

펩티드성분을 함유하는 블록공중합체막의 세포접착성

강인규* · 강신성** · 임학상*

= Abstract =

Attachment of Fibroblast Cells on the Block Copolymer Membrane containing Peptide Segments

Inn Kyu Kang*, Shin Sung Kang**, and Hak Sang Lim*

Attachment and growth of mouse fibroblast cells on block copolypeptides were studied in the presence or absence of serum proteins. Cells are rapidly attached to the polymer surface within 30 min regardless of substrate in the presence of serum. The number of fibroblast cells attached on the polymer surface coated by collagen was larger than that on the bare surface. Attachment of cells is as a whole suppressed to a low level by the addition of sodium azide in the absence of serum. This suggests that the active attachment of cells requires the biological metabolism taking place on polymer substrates. In the presence of serum protein, fibroblast cells are more rapidly grown on the block copolymer consisting of poly(γ -benzyl L-glutamate) (PBLG) and polyoxypropylene(POP) than on other block copolymers. These results were in agreement with the data obtained by an inverted microscope.

1. 서 론

정상세포와 인공재료와의 상호작용에 관한 정보는 생체적합성재료 또는 세포배양용 기질을 연구하는데 있어서 매우 중요하다. 폴리펩티드는 세포접착성기질[1] 또는 인공피부[2]와 같은 의료용재료(biomaterials)로서 활발히 연구되고 있다. 폴리펩티드의 측쇄에 소수성 또는 친수성그룹을 도입하여 적심성이 다른 폴리펩티드유도체를 합성하는 방법이 보고되고 있다[3]. 이들 중합체와 섬유아세

포(fibroblast cells)와의 상호작용에 관한 연구에서 섬유아세포는 약 70-90°의 water contact angle을 나타내는 기질상에서 높은 접착율을 나타내었다[4]. Wachem 등[5]은 친수성고분자막에 혈청(serum)이나 혈장단백질(plasma protein)을 흡착시켜 됨으로써 내피세포(endothelial cells)의 성장이 촉진된다고 보고하였다. Lyman 등[6]은 poly(2-hydroxyethylmethacrylate) (PHEMA)와 polyethylmethacrylate(PEMA)로 구성된 공중합체를 합성하여 세포와의 상호작용에 관한 연구를 행하고, 일정한 조성의 HEMA를 함유하는 공중합체상에서 세포의 성장속도가 최대에 달했다고 보고하였다.

이와같이 정상세포는 매트릭스의 화학적 조성, 적심성(wettability), 단백질의 흡착 등에 따라 접착량 및 성장속도의 변화를 나타낸다. 저자들은 이전의 보고에서 poly(γ -benzyl L-glutamate) (PB-

(접수 : 1992년 2월 21일)

* 경북대학교 고분자공학과

** 경북대학교 생물학과

* Dept. of Polymer Science

** Dept. of Biology, Kyungpook National University

LG)와 polyoxypropylene(POP)[7] 또는 polydimethylsiloxane(PDMS)[8]으로 구성되는 블록공중합체를 합성하고, 이들의 혈액적합성에 관한 연구를 행한 바 있다. 이들 블록공중합체는 일정한 조성의 PBLG segment를 함유할 때에 높은 혈액적합성을 나타내었다. 따라서 본 연구에서는 높은 혈액적합성을 나타내는 몇가지 블록 공중합체를 매트릭스로 사용하여 섬유아세포와의 상호작용을 조사하므로써 블록공중합체의 in vitro 조직적합성을 검토하고자 한다.

2. 실험

2.1 합성

Poly(γ -benzyl L-glutamate) (PBLG)는 트리에틸아민(triethylamine)을 개시제로 사용하여 γ -benzyl-L-glutamate-N-carboxyanhydride (BLGNCA)를 개환중합시켜 합성하였다[9]. PBLG와 polydimethylsiloxane(PDMS)으로 구성되는 블록공중합체의 합성은 양쪽말단에 1급아미노기를 갖는 PDMS를 합성한 후, 이것을 개시제로 사용하여 BLGNCA의 개환중합을 행하여 합성하였다[8]. Poly(ϵ -benzyloxycarbonyl-L-lysine) (PBCL)과 POP(Taxaco Chemical Co., 미국)를 개시제로 사용하여 ϵ -benzyloxycarbonyl-L-lysine-N-carboxy-anhydride의 개환중합을 행하여 합성하였다[10] PBLG와 POP로 구성되는 블록공중합체는 양쪽말단에 1급아미노기를 갖는 POP를 개시제로 사용하여 BLGNCA를 개환중합시켜 합성하였다[7].

2.2 재료

Mouse LNTK fibroblast cells은 American Type Culture Collection으로 부터 구입하여 사용하였다. 세포의 신진대사를 방해하는 sodium azide(0.01 M)는 혈청이 존재하지 않는 Dulbeccos Modified Eagle Medium(DMEM, GIBCO)에 용해시켜 Medium으로 사용하였다. 또한 Collagen (Sigma Co. C-3511 type III, acid soluble) (3mg)을 구연산나트륨(0.075M, 3ml)에 녹이고, 이액에 고분자필름을 접촉시키므로써 collagen-coated block copolymer를 얻어 세포접착실험에 사용하였다.

2.3 전자현미경 관찰

블록공중합체를 디메틸포름아미드(DMF)에 녹여

1wt%로 조절한 다음, 이액을 유리판에 유연시켜 자연건조 시킨다. 그후 고분자 필름을 유리판으로부터 분리하여 60°C에서 24시간 진공건조 시킨다. 건조된 필름을 수용성 오스미움산(aqueous osmic acid)으로 착색시킨 후 투과형전자현미경으로 형태학적 관찰을 행하였다.

2.4 접촉각 측정

고분자기질 표면의 적심성을 살펴보기 위해 필름의 공기측 표면에 micro syringe를 이용하여 작은 물방울을 부착시킨 후 물방울과 기질표면 사이에 형성하는 각도를 읽어 water contact angle로 정하였다. 이때 사용된 기기는 Erma G-1 type의 goniometer이고, 한개의 시료에 대해 10회이상 측정하여 그 값을 평균하였다.

2.5 세포접착 실험

DMF에 중합체를 1wt%로 녹인후 직경 16mm의 round cover glass에 유연시킨다. 적외선 램프에 의해 용매를 제거시킨 후 진공건조 시켰다. 얻어진 필름을 인산완충용액에 3일간 침적시켰다. 그후 중합체필름을 70wt% 에탄올수용액에 적시어 살균처리 하였으며 최종적으로 4시간 동안 자외선조사를 행하여 세포접착 및 증식 실험에 사용하였다. Ca¹² 및 Mg¹²를 함유하지 않는 0.2 wt% trypsin 완충액 (bovine pancreas origin, Sigma Co., No. T8253, 11,000 unit mg⁻¹)으로 배양세포를 분산시켰다. 배양용기에서 분리한 세포는 10 wt% FCS, 스트렙토마이신(5.0×10⁻³ wt%, Sigma Co., S-6502) 및 페니실린(3.1×10⁻³ wt%, Sigma Co., PEN-K)을 함유하는 DMEM에 분산시켜 세포밀도를 약 5×10⁵ml⁻¹로 조절하였다. 필요에 따라 세포분산액에 sodium azide(0.01 M)를 첨가하여 접착실험을 행하였다.

고분자필름을 둥글게 절단하여 24 well dish에 끼워넣고, 세포액(300 μ l)을 넣어 조용히 수초동안 흔들어서 고분자표면에 세포액이 충분히 접촉되도록 한다. 이것을 5% CO₂ 및 37°C를 유지하고 있는 배양기내에 일정시간 동안 넣어둔다. 그후 medium 용액에 존재하는 비접착세포(non-adherent cells)를 분리하여 hemocytometer로서 그 수를 조사하므로써 접착한 세포의 퍼센트를 계산하였다.

2·6 세포증식 실험

세포증식 실험은 세포접착 실험에서 행한 것과 매우 유사한 방법으로 실시하였다. Fetal calf serum(FCS), 스트렙토마이신, 페니실린을 함유하는 DMEM중에서 세포를 증식시켰고, 5% CO₂ 및 37°C를 유지하는 incubator에서 1-90 시간동안 접착후 증식하는 과정을 광학현미경으로 관찰하였다. 초기에 세포가 기질상에 접착한 후 증식을 하게되면 그 수는 기하학적으로 증가하게 된다. 본 실험에서는 배양시간에 따른 접착세포의 수를 계산하기 위해 lactate dehydrogenase(LDH)의 활성을 조사하는 방법을 채택하였다. Rubin 등[11]은 접착한 세포수와 그들의 LDH activity 사이에는 일정한 비례관계가 있음을 보고하였다. 세포의 LDH activity는 pyruvate 존재하에서 nicotinamide adenine dehydrogenase(NADH)의 초기산화속도를 측정하여 계산할 수 있다. 농도가 다른 세포분산액을 이용하여 LDH 활성을 조사한 결과 세포수와 LDH activity사이에는 직선관계가 성립하였으므로 이 검정곡선을 기준으로하여 접착세포의 농도를 다음과 같이 계산하였다. 일정한 시간이 지난후 세포가 부착되어 있는 dish에 triton X-100 solution(1 wt %, 600 μl)를 넣어 rotary shaker(180 rotations per

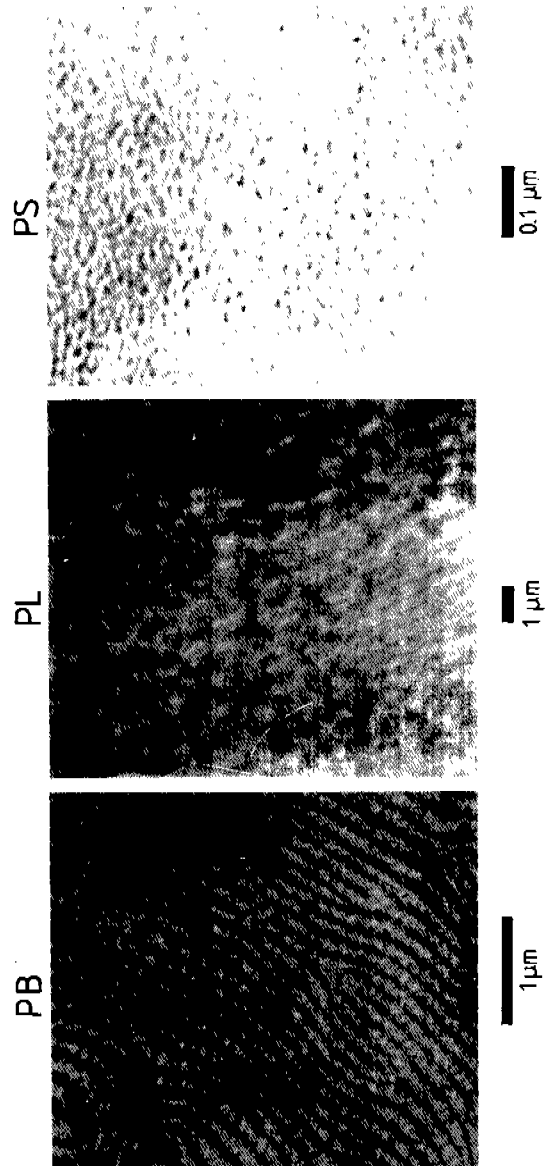


그림 2 DMF 용액으로 부터 제조된 블록공중합체 막의 투과형 전자현미경사진.

Fig. 2 Transmission electron micrograph of PBLG/POP(PB), PBCL/POP(PL) and PBLG/PDMS(PS) block copolymer membrane cast from a DMF solution.

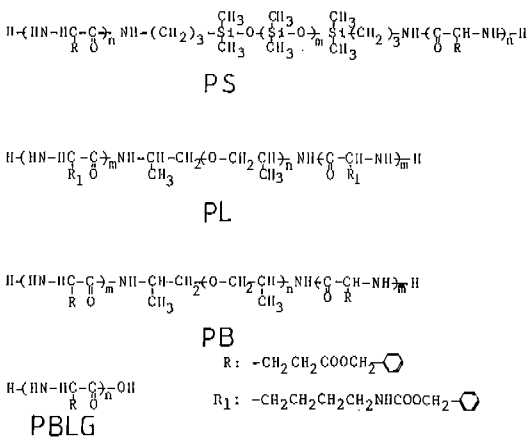


그림 1 세포접착 및 증식실험에 사용된 블록공중합체의 화학구조와 약호.
Fig. 1 Chemical structure and abbreviations of the block copolymers and homopolymer used for an examination of fibroblasts attachment and growth.

minute)에 올려 놓고 한시간 동안 진동시켜 cell lysis를 행하였다. Dish중의 cell을 한시간 동안 용해시켰을 때의 LDH activity는 세시간 용해시켰을 때의 LDH activity와 똑같은 값을 나타냈으므로 접착되었던 세포는 triton X-100에 의해 완전히 용해되었다고 생각된다. 용해된 세포액은 triton X-100이 0.02 wt% 존재하는 pH 7.5의 완충용액에 넣고 sodium phosphate(50 mM), NADH(0.06 mM), pyruvate(0.2 mM)를 첨가한다. 이들 혼합액의 NADH oxidation은 자외선분광기(Hitachi 제품)를 이용하여 340 nm에서의 흡광도의 감소속도를 조사하므로 계산하였다.

한편, 기질에 부착되어 있는 세포의 형태 및 밀도를 알아보기 위해 주기적으로 배양중인 dish를 꺼내어 inverted microscope를 이용하여 사진촬영을 행하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 블록공중합체의 특성

본 연구에서 사용한 중합체의 화학구조를 그림 1에 나타내었다. 중합체 PS는 poly(γ -benzyl L-glutamate) (PBLG)를 A블록, polydimethylsiloxane (PDMS)를 B블록으로 하는 A-B-A형 블록공중합체로서 54 mol%의 PBLG를 함유하고 있다[6]. 중합체 PL은 poly(ϵ -benzyloxycarbonyl L-lysine) (PBCL)을 A블록, polyoxypropylene(POP)를 B블록으로 하는 A-B-A형 블록공중합체[10]로 PBCL을 54 mol% 함유하고 있으며, PB중합체는 PBLG를 A블록, POP를 B블록으로 하는 A-B-A형 블록공중합체로서 PBLG를 49 mol% 함유하고 있다[7].

각 중합체를 디메틸포름아미드(DMF) 녹여 필름을

제작한 후 투과형 전자현미경으로 관찰한 morphology를 그림 2에 나타냈다. 본 실험에 사용한 3종류의 블록공중합체는 모두 미세상분리구조(micropase-separated structure)를 나타내고 있음을 알 수 있다. 이러한 상분리구조는 혈관내벽의 불균질 구조와 유사하므로 혈액적합성에 있어서 유리하다고 인식되고 있다[12]. PB중합체는 lamella구조를 나타내고 있고, PL 및 PS중합체는 폴리펩티드 매트릭스에 POP 또는 PDMS 집합체가 분산되어 있는 구조를 보이고 있다. 사진에서 흰부분은 폴리펩티드블록을, 검은 부분은 POP 또는 PDMS블록에 해당한다. 이러한 상분리구조의 pattern은 블록공중합체의 조성 또는 사용한 용매 등에 따라 달라질 수 있다[13]. 본 연구에서는 이러한 점을 배제하기 위해 폴리펩티드 성분은 49-54 mol% 함유하는 블록공중합체를 시료로 선정하여 DMF용매에 용해시켜 필름을 제조하였다.

표 1에는 기질로 사용한 중합체의 명칭 및 중합체 표면의 water contact angles을 나타내었다. PS의 접촉각은 94°C로서 매우 소수성임을 알 수 있다. 이것은 필름형성시 실리콘(PDMS)블록이 공기측 표면에 쉽게 노출하기 때문이다[14]. PB 및 PL은 66°, 63°를 나타내어 PBLG 단독중합체(62°)와 거의 비슷한 값을 나타내었다. 따라서 폴리펩티드와 연결되어 있는 POP블록은 마이크로상분리구조에는 영향을 주고 있으나 블록공중합체의 적성에는 그다지 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

3.2 중합체표면에서의 세포접착

혈청이 존재하는 medium에서 각종 블록공중합체 필름에서의 초기세포접착 거동을 살펴보고 그 결과를 그림 3에 나타내었다. 기질의 종류에 무관하게 초기 30분 동안의 incubation에서 70% 이상

표 1 기질로 사용한 중합체의 약호 및 접촉각

Table 1 Abbreviations and water contact angles of the polymers used as substrate

Abbreviations	Polymers	Water contact angles (°)
PBLG	poly(γ -benzyl L-glutamate)	62±3
PB	PBLG/polyoxypropylene block copolymer	66±4
PL	poly(ϵ -benzyloxycarbonyl L-lysine/ polyoxypropylene block copolymer)	63±5
PS	PBL/polydimethylsiloxane block copolymer	94±3

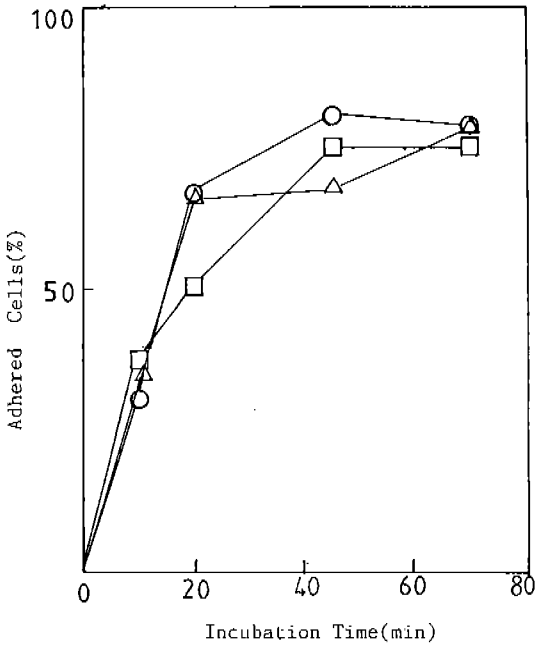


그림 3 10 wt%의 혈청단백질을 함유하는 배지상에서 incubation 시간과 접착세포와의 관계. 모액의 세포농도를 100%로 계산.

Fig. 3 Time course of cell adhesion in the presence of 10 wt% FCS. Cell number in mother suspension was taken as 100% ; ○ : PBLG, □ : PB, △ : PS.

의 fibroblasts가 부착하였다. 30분 이후 부터는 세포접착율의 증가속도가 매우 낮았다. 따라서 세포가 기질에 대량 부착하기 위해서는 30분 정도의 접촉시간이 필요하다는 것을 알수 있었다. 이후 incubation time을 30분으로 고정하여 세포부착 실험을 행하였다.

Fibronectin에 존재하는 Arg-Gly-Asp의 아미노산 잔기가 기질의 세포접착에 중대한 역할을 한다는 보고가 있다[15,16]. 또한 콜라겐분자중의 Arg-Gly-Asp의 아미노산 잔기 역시 세포접착에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[17]. 특히 콜라겐은 동물조직에 대량으로 존재하고 손쉽게 구입 가능하므로 의약품재료로서 이용하고자 하는 연구가 활발하다[18,19]. 본 연구에서는 매트릭스의 세포접착력을 높이고자 블록공중합체 표면에 콜라겐을 코팅하여 기질로 사용하여 세포부착 실험을 행하였다. 표 2는 혈청을 함유하는 DMEM 중에 세포밀도를 $5 \times 10^5 \text{ml}^{-1}$ 로 조절한 세포분산액을 콜라겐을 코팅한 기질과 미처리한 기질상에 30분간 접촉시켰을 때의 세포부착율을 나타내고 있다. 무처리중합체표면(bare surface)에서의 세포부착율은 약 52-62%를 나타내었고, 무처리 glass상에서는 71%를 나타내어 비교적 높은 값을 나타냈다. Glass상에서 높은 세포부착율을 나타내는 것은 다른 연구에서도 보고되고 있다[20]. 한편 중합체 표면에 세포접착성 단백질인 콜라겐을 흡착코팅한 후 기질로 사용한 실험에서는 전체적으로 세포접착율이 증가하였다. PBLG 및 PB 블록공중합체상에서는 콜라겐코팅에 의해 10% 정도의 세포접착율이 증가한 반면, PL 및 PS중합체상에서의 세포접착율은 약 30-40% 증가를 보였다. 이와같이 중합체의 화학적 조성에 따른 세포의 초기접착율이 다르게 나타나는 것은 기질에 흡착된 콜라겐 또는 혈청단백질의 양이 중합체표면의 화학적구조에 따라 달라지기 때문인 것으로 생각된다. 혈청단백질을 함유하는 medium에 분산되어 있는 cell solution을 재료표면에 접촉시키게 되면 제일먼저 단백질의 흡착이 일어나고, 그후 세포의 접착이 이루어

표 2 10% 혈청을 함유하는 배지상에서 콜라겐을 코팅한 재료표면에서의 세포접착

Table 2 Effect of collagen treatment on cell attachment to substrata in Eagle MEM with 10% serum

Substratum	Water contact angle(°)	Cell adhesion(%)	
		Bare surface	Collagen-coated surface
PBLG	62±3	52±5	62±4
PB	66±4	61±6	72±5
PL	63±5	62±7	95±4
PS	94±3	56±4	93±3
Glass	24±7	71±5	86±5

표 3 혈청을 함유하지 않은 배지에서 각종 중합체에의 섬유아세포의 정착

Table 3 Attachment of fibroblast cells to several polymers in Eagle MEM

Substratum	Water contact angle(°)	Cell attachment(%)	
		-FCS	+NaN ₃ *
PBLG	62±3	80±4	78±5
PB	66±4	61±5	34±4
PL	63±5	92±3	85±5
PS	94±3	70±4	60±3
Glass	25±10	93±4	58±5

어진다[21]. 그러므로 초기에 흡착된 단백질의 양 및 conformation은 세포접착에 중요한 인자가 된다. 중합체표면과 세포와의 상호작용에 있어서 흡착단백질의 개입을 제거하기 위해 혈청단백질이 존재하지 않는 medium에 세포를 분산시킨 후 기질에의 정착실험을 행하였다. 또한 세포의 신진대사를 방해하는 물질[22]로 알려진 sodium azide를 세포액에 첨가하여 정착실험을 하였다. 표 3에 나타난 바와같이 무혈청배지(FCS-free medium)중의 세포(표 3)는 혈청을 함유하는 배지중(표 2)에서 보다 기질에의 정착이 용이하게 이루어졌다. 한편 FCS-free medium에 0.01 M NaN₃를 첨가한 경우, 세포의 정착율은 매트릭스의 종류에 따라 정도의 차이는 있으나 대체적으로 감소하였다. 이들 결과로부터 초기의 짧은 시간 동안에는 혈청이 흡착하여 친수화된 표면보다는 오히려 bulk상태의 기질 표면에서 정착이 용이하게 이루어진다고 생각할 수 있다. 그러나 NaN₃와 같은 세포의 신진대사에 영향을 주는 drug를 넣어준 경우는 세포의 원만한 정착이 이루어지지 않았다.

3.3 중합체 표면에서의 세포증식

어떤 특성의 기질상에서 초기의 세포접착율이 높으면 그후 성장속도 역시 빠르다고 단언하기는 어렵다. 왜냐하면 세포의 증식속도와 초기접착율의 관계에 대해서는 서로 상반된 보고들이 있기 때문이다. Imai 등[23]은 초기의 세포접착율의 증가에 따라 그후의 증식속도는 감소한다고 보고한 반면, 세포접착율이 증가함에 따라 증식속도가 빨라진다는 보고[5,24]도 있다. 본 연구에서는 합성고분자 매트릭스에서의 세포증식속도를 살펴보기 위해 PBLG 단독중합체, PB, PL, PS 블록공중합체 및

falcon dish를 기질로 사용하였으며, 혈청이 존재하는 배지상에서 세포를 증식하였다. 일정한 시간마다 기질을 꺼내어 비접착된 세포를 제거한 후 LDH activity를 측정하고 미리작성된 검정곡선으로

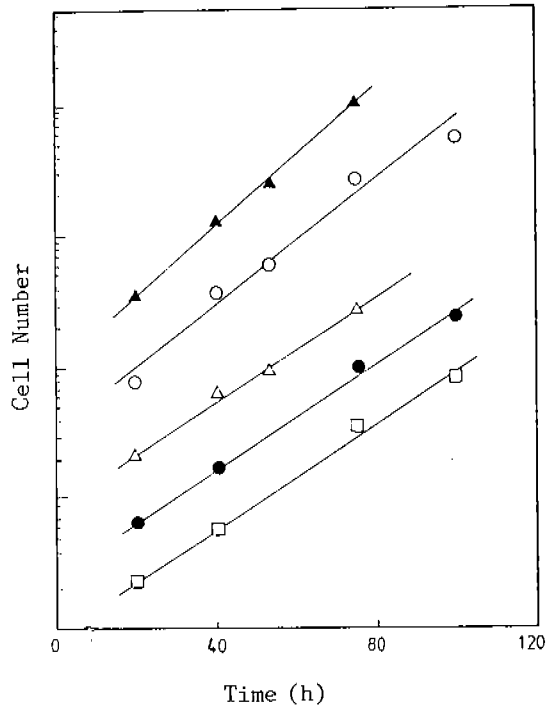
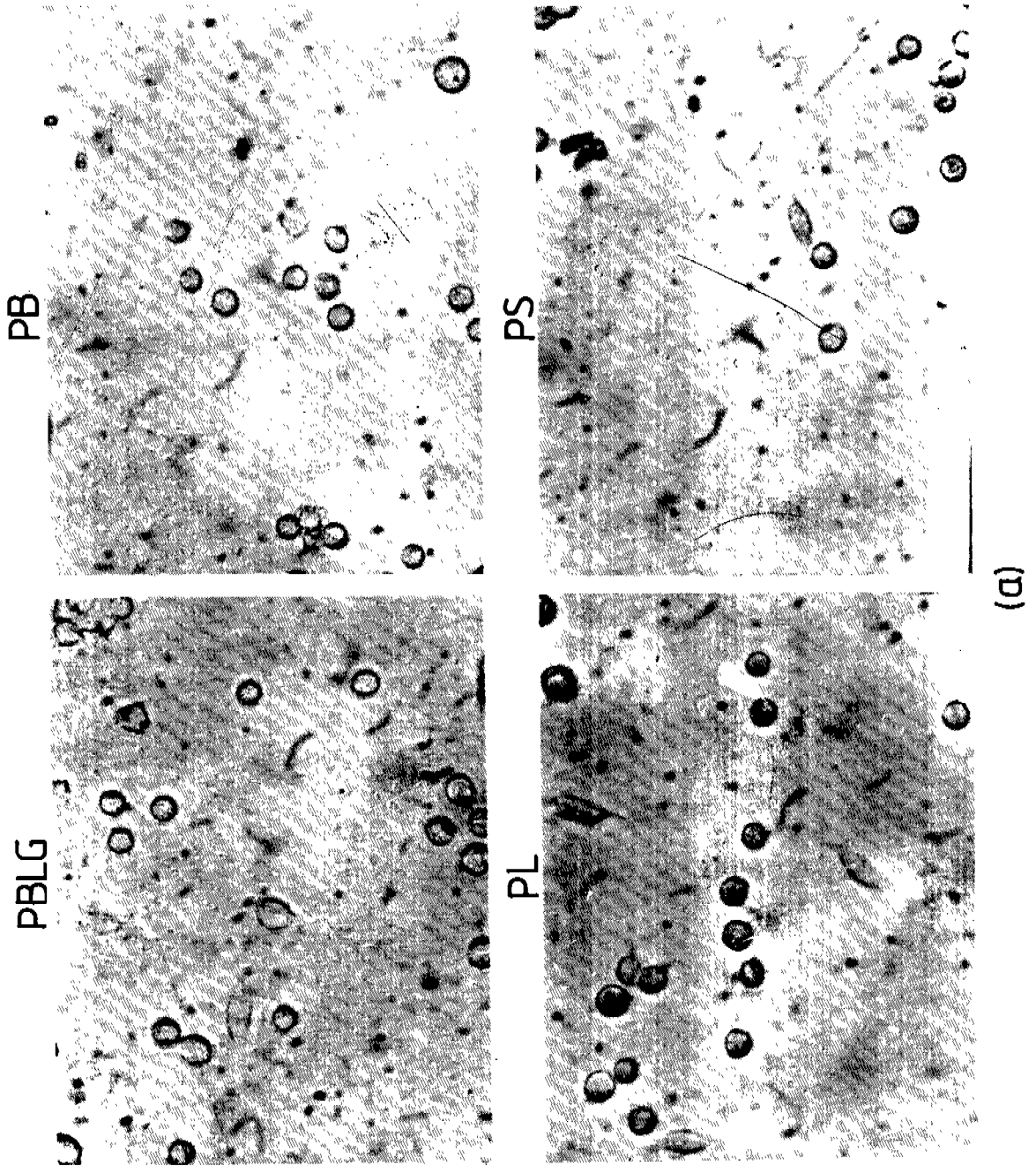


그림 4 블록 및 단독중합체에 부착되어 있는 세포 수를 incubation시간에 대해 지수프롯트한 관계.

Fig. 4 Number of cells adhering to block copolymer and PBLG homopolymer as a function of incubation time, plotted in logarithmic scale with an arbitrary unit; ▲ : PB, ○ : PBLG, △ : PL, ● : Falcon, □ : PS.



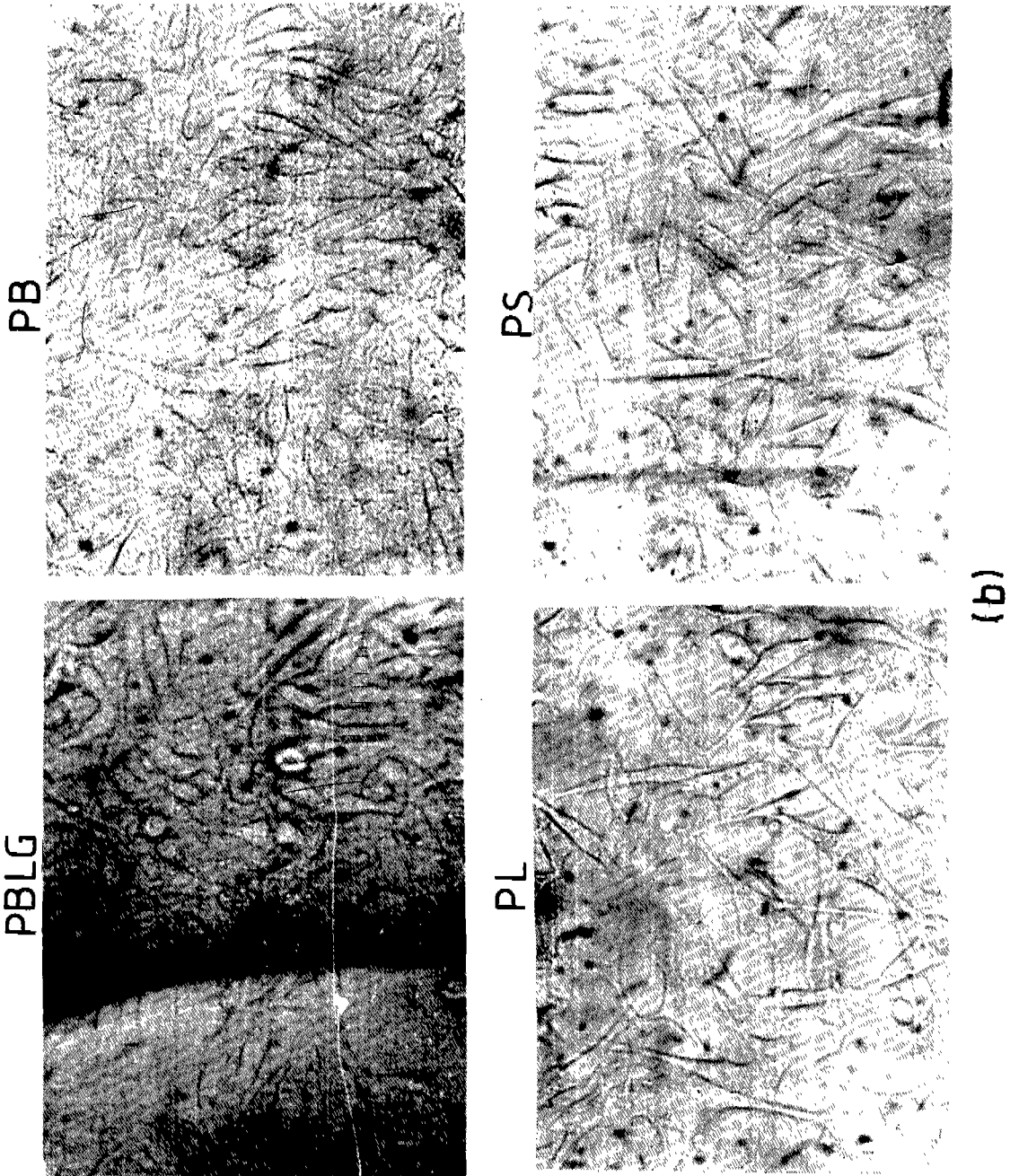


그림 5 8시간 및 76시간 배양했을 때의 고분자매트릭스상에 정착되어 있는 섬유아세포의 광학현미경사진.
Fig. 5 Inverted microscopy of mouse fibroblast cells adhering on the polymer matrices ; (a) after 8 h incubation, (b) after 76 h incubation.

부터 세포수를 산출하였다. 그림 4는 배양시간과 세포수와의 관계를 semilogarithmic plot한 결과를 나타낸다. 그림에서 알 수 있듯이 기질표면에 세포가 monolayer를 형성하기까지 배양시간과 세포농도사이에는 직선관계가 성립하였다. 이들 직선의 기울기 값이 클수록 세포의 증식속도가 빠른 것을 나타낸다. PBLG 단독중합체상에서 증식속도는 높게 나타났고, PS, PL중합체는 falcon과 함께 다소 낮은 값을 나타내었다.

한편, 각각의 중합체상에서 세포를 8시간 및 76시간 배양시킨 후 광학현미경으로 관찰한 morphology를 그림 5에 나타냈다. 배양개시 8시간 후의 세포들은 아직 기질에 충분히 정착되어 있지 않았으나, 76시간 후에는 세포들은 attachment, filopodial growth, cytoplasmic webbing, mitosis를 거쳐 대부분 spreading되어 있음을 알 수 있다. PBLG 및 PB중합체상에서는 76시간 후 세포가 monolayer를 형성하고 있는 반면, PL 및 PS상에서는 아직까지 monolayer를 이루지 못하고 있음을 알 수 있다. 이들 결과로 미루어 볼때 PBLG 및 PB 중합체표면은 Mouse LNTK cells의 spreading 또는 flattening을 용이하게 유도하여 궁극적으로 섬유아세포의 높은 증식속도를 나타내게 한 것으로 생각된다.

Horbett 등[25]은 hydroxyethyl methacrylate/ethylmethacrylate copolymers를 이용한 세포접착실험을 행하고, mouse 3T3 cells은 소수성인 ethylmethacrylate의 성분이 많은 공중합체상에서 우수한 접착성을 나타낸다고 보고했다. 폴리스티렌을 플라즈마처리하여 친수화한 표면은 미처리한 폴리스티렌보다도 높은 세포접착력을 나타낸다는 보고[24]도 있으며, 높은 친수성을 나타내는 glass surface에서 세포접착이 용이하게 일어난다는 보고[26]도 있다. 한편 고함수율겔(high water content hydrogel)과 같은 표면상에서는 세포가 거의 정착하기 어렵다는 보고[27]도 있다. 이러한 다양한 실험적 결과를 고려해 볼때, 세포-재료의 상호작용에 관한 고찰은 재료표면의 적실성이라는 한가지 factor만으로는 충분히 이루어지기 어렵다고 생각된다. 예를 들면 공중합체 segment의 강직성과 유연성의 균형 등과 같은 다른 요소들을 중합체의 적실성과 결부시켜 세포의 정착 및 증식에 관한 설명을 이끌어 가는 것이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 기질로서 사용한 블록공중합체중

폴리디메틸실록산(PDMS)을 함유하는 PS는 폴리옥시프로필렌(POP)를 함유하는 PL 및 PB보다 더욱 소수성을 나타냈다(표 1). PS기질상에서의 세포초기접착율은 PL 및 PB 기질에서의 정착율과 비슷한 값(표. 2)을 보였으나, 장시간에 걸친 세포 증식속도는 PS 및 PL에서 비교적 낮은 값을 나타냈다(그림 4). 한편 PB기질상에서의 초기접착율은 PL과 비슷하였으나 76시간 후의 현미경 관찰(그림 5)에서는 PB기질상에서 양호한 증식상태를 나타냈다. Schakenraad 등[23]은 친수성의 기질에서 세포증식속도가 높았다고 하였는데, 이들의 결과는 glass 또는 hydrophilized polystyrene에서 세포가 잘 자란다는 일반적인 경향과 일치하고 있다. 그렇지만 3T3 cells이 친수성이 아닌 소수성의 ethylmethacrylate표면에서 증식속도가 높다는 보고[25]와는 상반된다. Hoffman[28]은 세포의 초기접착은 재료자신의 탄성율에 중대한 영향을 받는다고 보고하였다. PB블록공중합체상에서 섬유아세포의 증식속도가 가장 빠르게 나타난 이유는 현재로서 명확하지는 않지만, PB중합체의 미세상분리구조 및 적실성이 미묘하게 관여한 것으로 생각된다. 금후 재료표면의 물리화학적 연구를 복합적으로 수행함으로써 재료-세포의 상호작용에 관한 이해가 좀더 명확해 질 것으로 생각된다.

상의. 이 연구는 한국과학재단(과제번호: 893-10005-005-2)의 지원에 의해 이루어졌다.

참 고 문 헌

- 1) K. Kugo, T. Uno, H. Yamano, J. Nishino, and H. Masuda, Kobunshi Ronbunshu Jpn., 42, 731 (1985).
- 2) T. Hayashi, Y. Tabata, and A. Nakajima, Biomaterials Prepr. Jpn., 5, 23 (1983).
- 3) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, J. Biomed. Mater. Res., 23, 223 (1989).
- 4) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, J. Biomed. Mater. Res., 23, 223 (1989).
- 5) P.B. van Wachem, T. Beugeling, J. Feijin, A. Bantjes, J.P. Detmers, and W.G. van Aken, Biomaterials, 6, 403 (1985).
- 6) M.J. Lydon, T.W. Minett, and B.J. Tighe, Biomaterials, 6, 396 (1985).

- 7) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Polym. J.*, 19, 1329 (1987).
- 8) I. -K. kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, 9, 138 (1988).
- 9) T. Kumaki, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, 19, 785 (1985).
- 10) I. -K. Kang and W.S. Kim, *Research Review of Kyungpook National University*, 47, 275-280 (1989).
- 11) K. Rubin, L. Kjellen, and B. Obrink, *Exp. Cell Res.*, 109, 413 (1977).
- 12) H. Tanzawa, "Biocompatible Polymers," in "Biomedical Polymers(Japanese)", M. Seno, Ed., Kyoritsu Publ. Co., Tokyo, 1978.
- 13) Y. Isono, H. Tanisugi, K. Endo, T. Fujimoto, H. Hasegawa, T. Hashimoto, and H. Kawai, *Macromolecules*, 16, 5 (1983).
- 14) I, -K. kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, 10, 169 (1988).
- 15) M.D. Pierschbacher, E.G. Hayman, and E. Ruoslahti, *Pro. Natl. Acad. Sci., USA*, 80, 1224 (1983).
- 16) M.D. Pierschbacher and E. Ruoslahti, *Nature (London)*, 309, 30 (1984).
- 17) S. Dehar, E. Ruoslahti, and M.D. Pierschbacher, *J. Cell Biol.*, 104, 585 (1987).
- 18) P.R. Coulet, J.H. Julliard, and D.C. Gautheron, *Biotechnol. Bioeng.* 16, 1055 (1974).
- 19) M. Chvapil, R. Holusa, K. Kliment, and M. Stoll, *J. Biomed. Mater. Res.*, 3, 315 (1969).
- 20) Y. Ikada, M. Suzuki, and Y. Tamada, "Polymer surfaces possessing minimal interaction with blood components," in "Polymers as Biomaterials," Ed., by S.W. Shalaby, A.S. Hoffman, B.D. Ratner, and T.A. Horbett, Plenum Publ. Co., p 135 (1984).
- 21) T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akaike, and Y. Sakurai, *Polym. J.*, 10, 223 (1978).
- 22) T. Stibbe and H. Holmsen, *Thrombos. Haemostas.*, 38, 1042 (1977).
- 23) Y. Imai, A. Watanabe, and E. Masuhara, *Polymer*, 17, 905 (1983).
- 24) J.M. Schakenraad, H.J. Busscher, C.R.H. Wildevuur, and J. Arends, *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, 773-784 (1986).
- 25) T.A. Horbett, M.B. Schway, and B.D. Ratner, *J. Colloid Interface Sci.*, 104, 28-39 (1985).
- 26) R.J. Klebe, K.L. Bentley, and R.C. Schon, *J. Cell. Physiol.*, 109, 481 (1981).
- 27) N.G. Maroudas, *Nature*, 254, 695 (1975).
- 28) A.S. Hoffman, *J. Biomed. Mater. Res.*, 20, ix-xi (1986).