켜서 모방할 수 있다. Shih 등은 I 타입 collagen 위에 뼈 형성을 유도하는 human mesenchymal stem cells (hMSCs)의 성장과 골 형성을 실험하고, collagen이 코팅되지 않는 polystyrene 표면에서의 조직배양과 비교하여 훨씬 좋은 셀 증식을 보고하였다.<sup>53</sup> 또한, 이러한 섬유 위의 hMSCs는 더 많은 골분화 지표 발현이 발견되었다. Sefcik 등은 2D 조직 배양 표면 위에 collagen 코팅 대신 나노섬유 형태의 collagen의 도입으로 지방질(adipose) 유도 줄기세포의 골 형성 분화를 보여주었다.<sup>60</sup>

ECM 단백질 중 laminin은 여러가지 줄기 및 전구세포의 접착과 분화에 중요한 역할을 하고 있다.<sup>61</sup> Laminin이 코팅된 기판을 이용한 *in vitro* 배양은 자연 전구세포의 접착과 분화에 효과적으로 작용하고 있으나, 최근 전기방사된 laminin 섬유들은 laminin이 코팅된 필름보다 많은 지방질(adipose) 유도 줄기세포의 과성장된 신경돌기를 부착시키는 것으로 보고되었다.<sup>78</sup> 그러나, 천연 ECM 성분의 전기방사는 공정 중 비싼 단백질의 과다 손실에 따른 비용 문제 및 ECM 근간 지지체의 개발에 있어서 동물 단백질과 관련된 면역 반응 문제 등으로 인해 개발이 지연되고 있다.

표 2. Natural and Synthetic Electrospun Polymer Nanofibers

Polymer	Reference
Collagen Type I	53, 60, 62
Poly( $\epsilon$ -caprolactone)	63-66
PCL/Collagen Type I	67
Poly(L-lactic acid) ( $M_w=300,000$ )	68, 69
Poly(dioxanone)	70, 71
Poly(glycolic acid) (PLA)	69
Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)	72-77

## 8. Synthetic Polymers (합성 고분자)

전기방사된 합성된 고분자 지지체는 표면에 여러가지 기능성을 부여한다는 측면에서 자연 고분자보다 장점이 있다. 형태학적 그리고 화학적 신호를 하나의 지지체에 결합하는 것은 줄기세포를 근간으로 하는 재생의약에 있어서 많은 장점이 있다. 예를 들면, 나노섬유 형태와 표면 기능 그룹을 합치면 자가재생과 human cord blood-derived 줄기세포 확산이 synergistically 증가한다.<sup>79</sup> 고분자의 좋은 물리적 특성, 안정성 그리고 생분해성은 조직공학 지지체를 형성하는 물질이 가져야 하는 이상적인 특성이며, 현재 많은 합성 고분자들이 전기방사 방식으로 지지체를 형성하고 있다. 가장 많이 쓰이고 있는 합성 고분자는 poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL), poly(L-lactic acid) (PLLA), polydioxanone (PDO) 그리고 poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA)가 있다. 특별히 PCL 나노섬유는 수술과 약 전달의 응용분야에서 바이오 물질로 많이 연구가 되어지는 고분자이다.<sup>80-82</sup> PCL 근간의 지지체는 fibroblasts, MSCs 그리고 신경줄기세포 등 여러가지 종류의 셀을 잘 배양시키는 능력을 보여주었고, 이러한 지지체 위에서 MSCs가 다양한 lineage로 발현되는 결과가 보고되었다.<sup>64</sup> Yoshimoto 등도 PCL 근간의 지지체에서 MSCs의 접목, 증식, 분화를 보고하였다. 또한, 전기방사된 PCL 지지체 위에서 MSCs가 접촉되어 연골조직으로 분화되는 결과도 보고되었다.<sup>65</sup> 지지체와는 별도로 PCL 나노섬유를 이용한 신경 유도 재생관 개발도 관심 연구 분야로, Schnell 등은 말초신경 손상 후 PCL/collagen 합성 섬유로부터 Glial Cell의 이동 및 axon의 성장을 유도할 수 있음을 보여주었다.<sup>67</sup>

Poly(glycolic acid)와 poly(lactic acid)의 공중합에 의해 생성되는 PLGA는 바이오의학 분야, 약전달 분야에서 가장 많이 쓰이는 고분자이다. 이 물질의 장점은 두 단량체간의 비율에 따라 고분자 지지체의

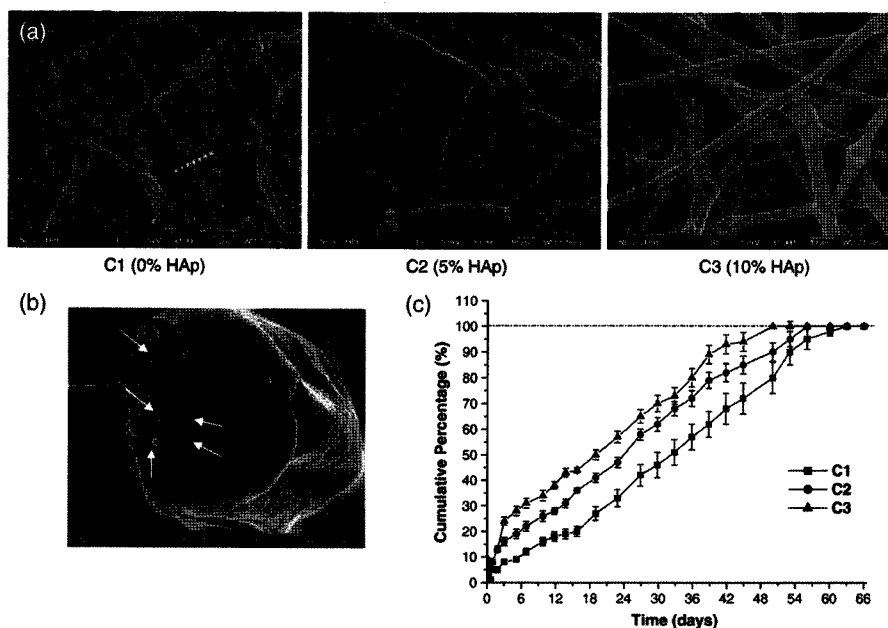


그림 3. Incorporation of chitosan-DNA nanoparticles into electrospun PLGA for scaffold-based gene delivery of BMP-2 plasmid. (a) SEM micrographs of fibrous scaffolds encapsulating nanoparticles. 3 types of scaffolds were spun containing different proportions of hydroxyapatite; (b) cross section of a single fiber, with encapsulated nanoparticles indicated by arrows; (c) continuous release of nanoparticles was achieved over a 66-day time period. Increasing the amount of hydroxyapatite in the scaffolds quickened the rate of release. Reprinted from<sup>75</sup> with permission from Elsevier.

분해속도가 제어되며, 조직공학에서는 고분자 지지체로 쓰여서 그 위에 다양한 셀 형태의 세포가 분화될 수 있음을 보여주었다.<sup>73,74,77</sup>

PLGA 지지체를 이용한 신경 조직 공학 분야로의 적용도 많은 연구가 진행되고 있다. 전기방사로 형성된 PLGA/PCL 혼합물 튜브로 쥐의 좌골신경 내 10 mm 신경세포 결손부분을 채워넣고 성장인자를 가해주면, 신경세포의 재생으로 결손부분이 기능적으로 연결되는 결과를 보여주었다.<sup>76</sup> PLGA 지지체 및 생분해되지 않는 실리콘 고무 튜브에 배양된 schwann 셸은 좌골신경에 이식된 후, PLGA 지지체 위에서 훨씬 많은 axon이 재생되었음이 보고되었다.<sup>72</sup>

조직공학과 조직 복구는 단백질, 펩티드, 성장인자, 핵산, 약 등의 바이오 활성 분자의 전달에 의해서 완성되고, 이러한 바이오 분자들은 다양한 세포 진행을 주관하여 조직 성장 및 복구를 진행하게 된다. 이러한 바이오 활성 분자들의 전기방사를 통한 캡슐화는 국부적인 위치에 지속적인 기능성 분자의 방출을 가능케 한다. Nie와 Wang은 나노 섬유 내 BMP-2 plasmid를 함유하는 chitosan 나노입자를 캡슐화하여 지지체 접목 후, 60일 동안 천천히 나노입자가 방출되도록 하면서 plasmid DNA가 전달되는 결과를 보고하였다. 또한, DNA를 포함하는 chitosan 나노입자들은 지지체 위의 bone-marrow-derived MSCs로 성공적으로 주입됨이 보고되었다(그림 3).<sup>75</sup>

지난 몇 년간 다양한 고분자들이 나노입자 및 전기방사된 지지체의 형태로 조직 재생 및 바이오 치료 목적으로 많은 연구가 진행되었다. 이러한 고분자 물질의 유용성은 그 자체의 성질뿐 아니라 치료 목적의 다른 성분인 약, 성장인자, 바이오분자들과 쉽게 결합할 수 있다는 것이다. 고분자 나노입자는 큰 표면적을 가지고 있고 따라서, 여러 종류의 바이오 활성 물질의 성공적인 전달뿐 아니라 광 기술을 이용하여 전달된 분자를 추적할 수 있다. 한편으로 전기방사된 고분자 지지체는 줄기세포의 미세 환경(stem cell niche) 중 여러 중요 특성을 재현하여서 다양한 셀의 지속 및 성장을 증진시키고 직접적으로 특정 부분으로 분화시켜 조직을 재생한다. 방대한 양의 고분자 기반 조직공학 분야에서 연구가 활발히 진행되고 있음에 불구하고, *in vivo*에서의 실험과 효과가 요구된다. 특별히 전기방사된 지지체 내 나노입자 기반 전달을 통한 배아줄기세포 성장(ESCs)과 유도만능줄기세포(iPSCs)의 결합이 특별한 관심을 끌고 있다.<sup>83,84</sup> 재생의약 분야에서 ESCs와 iPSCs에 관한 연구는 첫번째 인간 배아줄기세포(hESC) 라인들이 확립된 후 지난 10년 동안 빠른 진전을 보여왔다. hESC와 iPSC는 성체줄기세포에 비하여 증식 연속성 및 확장성에 있어서 큰 잇점이 있다. 하지만, 가장 중요한 것은 고분자 나노 물질과 지지체들이 실제 생체 내에서 성공적으로 hESC와 iPSC가 기능성 부분으로 분화하는데 효율적임을 보여주어야 할 것이다.

## 참고문헌

1. V. P. Shastri and A. Lendlein, *Adv. Mater.*, **21**, 3231 (2009).
2. R. Langer, *Adv. Mater.*, **21**, 3235 (2009).
3. V. P. Shastri, *Adv. Mater.*, **21**, 3246 (2009).
4. V. P. Shastri and A. Lendlein, *MRS Bull.*, **35**, 571 (2010).
5. R. W. Sands and D. J. Mooney, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **18**, 448 (2007).
6. J.-Grodzinski, *Polym. Adv. Technol.*, **17**, 395 (2006).
7. P. Tayalia and D. J. Mooney, *Adv. Mater.*, **21**, 3269 (2009).
8. H. J. Kong and D. J. Mooney, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **6**, 455 (2007).
9. R. R. Chen, E. A. Silva, W. W. Yuen, and D. J. Mooney, *Pharm. Res.*, **24**, 258 (2007).
10. W. W. Yuen, N. R. Du, C. H. Chan, E. A. Silva, and D. J. Mooney, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**, 17933 (2010).
11. G. D. Yancopoulos, *et al.*, *Nature*, **407**, 242 (2000).
12. E. R. Edelman, M. A. Nugent, and M. J. Karnovsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 1513 (1993).
13. D.F. Lazarous, *et al.*, *Circulation*, **94**, 1074 (1996).
14. A. Gopferich and J. Tessmar, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 911 (2002).
15. J. Siepmann and A. Gopferich, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 229 (2001).
16. J. K. Tessmar and A. M. Gopferich, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **59**, 274 (2007).
17. K. Y. Lee, M. C. Peters, K. W. Anderson, and D. J. Mooney, *Nature*, **408**, 998 (2000).
18. A. D. Augst, H. J. Kong, and D. J. Mooney, *Macromol. Biosci.*, **6**, 623 (2006).
19. J. B. Leach and C. E. Schmidt, *Biomaterials*, **26**, 125 (2005).
20. K. Y. Lee and D. J. Mooney, *Chem. Rev.*, **101**, 1869 (2001).
21. J. L. Drury and D. J. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4337 (2003).
22. H. Park, J. S. Temenoff, T. A. Holland, Y. Tabata, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **26**, 7095 (2005).
23. R. S. Bhati, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **56**, 74 (2001).
24. X. H. Liu, Y. J. Won, and P. X. Ma, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **74A**, 84 (2005).
25. Y. Ito, *Soft Matter*, **4**, 46 (2008).
26. P. R. Kuhl and L. G. Griffiths, *Nat. Med.*, **2**, 1022 (1996).
27. J. Bonadio, E. Smiley, P. Patil, and S. Goldstein, *Nat. Med.*, **5**, 753 (1999).
28. R. Langer, *Nature*, **392**, 5 (1998).
29. R. T. Bartus, M. A. Tracy, D. F. Emerich, and S. E. Zale, *Science*, **281**, 1161 (1998).
30. H. J. Kong, E. S. Kim, Y. C. Huang, and D. J. Mooney, *Pharm. Res.*, **25**, 1230 (2008).
31. L. De Laporte, A. L. Yan, and L. D. Shea, *Biomaterials*, **30**, 2361 (2009).
32. J. H. Jang, Z. Bengali, T. L. Houchin, and L. D. Shea, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **77A**, 50 (2006).
33. J. A. Wieland, T. L. Houchin-Ray, and L. D. Shea, *J. Control. Release*, **120**, 233 (2007).
34. J. S. Blum and W. M. Saltzman, *J. Control. Release*, **129**, 66 (2008).
35. J. H. Jang, C. B. Rives, and L. D. Shea, *Mol. Ther.*, **12**, 475 (2005).
36. J. H. Jang and L. D. Shea, *J. Control. Release*, **86**, 157 (2003).
37. D. M. Salvay, M. Zeligvanskaya, and L. D. Shea, *Gene Ther.*, **17**, 1134 (2010).
38. A. Gloria, R. De Santis, and L. Ambrosio, *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, **8**, 57 (2010).
39. I. O. Smith, X. H. Liu, L. A. Smith, and P. X. Ma, *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **1**, 226 (2009).

40. I. O. Smith and P. X. Ma, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **11**, 014102 (2010).
41. J. H. Jang, T. L. Houchin, and L. D. Shea, *Expert Rev. Med. Devic.*, **1**, 127 (2004).
42. J. M. Fang, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 5753 (1996).
43. L. A. Chandler, *et al.*, *Wound Repair Regen.*, **8**, 473 (2000).
44. L. A. Chandler, *et al.*, *Mol. Ther.*, **2**, 153 (2000).
45. J. Hijjawi, *et al.*, *Arch. Surg.*, **139**, 142 (2004).
46. J. W. Tyrone, *et al.*, *J. Surg. Res.*, **93**, 230 (2000).
47. J. Doukas, *et al.*, *Hum. Gene Ther.*, **12**, 783 (2001).
48. P. Y. Lee, Z. H. Li, and L. Huang, *Pharm. Res.*, **20**, 1995 (2003).
49. L. D. Shea, E. Smiley, J. Bonadio, and D. J. Mooney, *Nat. Biotechnol.*, **17**, 551 (1999).
50. B. D. Klugherz, *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, **18**, 1181 (2000).
51. L. G. Griffith and G. Naughton, *Science*, **295**, 1009 (2002).
52. R. Langer and D. A. Tirrell, *Nature*, **428**, 487 (2004).
53. Y. R. V. Shih, C. N. Chen, S. W. Tsai, Y. J. Wang, and O. K. Lee, *Stem. Cells*, **24**, 2391 (2006).
54. M. P. Prabhakaran, J. Venugopal, C. K. Chan, and S. Ramakrishna, *Nanotechnology*, **19**, 455102 (2008).
55. J. Venugopal, S. Low, A. T. Choon, A. B. Kumar, and S. Ramakrishna, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **85**, 408 (2008).
56. F. Yang, R. Murugan, S. Wang, and S. Ramakrishna, *Biomaterials*, **26**, 2603 (2005).
57. J. M. Hackett, T. T. Dang, E. C. Tsai, and X. Cao, *Materials*, **3**, 3714 (2010).
58. P. D. Daltona, D. Kleea, and M. Moller, *Polymer*, **46**, 611 (2005).
59. G. A. Di Lullo, S. M. Sweeney, J. Korkko, L. Ala-Kokko, and J. D. San Antonio, *J. Biol. Chem.*, **277**, 4223 (2002).
60. L. S. Sefcik, *et al.*, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 210 (2008).
61. H. Colognato and P. D. Yurchenco, *Dev. Dyn.*, **218**, 213 (2000).
62. J. A. Matthews, G. E. Wnek, D. G. Simpson, and G. L. Bowlin, *Biomacromolecules*, **3**, 232 (2002).
63. E. L. Van, *et al.*, *Biomaterials*, **27**, 2042 (2006).
64. W. J. Li, R. Tuli, X. Huang, P. Laquerriere, and R. S. Tuan, *Biomaterials*, **26**, 5158 (2005).
65. Y. M. Shin, H. Terai, and J. P. Vacanti, *Biomaterials*, **24**, 2077 (2003).
66. V. T. Ribeiro-Resende, B. Koenig, S. Nichterwitz, S. Oberhoffner, and B. Schlosshauer, *Biomaterials*, **30**, 5251 (2009).
67. E. Schnell, *et al.*, *Biomaterials*, **28**, 3012 (2007).
68. F. Yang, R. Murugan, S. Wang, and S. Ramakrishna, *Biomaterials*, **26**, 2603 (2005).
69. Y. You, *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **95**, 193 (2005).
70. M. Lietz, L. Dreesmann, M. Hoss, S. Oberhoffner, and B. Schlosshauer, *Biomaterials*, **27**, 1425 (2006).
71. U. Mitnacht, *et al.*, *Nano Lett.*, **10**, 3933 (2010).
72. C. J. Chang, S. H. Hsu, F. T. Lin, H. Chang, and C. S. Chang, *J. Biomed. Mater. Res. B, Appl. Biomater.*, **75**, 99 (2005).
73. G. Chen, T. Sato, T. Ushida, N. Ochiai, and T. Tateishi, *Tissue Eng.*, **10**, 323 (2004).
74. G. Chen, J. Tanaka, and T. Tateishi, *J. Mater. Sci. Eng.*, **26**, 124 (2006).
75. H. Nie and C. H. Wang, *J. Control. Release*, **120**, 111 (2007).
76. S. Panseri, *et al.*, *BMC Biotech.*, **8**, 39 (2008).
77. G. E. Park, M. Pattison, K. Park, and T. J. Webster, *Biomaterials*, **26**, 3075 (2005).
78. R. A. Neal, *et al.*, *Tissue Eng. Part C*, **15**, 11 (2008).
79. K. N. Chua, *et al.*, *Biomaterials*, **27**, 6043 (2006).
80. V. R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, and A. Trehan, *Int. J. Pharm.*, **278**, 1 (2004).
81. J. Mas Estelles, A. Vidaurre, J. M. Meseguer Duenas, and I. Castilla Cortazar, *J. Mater. Sci-Mater. Med.*, **19**, 189 (2008).
82. W. J. Li, *et al.*, *Biomaterials*, **26**, 599 (2005).
83. J. A. Thomson, *et al.*, *Science*, **282**, 1145 (1998).
84. M. J. Shablott, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **13**, 726 (1998).
85. S. H. Lim and H.-Q. Mao, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **61**, 1084 (2009).