

조직공학에 의한 인공혈관

노 인 섭 · 한 동 근

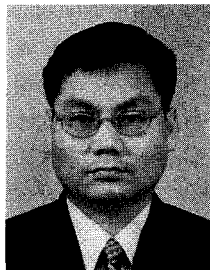
1. 서 론

심장, 심장판막, 혈관 등과 같은 순환기 계통에서 발생하는 질병은 전세계적으로 성인의 사망원인중 1위를 차지하고 있고 이 중에서도 혈관과 관련한 질병이 가장 많은데, 예를 들면 동맥경화, 협심증, 심근경색, 뇌졸중 등이 여기에 속한다. 이러한 질병이 있는 혈관을 수술이나 약물치료로 치유가 불가능할 때 또는 산업재해, 자동차사고, 전쟁 등의 불의의 사고에 의해서 혈관이 손상되었을 때 파손된 혈관을 대체하기 위해서 인공혈관이 필요하다. 세계 보건 기구의 통계에 의하면 1년에 약 1,200만명이 심혈관 질환으로 사망하고 있으며 미국의 경우 약 5,700만명이 한 가지 이상의 순환계 질환으로 치료를 받고 이에 따른 비용이 년간 2,600억불에 달하고 있다.¹ 현재 인공혈관(대구경)을 상업적으로 생산하는 나라는 미국의 몇개 회사에서 전세계 시장을 거의 점유하고 있으며 일본에서도 일부 생산하거나 준비중에 있다. 인공혈관은 전세계 매출액이 대략 4,000억원정도로 추정되는 고부가가치의 인공장기의 하나이다.

인공혈관의 개발역사는 비교적 짧으며, 1912년 Carrel이라는² 사람이 가공된 유리관 및 알루미늄관을 대체혈관으로 사용한 것이 최초의 시도였다. 사람에게 사용할 수 있는 유연한 형태의 구멍이 규칙적으로 있는 다공성 인공혈관은 1952년 Voorhees가³ 처음으로 비니온엔(Vinyon N)이란 고분자 직물을 이용하여 개발하였다. 현재 사용하고 있는 폴

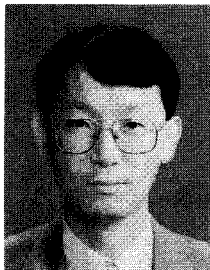
리에스테르 소재의 Dacron 혈관은 1957년 상품화되었으며⁴ 그 다음해인 1958년에는 Edward가⁵ 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 소재의 Teflon 혈관을 사용하였다. 그 이후 1972년에 Soyer 등은⁶ 각각 직경이 작은 혈관으로 사용할 수 있도록 좌우로 늘려서 만든 연신된 다공성의 ePTFE 인공혈관을 개발하였다. 현재 임상적으로 사용되고 있는 인공혈관은 주로 Dacron과 ePTFE이다(그림 1).

최근 생체적합성 뿐만 아니라 생체기능성을 갖는



노인섭

1989 건국대학교 섬유공학과(학사)
1995 Univ. of Texas at Austin (석사)
1997 Univ. of Texas at Austin (공학박사)
1995~1997 Caltech, Special Graduate Student
1997~1999 Harvard Univ.-MIT (Post-Doc.)
1999~현재 서울산업대학교 화학공학과 전임강사



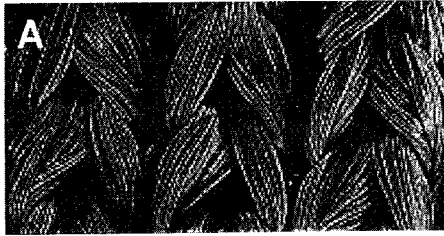
한동근

1983 한양대학교 섬유공학과(학사)
1985 한양대학교 섬유공학과(석사)
1993 서울대학교 의용생체공학과(공학박사)
1995~1996 Caltech(Post-Doc.)
1985~현재 KIST 생체재료연구센터 책임연구원

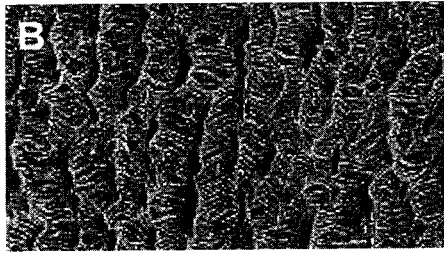
Tissue-Engineered Vascular Grafts

서울산업대학교 화학공학과 (Insup Noh, Dept. of Chem. Eng., Seoul National University of Technology, 172 Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-743, Korea)

한국과학기술연구원 생체재료연구센터 (Dong Keun Han, Biomaterials Research Center, KIST, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)



size bar —



size bar —

그림 1. 대구경 인공혈관의 SEM 사진 (A: ePTFE, × 240, bar = 10 μm; B: Dacron, × 60, bar = 100 μm).

고분자재료에, 손상되었거나 기능을 상실한 부위의 세포를 배양한 다음 인체에 이식함으로써 원래의 조직이나 기관으로 재생할 수 있는 조직공학(tissue engineering)이 크게 각광을 받고 있다. 이러한 조직공학 방법을 이용하면 생체재료(비분해성 및 분해성)에 항혈전성을 유지하는 내피세포 등을 배양함으로써, 이전의 폴리우레탄(polyurethane)과 같은 고분자재료만을 개질하여 인공혈관을 제조한 경우에 비해서 보다 더 나은 혈관 개통율을 가질 수 있고 감염(infection), 세포괴사(necrosis)와 같은 부작용 또한 막을 수 있는 장점을 가지고 있다.⁷⁻⁹

본 고에서는 인공혈관의 종류와 특징, 혈액과 재료와의 상호작용 및 연구동향에 대해서 소개하고자 한다.

2. 인공혈관의 특성

혈관의 구조는 일반적으로 내피세포(endothelial cell)로 구성된 내막(intima), 평활근세포(smooth muscle cell)와 탄성조직으로 된 두꺼운 중막(media) 및 섬유아세포(fibroblast)의 결합조직으로 된 외막(adventitia)의 세 층으로 되어 있다. 이상적인 인공혈관이 되기 위해서는 다음과 같은 조건을 만족해야 한다. 즉 소독이 가능해야 하고 꼬이지 말

표 1. 인공혈관의 세계적 시장성과 그 적용범위

분류혈관	대구경	소구경	Coronary Artery Bypass Graft(CABG)
내경크기	5 mm 이상	5 mm 이하	0.5-4.0 mm
적용부위	무릎위 복강 흉부	주변혈관	관상동맥
시장성	1,800억원	2,400억원	7,200억원

아야 하며 적당한 투과성과 융합성은 물론이고 계속 되는 수축 및 팽창에 견디는 탄성과 유연성의 기계적, 물리적 특성을 지녀야 한다. 또한 인체내 이식시 독성이 없고 감염, 염증 및 면역반응을 일으키지 않아야 할 뿐만 아니라 특히 혈관 내면에 혈액이 응고되지 않아야 한다. 이러한 인공혈관은 직경에 따라 보통 대구경 및 소구경 인공혈관으로 나눌 수 있다. 대구경 인공혈관은 그 직경이 보통 5 mm 이상이고 소구경 인공혈관은 그 직경이 대체로 5 mm 이하이다(표 1).

대구경 인공혈관은 그 직경이 크고 혈류속도가 빠르기 때문에 혈액응고에 의하여 혈관이 쉽게 막히지 않으므로 대체혈관으로서 큰 문제가 없다. 현재 상품화되어서 많이 사용되고 있는 대구경 인공혈관은 앞에서 기술한 다공성 Dacron과 ePTFE가 있다. 이들 재료는 체내에서 장기간 기계적 물성이 변하지 않으므로 반영구적으로 사용할 수 있다. 또한 이들은 다공성 구조를 가지고 있어서 다공질을 통해서 내피세포 및 조직세포의 성장을 촉진시켜서 혈관내의 혈액응고를 방지하고 자체의 치유능력을 향상시킬 수 있었으나, 이식초기에 혈액이 누출되는 문제점으로 인해 인공혈관을 이식하기 직전에 혈관표면을 미리 환자의 혈액으로 응고시켜 약간의 유사내막층을 형성시켜 구멍을 막을 수 있는 방법이 모색되었다. 그러나 이 과정은 복잡하고 예상치 못한 감염의 위험이 있기 때문에 최근에는 혈액단백질인 알부민(albumin), 조직의 한 성분인 콜라겐(교원질, collagen)과 그것을 변형시킨 젤라틴(gelatin), 혈액응고성분인 피브린(fibrin) 및 해초류에서 추출한 알긴산(alginic acid) 등을 표면에 처리하여 혈액의 누출을 막고 있다.⁷

이에 반해서 소구경 인공혈관은 그 직경이 작고 혈류속도가 느려서 혈액응고에 의하여 혈관이 쉽게 막혀버리기 때문에 고분자재료를 이용한 인공혈관은 아직 임상적으로 사용되지 못하고 있는 실정이다.

다만 소구경 혈관이 필요할 때 현재는 환자 자신의 다리에 있는 복재정맥을 채취하여 이식하는 자가접합 방법이 사용되고 있다. 이 방법은 성공율이 높으나 환자 자신의 복재정맥의 양이 한정되어 있고 채취방법 및 시간 등의 문제점이 있다. 따라서 혈액적합성이 우수한 소구경 인공혈관을 개발하기 위하여 고분자재료만을 가지고 많은 연구가 진행되었으나 아직까지 좋은 결과는 얻지 못하고 있는 실정이다.¹⁰⁻¹²

3. 혈액과 재료와의 상호작용

3.1 리간드-수용체 상호작용

조직공학용 고분자지지체로 사용하기 위해서는 무독성, 기계적 물성, 일정기간후의 분해성 및 생체적합성 뿐만 아니라 특정세포만을 결합할 수 있어야 하고 또한 혈관형성(angiogenesis) 등의 생활성을 가져야 한다. 특히 인공혈관의 경우 혈소판, 평활근 세포 및 섬유아세포와는 작용하지 않고 오직 내피세포와 선택적으로 결합하는 지지체 재료가 있으면 유용할 것이다. 이와 같이 지지체 재료에 세포의 접착을 유도하기 위하여 많은 연구가 진행중이다. 이를 위해서 처음에는 특정세포와 결합할 수 있는 피브로넥틴(fibronectin), 비트로넥틴(vitronectin), 콜라겐이나 라미닌(laminin) 등과 같은 세포외기질(extracellular matrix, ECM) 전체를 지지체 재료에 처리하여 세포의 접착을 촉진하려 시도하였다. 그러나 이 방법은 고가의 접착 단백질을 사용하는데 비해서 너무나 비효율적이고 특정적으로 세포와 접착하지 못하였다.

세포와 기질과의 접착에 있어서 세포의 수용체중의 하나인 인테그린(integrin)이 매우 중요하다는 사실이 알려진 후 이것과 상호작용할 수 있는 세포외기질의 최소단위의 펩티드 리간드에 대한 연구가 많은 관심을 받게 되었다. 1987년 Ruoslahti와 Pierschbacher가¹³ 인테그린과 작용할 수 있는 최소의 리간드가 arginine-glycine-aspartic acid (RGD) 서열이라고 발표한 이래 ECM 전체가 아닌 간단한 리간드를 지지체 재료에 결합시켜서 특정세포만을 접착시키려 시도하였다(그림 2). 표 2는 ECM 단백질에 있는 리간드가 특정세포의 인테그린과만 접착함을 보여주고 있다.¹⁴ 예를 들면 피브로넥틴은 RGD 이외에 Leu-Asp-Val(LDV)과 Arg-Glu-Asp-Val(REDV)의 리간드를 가지고 있으나

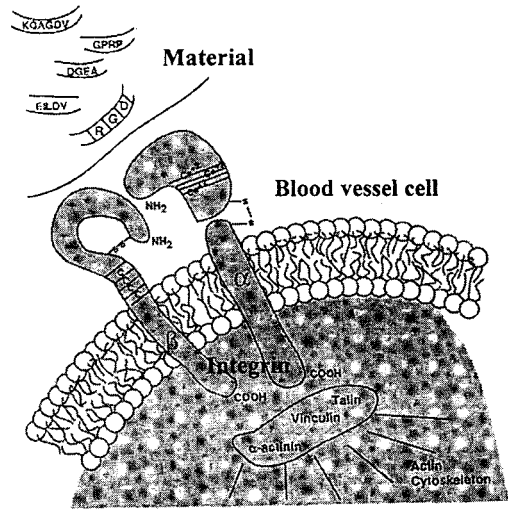


그림 2. 생체재료와 혈관세포와의 상호작용.

표 2. 접착 단백질의 리간드와 관련 세포 수용체

Protein and Site Name	Ligand, or Recognition Sequence	Cell-surface Receptor(s) for Ligand
Fibronectin		
Cell binding domain	GRGDS	$\alpha_5\beta_1$, $\alpha IIb\beta_3$, $\alpha_v\beta_3$
III CS, CS1 site	LDV	$\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$
III CS, CS5 site	REDV	$\alpha_4\beta_1$
Laminin		
YIGSR site	YIGSR	67 kDa non-integrin
PDSGR site	PDSGR	?
F9	RYVVLPR	?
LGTIPG site	LGTIPG	67 kDa non-integrin
RGD site	LRGDN	an integrin
PA22-2	IKVAV	110 kDa non-integrin
LRE site	LRE	?
Fibrinogen		
RGD site	RGDS	$\alpha_v\beta_3$, $\alpha IIb\beta_3$
RGD site	RGDF	$\alpha IIIb\beta_3$
γ chain peptide	HHLGGAKQAGDV	$\alpha IIb\beta_3$

RGD는 여러 가지 세포와 접착할 수 있는 반면에 LDV와 REDV는 특정적으로 인테그린의 $\alpha_4\beta_1$ 과만 결합한다. 이러한 리간드의 특성을 이용하면 원하는 세포만을 선택적으로 지지체 재료에 접착시킬 수 있다.

이와 같은 올리고펩티드 리간드를 재료의 주쇄나 측쇄에 직접 결합하여 세포와의 상호작용을 연구하였다. 특히 가장 간단한 리간드인 RGD를 여러 가

지 기질에 고정화하였다. 결합된 RGD는 세포의 접착 및 뻗음(spreading)과 확고한 접착(focal contact)도 형성하였다. Hubbell 등은^{15,16} 리간드와 세포와의 상호작용시 리간드의 표면빈도에 따른 세포의 거동을 조사하기 위하여 고분자표면에 RGD를 결합시킨 다음 섬유아세포를 배양하였다. 그 결과 RGD의 농도가 1 fmol/cm²일 때 최고의 접착과 뻗음을 보였지만 stress fiber는 관찰되지 않았다. 그 농도가 10 fmol/cm² 정도일 때 비로소 확고한 접착과 stress fiber를 확인할 수 있었다. 이는 최소한의 리간드 간격이 세포의 뻗음을 위해서는 440 nm, 확고한 접착 형성을 위해서는 140 nm(60/um²; 100,000 peptides/cell basal area)가 필요함을 의미한다. 최근에는 RGD 뿐만 아니라 인공조직이나 장기에 맞는 최소한의 리간드를 사용하여 인공혈관을 포함하는 다른 조직 및 장기를 재생하려는 연구가 활발히 진행중이다.

3.2 혈액 동역학(Hemodynamics)과 혈관의 상호작용

혈관의 구조-, 혈관세포-와 혈관-혈류의 상호작용을 이해함으로써 인공혈관의 개발을 용이하게 수행할 수 있다. 혈관구조는 전술한 바와 같이 세 층으로 구성되어 맥동혈류(pulsatile blood flow)에 의한 주기적 신장(stretch)과 혈관단면 전단응력에 대한 혈관의 기계적 성질을 부여하고 있으며, 내막 내부에 내피세포가 존재하여 혈액과 직접 접촉하는 정상적 상태에서는 백혈구 점착, 혈전성 및 항혈전성을 필요에 따라 통제하고 있다. 만약 이 내피세포가 손상당했을 경우와 현재 널리 사용되고 있는 ePTFE나 Dacron과 같은 인공혈관을 환자에 이식했을 경우, 단백질, 혈소판 및 백혈구의 흡착으로 인해 혈관 개통율(patency rate)의 저하(예를 들면, 동맥경화 현상에 나타나는 유사내막 형성)와 함께 혈관 폐색 현상이 발생하게 된다. 이러한 혈관 폐색까지 이르는 과정을 적혈구, 백혈구와 혈소판을 함유하고 있는 순환혈액의 동역학이 내피세포에 미치는 영향과 연관시켜 이해함으로써 조직공학에 기초를 둔 인공혈관 개발연구를 보다 더 쉽게 이해할 수 있다.

3.2.1 내피세포 대사에 미치는 영향

1970년대 중반까지만 해도 내피세포는 단지 수동적으로 조직유체(tissue fluid)와 혈액의 요소들을 분리하면서 대사물과 약간의 단백질 이동을 허용하는 통과 장애물로서 작용하면서 혈액의 흐름에 대하여 항혈전성 표면으로 작용하는 것으로서 인식되어

졌다. 그러나 그 이후, 내피세포가 혈소판과 적혈구, 백혈구와 같은 혈액의 구성세포들과 평활근세포 및 기타 조직세포와 같은 혈관세포와의 상호작용을 활발히 하여 세포 및 유전 신호의 전달과 혈액의 동역학에 있어서 중요한 작용을 하고 있는 것으로 인식되고 있다.

내피세포는 또한 작용되고 있는 전단응력에 의한 형태의 변환뿐만 아니라 생물학적으로 활성을 가진 여러 대사물과 다양한 단백질을 필요에 따라 합성하고 있다. 예를 들면 혈관상에 형성되는 혈전(clot)을 용해시키는 단백질인 tissue-plasminogen activators(t-PA)와 유로키나제(u-PA)를 합성하는 동시에 이러한 단백질들의 활동을 중지시킬 수 있는 혈전용해 방해제(PAI-1)들을 동시에 필요에 따라 분비하여 혈관의 혈전을 진행하거나 형성된 혈전을 용해시킬 수 있다. 이러한 생물학적 활성 단백질의 합성/분비는 혈액의 생리학적 동역학과 관계가 있다는 것을 실험을 통하여 보여 주었는데,^{17,18} 25 dyne/cm²의 단면 전단응력을 받는 동맥내피세포는 PAI를 분비하지 않으면서 t-PA를 3배정도 많은 양을 분비하는 것으로 나타났으며 4 dyne/cm²의 단면 전단응력을 받는 정맥내피세포는 유체흐름을 적용하지 않은 경우와 비교해서 상기의 PA와 PAI 단백질 모두 분비하지 않는다는 것을 보여 주었다. 즉 정맥유체는 혈전 용해작용이 적은 반면, 동맥유체는 혈전용해 단백질을 분비함으로써 혈전이 없는 상태를 유지하려는 경향이 있는 것으로 보인다. 내피세포는 평활근세포의 수축과 증식유도 물질인 endothelin의 합성/분비를 할 수 있는 능력을 갖고 있는데, 높은 전단응력을 받은 내피세포는 endothelin의 합성과 분비를 줄이는 반면, 낮은 전단응력은 그 합성과 분비를 증가시키고 있기 때문에,^{18,19} 이러한 혈액의 동역학이 인간의 동맥경화의 발생 원인들 중의 한 요인으로 작용할 수 있을 것이다. 높은 전단응력 하에서는 동맥경화가 발생되지 않는데 반하여 낮은 전단응력 하에서는 내피세포의 손상으로 인한 평활근세포의 이상발달로 인하여 동맥경화가 생길 수 있다. 상기와 같은 거시적 측면에서는 생물 거동현상을 실험적으로 잘 관찰할 수 있었지만, 유전자 단위와 같은 분자활동 현상의 미시적 관찰은 여전히 연구해야 할 과제로 남아 있다.

3.2.2 백혈구/내피세포와의 관계

순환하고 있는 백혈구의 신체의 특정부위 반응(targeting) 현상에 관한 연구는 면역시스템 작용을

백혈구의 이동모델

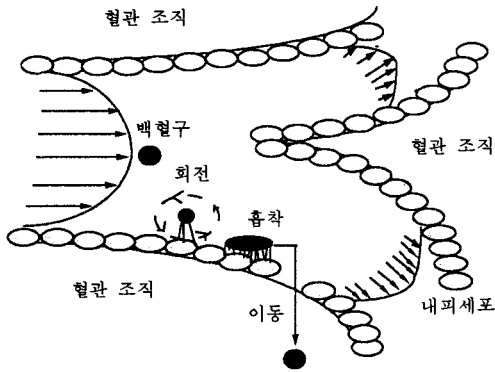


그림 3. 혈관내에서의 백혈구의 이동 모델.

이해하는데 주요한 화제로 부상하고 있다. 순환하는 백혈구가 세포흡착 수용체를 통한 혈관 내피세포의 특정부위에 흡착/이동하는 과정(leukocyte extravasation)은 4가지 단계로 구분할 수 있다(그림 3): 1) 초기의 백혈구와 내피세포간의 접촉, 2) 백혈구의 내피세포상에서 회전(rolling), 3) 흡착하는 세포간의 인테그린 수용체와 리간드간의 확고한 흡착, 4) 백혈구의 내피세포 사이를 통한 특정부위로의 이동. 초기의 세포간 접촉과 백혈구의 회전현상은 세포의 활성화와 무관한 selectin(수용체 단백질의 일종)/탄수화물의 상호작용에 의한 것이며,²⁰ 세포 활성화와 세포의 구형형태에서 평면형태로의 형태 변환으로 인해서 세포표면 접촉면적의 증가와 함께 인테그린 수용체의 응집과 확고한 접착이 발생하며 백혈구의 활성화와 화학적 유인(chemotatic) 물질에 따라 백혈구는 이동하게 된다. 백혈구가 회전할 때의 selectin 수용체/리간드 결합력과 인테그린 수용체/리간드 결합력을 실험적으로 측정된 결과, 회전시 selectin의 최대 결합력은 1×10^{-5} dyne이었으며,²¹ 이러한 실험결과와 직접 비교할 수는 없지만 다른 실험에서는 활성화된 것과 활성화되지 않은 GPIIb-IIIa 인테그린 수용체/피브로넥틴 리간드의 결합력은 2.1×10^{-7} dyne과 5.7×10^{-8} dyne으로 그 결합력의 차이를 보여 활성화된 인테그린이 더 강한 결합력을 나타내고 있다는 것을 알 수 있다.²²

3.2.3 혈소판/내피세포와의 관계

혈관의 혈전현상이 발생할 수 있는 가능성은 1) 손상된 혈관의 내피세포층 하부(subendothelium) 혹은 콜라겐이나 다른 흡착 기질을 가진 파열된 동

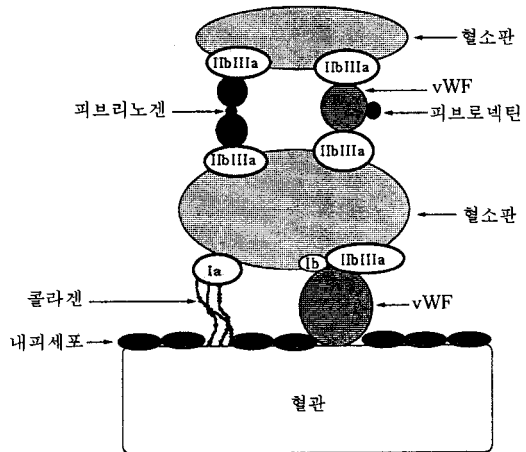


그림 4. 혈관에서의 혈소판의 점착과 집합체 형성 메커니즘.

맥경화 부위에 혈소판의 점착 및 그의 집합체를 이루거나, 2) 동맥경화나 혈관경련(vasospasm)의 영향을 받은 혈관상에 유체응력에 의한 혈소판 집합체를 이루면서 생길 수 있다. 혈소판의 점착에 있어서 von Willebrand factor(vWF)가 불용성의 세포점착 단백질인 콜라겐 type-I이나 type-III와 혈소판 표면막 글리코프로틴(glycoprotein, 예를 들면 GPIIb-IIIa나 GPIb 인테그린 수용체)의 가교역할을 함으로써 이루어지며, 혈소판 집합체형성은 손상된 혈관에 점착된 혈소판상의 GPIIb-IIIa 인테그린 수용체와 순환하고 있는 혈소판의 GPIIb-IIIa 인테그린 수용체의 결합은 세포점착 단백질인 피브로넥틴의 특정 일부인인 점착유도 펩티드 RGD를 매개체로 하여 형성되고 있다(그림 4). 혈소판 점착에 중요한 단백질, 예를 들면 vWF의 작용에 관한 연구를 epifluorescence video microscopy를 이용하여 동맥경화 플라그 표면의 모델이나 손상된 혈관내벽에 존재하는 콜라겐이나 다른 생체고분자(예를 들면 Biomer, 폴리우레탄, 및 유리) 위에 코팅하여 실험하였다.^{23,24} 항체나 메파크린(mepacrine)으로 라벨을 붙인 인간의 혈액을 생리학상의 전단응력으로 코팅된 유리의 표면이나 생체고분자의 표면에 통과시키면서 혈소판의 점착면적과 점착된 혈소판 수를 계산하여 세포벽 혈전(mural thrombus)형성과 단백질의 흡착이 갖는 중요성을 검토하였다. 콜라겐을 코팅한 표면에 $1,500 \text{ sec}^{-1}$ 단면 전단응력 속도로 혈액을 통과시켰을 때, vWF가 존재하는 혈액이 존재하지 않는 혈액보다 5배나 많은 혈소판의 점착이 일어난 것을 관찰하여 vWF가 혈소판 점착에 중요

한 작용을 하고 있다는 것을 알 수 있다.

4. 인공혈관의 연구동향

아직까지 상품화가 되지 못하고 있는 5 mm이하의 소구경 인공혈관을 개발하기 위해서 미국, 일본 등을 비롯한 여러 국가에서 많은 연구가 진행되고 있다. 소구경 인공혈관을 개발하는데 있어서 가장 문제가 되는 것은 이식시 혈액이 혈관에 닿아서 응고되는 혈전증(thrombosis)과 평활근세포 등에 의한 유사내막 비후증(neointimal hyperplasia)으로 인한 혈관막힘 현상이다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 혈액적합성(항혈전성) 재료가 요구된다. 지금까지 여러가지 고분자재료를 이용하여 항혈전성을 개선하려고 시도했으나, 혈액응고 과정이 완전히 규명되지 않아서 완벽한 성과는 내지 못하고 있다.¹⁰⁻¹² 여기서는 혈전증과 혈관막힘 현상을 개선하려는 연구 내용을 바탕으로, 비분해성, 분해성 및 유전자 치료법에 의한 인공혈관 개발에 관하여 나누어서 간단하게 기술한다.

4.1 비분해성 인공혈관

비분해성 인공혈관으로는 Dacron, ePTFE와 폴리우레탄을 많이 사용하고 있으나, 일반적으로 ePTFE가 Dacron과 폴리우레탄에 비하여 감염성이 더 낮고 기계적 성질이 우수한 것으로 알려져 있다. 이식한 인공혈관에서 일어나는 일련의 현상들 중에서 가장 먼저 혈액속에 있는 약 200여 종류의 단백질이 혈관표면과의 상호작용에 따라 특정 혹은 불특정한 단백질의 흡착 및 재배열(reorientation) 현상이 일어나는데, 이들 중에서 소수성의 ePTFE 표면에는 엔트로피에 의한 소수성 흡착(hydrophobic interaction)이 일어난다.^{25,26} 한번 소수성 흡착을 한 단백질은 탈착이 되지 않고 혈소판, 백혈구 및 기타 조직세포를 유인하는 물질로서 작용을 하기 때문에 혈전현상을 일으키는 근본 원인이 되고 있다. 이러한 문제점들을 개선하기 위하여 다양한 연구를 진행하였는데 그 방법을 크게 세 가지로 구분할 수 있다.²⁷ 첫번째는 혈장 단백질과 흐르고 있는 혈액의 세포들에 대하여 불활성 인공혈관을 사용함으로써 반응성을 작게 하는 것으로 혈관의 기계적 성질과 유사한 기계적 특성을 가진 폴리우레탄과 같은 인공혈관의 개발이었으며, 두번째로는 화학적 작용기와 표면장력을 친수성으로 변화시키거나 생물학적으로

활성을 가진 물질들을 화학적으로 인공혈관 표면에 결합시킴으로써 표면개질을 유도하는 방법이고, 세번째로는 환자의 내피세포를 인공혈관의 표면에 배양함으로써 혈관의 생물학적 작용특성과 유사한 인공혈관의 개발이었다. 상기한 내용에 따라 비분해성 인공혈관의 연구개발 경향을 기술하면 다음과 같다.

4.1.1 구조적 개질을 통한 인공혈관의 개발

폴리우레탄을 인공혈관으로 이식하는데 있어 혈전증과 색전증(embolism)이 발생하는 문제가 생기자, 문제점을 해결하기 위하여 구조적 개질을 통해 혈전증이 덜 발생하도록 유도를 하였지만 생분해로 인한 혈관의 파괴와 인공혈관으로부터 유해물질의 방출현상이 발생하였다.²⁸ 미국의 Corvita사는 그물모양으로 된 폴리카보네이트 우레탄이 인공혈관 내부를, 그물모양의 Dacron이 인공혈관 외부를 구성되도록 한 혼성 인공혈관을 개발하여, 혈액이 인공혈관 외부로 새어나가는 것을 방지함과 동시에 화학적으로 안정된 폴리우레탄을 만들어 개를 모델로 실험한 결과, ePTFE와 비교해서 혼성 인공혈관의 개통율이 현저히 높아짐을 보여주었다.²⁹ Nakagawa는³⁰ 편물(knit)로 된 폴리에스터를 폴리우레탄에 보강한 인공혈관을 개발하여 50여명의 환자에 이식한 결과 초기의 인공혈관 막힘 현상 및 지속적인 부종(edema)은 발생하지 않았지만 중합적인 성능에서는 ePTFE보다 우수하지는 못했다. 편물과정을 바꿈으로써 또한 인공혈관의 개질을 유도하였는데 흉부-복강(thoraco-abdominal) 우회혈관으로 샤크스킨(sharkskin) 편물 구조를 가진 젤라틴으로 봉합한 폴리에스터 인공혈관을 개발하여 개에 이식하였을 때, 사용하고 있던 Dacron 인공혈관에 비하여 보다 더 나은 삼차구조의 형태안정성이 부여되었다.³¹

4.1.2 표면개질을 통한 인공혈관 개발

고유한 인공혈관내부(bulk)의 기계적 특성은 그대로 유지하면서 표면만의 개질을 통하여 인공혈관의 개발을 유도하였다. 간단한 방법으로서 ePTFE의 경우는 이식하기 전에 소구경(4 mm) ePTFE의 혈전현상을 일으키는 미세다공 속에 존재하는 가스를 제거하여 ePTFE의 개통율을 높인 경우로서, 개의 대퇴골오금(femoropolpliteal) 부위에 이식된 인공혈관의 혈전증을 감소시키면서 개통율 증가를 가져올 수 있었다.³² 표면의 화학적 성질을 바꿈으로써 또한 인공혈관 개질을 유도하였는데, 예를 들면 Dacron을 NaOH로 처리함으로써 인장강도와 중량에 크게 영향을 주지 않으면서 인공혈관 표면에 산

을 생성하여 적절한 친수성 표면으로 개질하였고, 이렇게 개질된 인공혈관 표면이 알부민과의 공유결합 장소로 사용되어 생체적합성을 높일 수 있었다.³³ 새롭게 화학적으로 연결된 작용기는 생물학적으로 특정 작용을 하는 단백질의 화학적 결합 지점으로 나중에 사용될 수 있는 장점을 가지게 되지만, 표면 개질로 인하여 본래의 기계적 특성에 크게 영향을 줄 가능성이 있다.

4.1.3 생물학적으로 활성(Bioactive)을 가진 물질의 첨가

헤파린과 같은 항혈전성 물질과 산성 혹은 염기성 섬유아세포 성장인자(acid or basic fibroblast growth factor: aFGF or bFGF)와 같은 성장인자들을 인공혈관 미세공에 채워 넣거나 인공혈관 내부에 가교구조의 형태로 코팅하는 방법이 개발되었다. 내부에 코팅된 흡착 단백질인 콜라겐에 항혈전성을 부여하기 위하여 항혈전 물질인 헤파린을 콜라겐이나 젤라틴으로 코팅된 인공혈관에 고정시켰다. 헤파린을 단백질 겔 가교구조에 고정화한 경우는 겔 위에 평활근세포를 배양시 세포증식 활동을 중지시키는 것을 보여 주는 실험결과를 얻을 수 있었는데, 이는 생체의 순환하고 있는 활성화된 혈소판에 의해서 분비되는 성장인자의 자극을 받아 손상된 조직의 평활근세포가 혈관의 중막에서 내막이나 혈관과 인공혈관의 접합부분(anastomosis)으로 이동하는 것을 방지할 수 있다는 점에서 그 의미가 있다고 할 수 있다.³⁴ 고정된 헤파린은 인공혈관의 내부 표면에 피브린의 형성을 막을 뿐만 아니라, 동시에 혈소판의 점착 및 활성화를 극소화할 수 있는 약물로서 작용하는 물질로 알려져 있다. 헤파린 이외에도 보다 더 강력하고 생물학적으로 구체적인 활성을 가진 항혈전제인 히루딘(hirudin)을 알부민이 첨가된 Dacron 인공혈관에 고정시켰을 때 thrombin의 활동을 방지하여 혈전증을 막을 수 있다는 것이 실험적으로 증명되었다.³⁵

인공혈관의 실란트(sealant)에 aFGF/bFGF와 같은 성장인자들 또한 헤파린과 함께 첨가되어 흡착으로 인한 이들 성장인자의 변성(denaturation)과 효소에 의한 성장인자의 분해현상을 지연시킬 수 있었다. bFGF는 내피세포와 같은 간엽(mesenchymal) 세포들의 증식, 이동 및 변형을 자극하는 강력한 유사분열물질(mitogen)로서, 세포표면의 헤파란 술페이트(heparan sulfate)와 결합한 bFGF가 세포막 수용체와 결합하여 세포내부의 핵에 전달되어

세포의 DNA 합성을 자극하여 세포활동을 유도하게 된다. Doi는³⁶ 쥐의 대동맥을 모델로 한 실험에서 폴리우레탄 미세공에 젤라틴 겔을 도입하여 겔에 헤파린과 bFGF를 공고정화(coimmobilization)하여 인공혈관 외부로부터 미세공을 통한 혈관내부로의 내피세포 성장을 관찰한 결과 미세공을 통한 세포의 성장보다 혈관연결 부위로부터 세포가 더 잘 성장하는 것을 보여 주었으며, Greisler³⁷ 또한 토끼의 대동맥에 bFGF와 헤파린을 인공혈관의 미세공과 혈관접합 부위에 피브린 접합제와 함께 첨가하여 내피세포, 평활근세포 및 혈소판의 상호작용을 관찰한 결과 평활근세포와 혈소판의 증식과 점착을 각각 방지하는 한편 모세혈관의 발달에 따른 내피세포의 증식유도를 관찰할 수 있었다. 혈전방지 이외에도 인공혈관의 감염방지를 위하여 항생제를 첨가시키는 연구가 진행되었다. 리파피신(Rifapicin)이라는 항생제를 피브린 실란트에 첨가하는 국부적 약물전달 방법을 사용함으로써 혈관을 이식한 환자가 지속적으로 복용해야 하는 항생제 양을 줄일 수 있었고 인공혈관의 감염 문제점 또한 해결하였다.³⁸

4.1.4 내피세포의 이식

1978년 Herring이³⁹ 6 mm 내경의 Dacron 인공혈관에 개의 내피세포를 이식시킨 이래로, 콜라겐이나 기타 흡착 단백질 기질을 이용하여 여러 인공혈관 내부 벽의 내피세포화(endothelialization)를 연구해 오고 있다. 초기의 높은 기대와는 달리 다량의 세포이식이 전체 표면상에 골고루 되지 않는다는 점과 함께 인공혈관을 이식하고자 하는 환자의 내피세포를 이식해야 하며, 내피세포의 오염, 예를 들면 평활근세포, 및 세포이식 후 혈액의 흐름을 복원시켰을 경우 이식된 내피세포가 적용된 혈액 유체의 전단응력에 따라 혈관으로부터 조기에 탈락되는 문제점을 갖고 있다. 이용할 수 있는 내피세포의 수를 증가시키기 위하여 세포분리 방법과 내피세포가 분리될 수 있는 다른 여러 조직들의 개발이 연구되었다. 내피세포는 특정 콜라겐 효소를 사용함으로써 그 수득율을 올렸으며,⁴⁰ 두 단계의 내피세포 증식법을, 다시 말하면 내피세포를 수확 후 실험관에서 배양한 후 배양된 인공혈관을 이식, 사용하여 인공혈관의 개통율을 증가시키고 혈소판 점착을 줄였다.^{41,42} ePTFE나 Dacron 인공혈관 표면의 내피세포 점착 현상은 흡착 단백질의 코팅이 안된 경우는 성인 내피세포의 점착이 거의 되지 않지만, 혈장, 피브로넥틴, 라미닌과 같은 점착 단백질을 인공혈관 내부에

코팅을 함으로써 흡착된 단백질을 매개체로 하여 내피세포의 점착을 극적으로 증가시킬 수 있었다. 흡착된 피브로넥틴의 농도와 그 형태에 따라 내피세포의 점착력이 달라졌으며,⁴³ 양이온의 표면 활성제(surfactant)인 tridodecylammonium chloride를 코팅한 ePTFE에 피브로넥틴을 결합시켰을 경우에는 내피세포의 탈착율이 현저히 감소하였지만 혈소판의 점착이 유도되는 문제점을 보여주었다.^{44,45} 혈소판의 점착을 방지하고 내피세포만의 점착을 유도하기 위하여 점착 단백질의 일부분인 생활성의 합성 올리고펩티드(예를 들면, RGD, YIGSR, REDV)를 세포 비점착성의 표면으로 전환된 유리에서 뿐만 아니라, Dacron과 ePTFE 인공혈관에 화학적으로 결합시켜 내피세포의 점착 및 뻘음을 유도하였다.^{21,22} RGD 펩티드는 모든 세포들의 흡착을 유도하는 물질인 반면에 REDV 펩티드는 내피세포만의 흡착 및 뻘음을 유도하는 물질로 알려져 있다. 인공혈관의 특성을 나타내는 것 중의 하나가 인공혈관의 노달과 노달 사이의 거리인데, 이 노달 사이의 거리(inter-nodal distance)가 모세혈관의 인공혈관 내부로의 성장에 영향을 준다는 것이 실험적으로 고찰되었다. 비비(baboon)를 실험동물로 다양한 노달 거리(30, 60, 90, 120 μm)를 가진 ePTFE 인공혈관을 실험한 결과 60 μm 의 노달간의 거리를 가진 인공혈관이 최적의 모세혈관 성장유도를 한다는 것을 보여주었다.⁴⁶ 인공혈관의 표면장력 또한 내피세포의 성장에 영향을 주고있는데 카르보닐과 아미드기를 가지고 40-60도의 친수성을 가진 표면에서 보다 더 나은 내피세포의 점착과 뻘음 및 증식현상을 보여주었는데 이는 이러한 조건하에서 특정 단백질의 흡착이 선행되고 뒤이어 점착내피세포와의 상호작용을 유도한 것으로 사료된다.⁴⁷

4.2 분해성 인공혈관

자연적 혈관내벽은 항혈전성을 갖는 내피세포로 이루어져 있다. 인공혈관도 자체내벽의 내피세포화가 바람직하나 동물의 내피세포와 달리 사람의 내피세포는 인공혈관 이식시 양쪽 접합부위에서 약 1 cm정도밖에 자라 들어가지 않는다. 따라서 혈관전체내벽의 내피세포화하기 위해서는 재료자체가 적당한 크기의 다공성을 가져야 하고 내피세포와 상호작용할 수 있는 펩티드 리간드 및 성장인자 등이 필요하다. 이러한 점을 고려하여, 먼저 생체적합성 뿐만 아니라 생체기능성을 갖는 생분해성 지지체를 제조하고 이것을 원하는 3차원(3-D)의 튜브형태로 만

든 다음 여기에 생체세포(혈관내피세포, 평활근세포, 섬유아세포)를 배양해서 일정 부위에 이식하거나 또는 세포배양 없이 이식 후 내피세포화를 유도함으로써 혈관을 재생할 수 있다. 현재 연구되고 있는 생분해성 지지체 재료는 생체대사물질인 무독성의 poly(glycolic acid)(PGA), poly(lactic acid)(PLA)나 이들의 공중합체인 고분자재료, 세포외기질(ECM) 및 소장 점막하조직(small intestinal submucosa, SIS) 등이 있다.⁴⁸

4.2.1 고분자재료

기존의 비분해성 재료와 달리 빠른 조직성장을 유도할 수 있어서 장기간의 개통율을 보유할 수 있는 생분해성 재료가 많이 연구되고 있다. 이러한 생분해성 재료는 혈관 재생 후 체내에 남지 않기 때문에 박테리아 등에 의한 감염이 없고 염증반응에 의한 평활근세포의 비후현상도 크게 줄일 수 있는 장점이 있다.

Wesolowski와⁴⁹ Ruderman은⁵⁰ 처음으로 Dacron과 장사(catgut)나 polylactide사(yarn)를 이용하여 천천히 흡수되는 인공혈관을 제조하였으며, 1979년 Bowald가⁵¹ PGA와 PLA의 공중합체인 Vicryl sheet를 사용하여 완전히 흡수될 수 있는 혈관을 만들었다. 이 후 PGA나⁵² polydioxanone(PDS)을⁵³ 가지고 인공혈관을 만들어 실험한 결과 내피세포화 및 평활근세포화가 잘 됨을 확인할 수 있었으나 동맥류(aneurysm)와 같은 팽창 현상에 의해서 결국 혈관이 파괴되는 문제점을 보였다. 분해성 혈관재료의 경우 조직성장을 유도하기 위하여 재료가 가능하면 빨리 흡수되어야 하는 반면에 상대적으로 어느 정도 구조적 안정성이 필요하므로 느린 분해속도가 요구된다. 따라서 이러한 상반된 조건 때문에 동맥류 현상이 일어나게 되는데 이를 방지하기 위하여 다음의 3가지 방법이 연구되었다. 첫째는 분해성 재료와 비분해성 재료의 혼합(69% PGA910과 31% polypropylene),⁵⁴ 분해속도가 다른 2개이상의 분해성 재료의 사용(74% PGA910과 26% PDS),⁵⁵ 마지막으로 조직성장을 유도하기 위하여 성장인자, 리간드 및 세포 등을 이용(폴리우레탄과 PLA)하는 것이다. 특히 폴리우레탄(95%)과 PLA(5%)로 된 미세다공성 및 순응성(compliance)의 생분해성 인공혈관은 평활근세포의 배양에 의해 성장인자 및 기질단백질을 분비했으며 이로 인하여 빠르고 균일한 유사중간막을 형성했다고 보고되었다.⁵⁶

전술한 바와 같이 인공혈관을 개발하는데 있어서 혈관과 혈류와의 상호작용이 매우 중요한 인자중의 하나이다. 이러한 관점에서 Naughton은⁵⁷ PGA의 소구경 인공혈관을 제조한 다음 조직이 성장하는 동안 생체반응기(bioreactor)를 이용하여 박동하는(pulsatile) 물리적 스트레스를 가하였다. 그 결과 물리적 힘을 받은 경우 사용된 섬유아세포와 평활근 세포에 의해서 빠르고 밀집한 기질이 만들어졌으며, 양을 이용한 동물모델 실험에서 내막 비후없이 장시간 개통됨이 확인되었다. Zund 등도⁵⁸ 유사한 방법으로 PGA mesh를 사용하여 섬유아세포에 이어서 내피세포를 배양함으로써 인공혈관을 제조한 바 있다(그림 5). 최근 Langer 팀은⁵⁹ 튜브상의 생분해성 PGA 지지체를 포함하는 생체반응기를 제조한 다음, 혈관세포에 대해서 동적인 물리적 힘에 대한 영향을 조사하였다. 혈청 단백질의 흡착 및 평활근세포의 부착을 증가시키기 위해서 먼저 PGA 섬유를 수산화나트륨으로 처리하여 표면의 친수성을 증가시켰다. 처리된 PGA에 평활근세포를 8주 동안 배양하였으며 이때 맥동하는 물리적 스트레스를 받은 경우가 그렇지 않은 경우보다 PGA로의 평활근세포 이동이 훨씬 좋았다. 계속해서 평활근세포를 함유한 PGA 지지체의 내면에 내피세포를 3일 동안 배양한 결과 스트레스를 받은 내면이 상대적으로 내피세포화가 잘 되었다. 그들은 혈관세포의 성장을 좋게 하

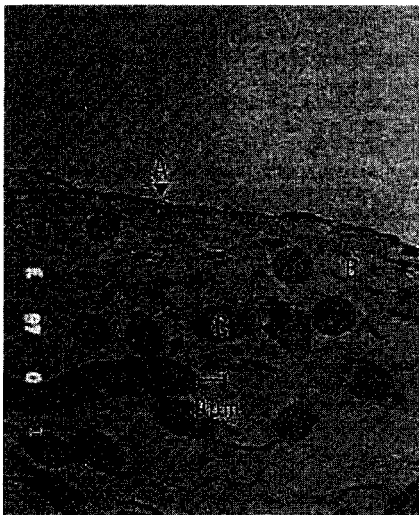


그림 5. PGA mesh에 배양된 섬유아세포 위로 단층의 내피세포화 (A: 내피세포; B: 섬유아세포 core; C: PGA 섬유).

기 위해서 물리적인 힘뿐만 아니라 아스코빅산 등을 포함한 보충된 배양매체를 사용하였으며 사람의 제대정맥(1680 mmHg)보다도 더 높은 파괴강도를 가진 혈관(2150 mmHg)을 얻을 수 있었다. 이러한 지지체를 돼지를 이용한 생체내 실험 결과 24일까지 잘 개통됨을 확인하였다(그림 6). 한편 Han 등은^{60,61} 인공혈관을 재생하기 위하여 생체적합성, 생분해성 및 구조적 안정성을 가지며 리간도도 고정화할 수 있는 지능성(intelligent) 가교 지지체를 제조하였다.

4.2.2 세포외기질

인공혈관을 재생하는데 있어서 인공적 지지체 재료를 전혀 사용하지 않고 단지 세포외기질과 같은 생물학적 기질이 세포를 배양하는데 이용되고 있다. 이 방법은 생물학적 기질이 주위환경에 따라서 재배열될 수 있고, 이물질에 의한 반응이 없어서 혈관의 개통율을 증가시킬 수 있다.

Weinberg와 Bell은⁶² 처음으로 동물의 콜라겐 겔

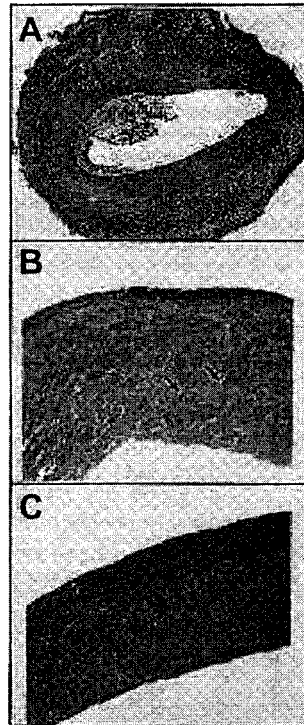


그림 6. 24일 동안 돼지에 이식후 3가지 혈관의 H-E 염색 사진; A: Xenograft, $\times 20$, 혈관내에 염증반응 보임, B: 자가 돼지 혈관, $\times 200$, Nonpulsed, 화살표: 고분자 남아 있음, C: 자가 혈관, $\times 200$, 최소한의 염증반응과 혈관 중간에 평활근세포 존재, 고분자가 남아 있지 않음.

과 배양된 소의 내피세포, 평활근세포 및 섬유아세포로부터 완전히 생물학적 기질을 이용한 인공혈관을 만들었다. 그러나 이것은 Dacron mesh로 보강했음에도 불구하고 요구되는 기계적 강도를 나타내지 못하였다. Auger 등도⁶³ 배양된 사람의 혈관세포와 콜라겐을 이용하여 완전한 생물학적 인공혈관을 제조하였으나 마찬가지로 기계적 물성이 좋지 못하였다. 한편 Matsuda 등은⁶⁴ 콜라겐을 이용하여 개를 모델로 하여 정맥혈관을 재생하였으나 Dacron mesh없이 혈관이 파괴되었다. 최근 Auger 등은⁶⁵ 단지 사람의 세포외기질만 가지고 새로운 형태의 완전한 인공혈관을 제조하였다(그림 7). 그들은 먼저 평활근세포에 의해서 형성된 기질층을 튜브모양에 감아서 혈관의 중막으로 한 다음 계속해서 섬유아세포에서 얻은 기질층을 이 중막에 감아 외막을 만들었다. 일정시간 후 튜브를 제거하고 이 내면에 내피세포를 배양하였다. 형성된 인공혈관은 elastin을 포함하여 수많은 세포외기질 단백질을 분비하였으며 특히 파열강도(burst strength)는 사람의 혈관과 비슷한 2,000 mmHg를 나타내었다. 단기간의 개모델 실험으로부터 이 인공혈관은 높은 파열강도, 수술시 취급용이 및 정상기능을 갖는 내피세포화 등이 확인되어 이 방법이 더 한층 인공혈관으로서의 재생 가능성이 있음을 제시하고 있다.

4.2.3 소장 점막하조직(SIS)

위에서 언급한 생분해성 고분자재료나 혈관세포에서 형성된 세포외기질 이외에 신체의 일부를 이용하여 인공혈관을 재생하려고 연구하고 있다. 즉 SIS가 그것으로, SIS는 소장조직에서 세포를 거의 제거하여 벌크성분이 주로 세포의 연결조직인 콜라겐으로 되어 있으며 약 87%의 물을 함유하고 있고 건조무게의 약 40%가 콜라겐이다.⁶⁶ 이 100 μm 의 얇은 층의 재료는 stratum compactum, muscularis mucosa 및 tunica submucosa의 3개의 층으로 이루어져 있으며 이중 stratum compactum은 혈액적 합성이 우수한 것으로 알려져 있다. 특히 SIS는 적당한 다공성과 점탄성 및 기계적 물성이 뛰어나서 인공혈관용 지지체로 사용이 가능하다.

SIS를 이용한 인공혈관의 초기 적용은 지름이 8 mm의 대구경 동맥혈관으로 대부분의 동물실험 결과 동맥류의 팽창현상, 내막비후, 감염이나 석회화가 없이 일정기간 잘 개통됨을 보여주었다.⁶⁷ 반면에 4.3 mm 지름의 소구경 동맥혈관에 적용할 경우 위에서와 같은 부작용은 거의 나타나지 않았으나 전체적인 개통

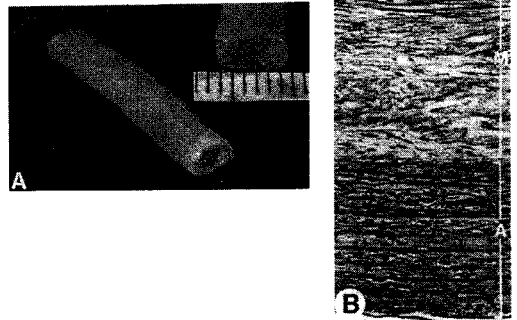


그림 7. 세포외기질로 제조된 인공혈관; A: 3층으로 구성된 인공혈관의 사진(내경: 3 mm), B: 혈관벽의 단면 사진(내막 IM=125 μm , 중막 M=320 μm , 외막 A=235 μm).

율은 약 80%로 약간 낮은 값을 보였다.⁶⁸ 또한 SIS를 대정맥에 적용했을 때에도 17개월까지 90%의 높은 개통율을 보였으며 정상적인 정맥과 같은 얇은 내피세포화가 되어 있었다.⁶⁹ 이상과 같이 SIS는 장기재생용 지지체로 우수한 물성을 나타내지만 아직까지는 인체적용시 면역반응 등의 문제가 남아 있다.

4.3 유전자 치료법을 이용한 인공혈관

내피세포의 이식에 의한 인공혈관의 개발이 동물 임상실험에 있어 단기간의 개통을 향상은 이루었지만, 소구경 인공혈관의 장기간 사용에는 혈관-인공혈관 접합부분의 세포이상발달 등과 같은 혈관 막힘 현상을 해결하지 못했기 때문에, 다른 여러 가지 방법들 중에서 유전적으로 내피세포를 변형시킴으로써(gene therapy) 소구경 인공혈관의 개통율을 연장시키려 하고 있다.

네오마이신 저항, 인간 아데노신 탈아민효소, 쥐의 성장 호르몬을 코딩(coding)하는 유전자들을 레트로바이러스(retrovirus) 운반체를 통해 내피세포에 전달시킴으로써 각각의 필요한 유전자들을 발현시켰으며,⁷⁰ 세포-플라스미노젠 활성인자나 세포막에 부착된 유로키나제-플라스미노젠 활성인자를 코딩하는 레트로바이러스 운반체를 가진 내피세포를 이식한 경우 실험관 상에서 플라스미노젠 활성인자 발현이 10배 증가됨을 보였다.⁷¹ 유전 조작된 베타 갈락토시드 효소를 만들어내는 유전 조작된 내피세포가 이식

된 Dacron 인공혈관과 개의 경동맥(carotid) 접합 부분에 배양되는 것을 5주 후에 볼 수 있었다.⁷⁰ 최근에는 양이온 리포솜을 이용하여 사람의 내피세포를 transfection 하였으며⁷² 혈관의 혈전증의 예방 및 치료를 위해서 유전자 치료법을 연구하고 있다.⁷³ 또한 조직을 유도하는 단백질을 코딩한 플라스미드(plasmid)를 고분자 지지체에 넣은 다음 지속적 방출에 의해서 특정 조직을 재생하려는 연구도 시도되고 있다.⁷⁴

이러한 실험결과는 혈관손상 부위나 인공혈관에 유전적으로 조작된 내피세포를 치료 전달 매개체로 사용할 수 있음을 보여주는 사례라 할 수 있다.

5. 결 론

전술한 바와 같이 조직공학기법을 이용하여 비분해성 및 분해성 고분자재료를 사용한 소구경 인공혈관을 재생하려고 많은 연구를 하고 있다. 테플론이나 폴리우레탄 등의 비분해성 고분자재료를 사용할 경우, 내피세포나 평활근세포를 각각 또는 병행해서 배양하여 어느정도 혈관의 개통율을 높일 수 있었으나 아직까지 혈관내면의 완전한 내피세포화가 일정하게 되지 않았으며 접합부위의 순응성 부적합도 문제가 되고 있다. 한편 혈관의 세층 구조를 모두 재생하기 위해서 PGA나 PLA-PGA 공중합체 및 폴리우레탄-PLA와 인체자체에서 유래된 세포외기질 등의 분해성 지지체가 이용되고 있으나 아직 초기단계에 있다. 실제 임상에 적용할 만한 수준의 소구경 인공혈관을 제조하기 위하여 혈액, 혈관 조직과 재료와의 상호작용을 정확히 이해해야 하며 세포의 형태와 조직재구성에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구가 필요하다. 현재 제조된 인공혈관이 임상적으로 이식되기 위해서는 자가 대체정맥에서 관찰된 것처럼 이식 30일 후 90%이상의 개통율을 보여야만 한다.⁷⁵ 이를 위하여 조직공학을 이용한 접근은 현재로서 가장 희망적인 가능성을 제시한다고 할 수 있다. 특히 앞으로 5 mm이하의 소구경 인공혈관이 조직공학 방법으로 성공하여 상품화된다면 그 과학적 가치와 더불어 상업적 시장규모가 확대될 뿐 아니라 그 파급효과가 막대할 것으로 예상된다. 아직까지 국내에서는 조직공학을 이용한 소구경 인공혈관의 연구 및 기술개발이 미미한 상태로 이에 대한 체계적인 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 글: 본 총설은 KIST 기관고유사업(2E16213) 및 서울산업대학교 교내학술연구비에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. "American Heart Association Heart and Stroke Statistical Update", Amer. Heart Association National Center, Dallas, Texas, 1997.
2. A. Carrel, *J. Exp. Med.*, **15**, 389 (1912).
3. A. B. Voorhees, A. Jaretzki, and A. H. Blackmore, *Ann. Surg.*, **135**, 332 (1952).
4. M. E. DeBakey, D. A. Cooley, E. S. Crawford, et al., *Am. Surg.*, **24**, 862 (1958).
5. W. S. Edward and C. Lyons, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **107**, 62 (1958).
6. T. Soyer, M. Lempinen, P. Cooper, et al., *Surgery*, **72**, 864 (1972).
7. G. W. Bos, A. A. Poot, T. Beugeling, W. G. van Aken, and J. Feijen, *Arch. Physiol. Biochem.*, **106**, 100 (1998).
8. Stephen Sangwan Kim, "Pissue Engineering: Concepts and Applications", eds. James J. Yoo, and L. W. Lee, p. 169, Korea Medical Pub., 1998.
9. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *Cytotechnology*, **10**, 189 (1992).
10. Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han, "Advances in Biomaterials Science", eds. by T. Akaike, et al., p. 53, CMC, Tokyo, 1997.
11. C. Nojiri, K. D. Park, D. W. Grainger, et al., *TASAIO*, **36**, M168 (1990).
12. D. K. Han, K. B. Lee, K. D. Park, et al., *ASAIO J.*, **39**, 537 (1993).
13. E. Ruoslahti and M. D. Pierschbacher, *Science*, **238**, 491 (1987).
14. J. A. Hubbell, *Bio/Technology*, **13**, 565 (1995).
15. J. A. Hubbell, *Trends Polym. Sci.*, **2**, 20 (1994).
16. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *J. Cell Biol.*, **114**, 1089 (1991).
17. S. L. Diamond, L. V. McIntire, and S. G. Eskin, *Science*, **243**, 1483 (1989).
18. M. U. Nollert, S. L. Diamond, and L. V. McIntire, *Biotech. Bioeng.*, **38**, 588 (1991).
19. J. B. Sharefkin, S. L. Diamond, L. V. McIntire, S. G. Eskin, and C. W. Dieffenbach, *J. Vasc. Surg.*, **14**, 1 (1991).
20. M. B. Lawrence and T. A. Springer, *Cell*, **65**, 859 (1991).
21. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 223 (1991).
22. J. A. Hubbell, S. P. Massia, N. P. Desai, and P. D. Drumheller, *Bio/Technology*, **9**, 568 (1991).
23. B. R. Alevriadou, J. L. Moake, N. A. Turner, Z. A. Folie, and L. V. McIntire, *Blood*, **81**, 1263 (1993).

24. J. A. Hubbell and L. V. McIntire, *Rev. Sci. Instrum.*, **57**, 35 (1986).
25. J. D. Andrade and V. Hlady, *J. Coll. Interface Sci.*, **111**, 363 (1986).
26. T. A. Horbert, *ACS Symp. Ser.*, **602**, 1 (1995).
27. Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han, "Polymeric Materials Encyclopedia", ed. by J. C. Salamone, vol. 1, p. 825, CRC Press, Boca Raton, 1996.
28. M. Szycher, *J. Biomater. Appl.*, **3**, 297 (1988).
29. L. Pinchuck, J. B. Marin Jr., and B. A. Weber, U. S. Patent 5,163,951 (1992).
30. Y. Nakagawa, K. Ota, Y. Sato, and T. Agishi, *Artif. Organs*, **19**, 1227 (1995).
31. C. Mary, Y. Marois, M. W. King, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 459 (1997).
32. R. D. Vann, E. F. Ritter, M. D. Plunkett, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 493 (1993).
33. M. D. Phaneuf, S. A. Berceci, M. J. Bird, and F. W. Logerfo, *J. Appl. Biomater.*, **6**, 289 (1995).
34. E. Laemmel, J. Penhoat, R. Warocquier-Clerout, and M. F. Sigot-Luizard, *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**, 446 (1998).
35. M. D. Phaneuf, S. A. Berceci, M. J. Bide, W. C. Quist, and F. W. Logerfo, *Biomaterials*, **18**, 755 (1997).
36. K. Doi and T. Matsuda, *J. Biomed. Mater. Res.*, **34**, 361 (1997).
37. H. P. Greisler, *J. Control. Release*, **39**, 267 (1996).
38. J. O. Galdbart, C. Branger, B. Andreassian, N. Lambert-Zechovsky, and M. Kitzis, *J. Surg. Res.*, **66**, 174 (1996).
39. M. B. Herring, A. L. Gardner, and J. A. Glover, *Surgery*, **84**, 498 (1978).
40. L. M. Graham, W. E. Burkel, J. W. Ford, D. W. Vinter, R. H. Kahn, and J. C. Stanley, *Surgery*, **91**, 550 (1982).
41. J. Meinhart, M. Deutsch, and P. Zilla, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **43**, M515 (1997).
42. M. T. Watkins, J. B. Sharfkin, R. Azjchuk, T. M. Maciag, P. A. D'Amore, U. S. Ryan, H. Van Wart, and N. M. Rich, *J. Surg. Res.*, **36**, 588 (1984).
43. J. S. Burmeister, J. D. Vraney, W. M. Reichert, and G. A. Truskey, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 13 (1996).
44. M. D. Wigod and B. Klitzman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1057 (1993).
45. B. T. Allan, J. A. Long, R. E. Clark, G. A. Sicard, K. T. Hopkins, and M. J. Welch, *J. Vasc. Surg.*, **1**, 224 (1984).
46. M. A. Golden, S. R. Hanson, T. R. Kirkman, P. A. Schneider, and A. W. Clowes, *J. Vasc. Surg.*, **11**, 835 (1990).
47. D. Y. Tseng and E. R. Edelman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 188 (1998).
48. J. I. Zarge, P. Huang, and H. P. Greisler, "Principles of Tissue Engineering", eds. by R. Lanza, R. Langer, and W. Chick, p. 349, Academic, Austin, 1997.
49. S. A. Wesolowski, C. C. Fries, R. T. Domingo, et al., *Surgery*, **53**, 19 (1963).
50. R. J. Ruderman, A. F. Hegyeli, B. G. Hattler, et al., *TASAIO*, **18**, 30 (1972).
51. S. Bowald, C. Busch, and I. Eriksson, *Surgery*, **86**, 722 (1979).
52. H. P. Greisler, D. U. Kim, J. B. Price, et al., *Arch. Surg.*, **120**, 315 (1985).
53. H. P. Greisler, J. Ellinger, T. H. Schwarcz, et al., *Arch. Surg.*, **122**, 715 (1987).
54. H. P. Greisler, D. U. Kim, J. W. Dennis, et al., *J. Vasc. Surg.*, **5**, 572 (1987).
55. H. P. Greisler, E. D. Endean, J. J. Klosak, et al., *J. Vasc. Surg.*, **7**, 697 (1988).
56. B. van der Lei, P. Nieuwenhuis, I. Molenaar, et al., *Surgery*, **101**, 459 (1987).
57. G. K. Naughton, *Proc. 1st Smith, Nephew Int'l Symp.*, York, UK, p. S2 (1997).
58. G. Zund, S. P. Hoerstrup, A. Schoeberlein, et al., *Eur. J. Cardio-vasc. Surg.*, **13**, 160 (1998).
59. L. E. Niklason, J. Gao, R. Langer, et al., *Science*, **284**, 489 (1999).
60. D. K. Han and J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **30**, 6077 (1997).
61. D. K. Han, K. D. Park, J. A. Hubbell and Y. H. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **9**, 667 (1998).
62. C. B. Weinberg and E. Bell, *Science*, **231**, 397 (1986).
63. N. L'Heureux, L. Germain, and F. A. Auger, *J. Vasc. Surg.*, **17**, 499 (1993).
64. J. Hirai and T. Matsuda, *Cell Transplantation*, **5**, 93 (1996).
65. N. L'Heureux, P. Stephanie, and F. A. Auger, *FASEB J.*, **12**, 47 (1998).
66. S. F. Badylak, "Tissue Engineering-Current Perspectives", ed. by E. Bell, p. 179, Boston, Birkhauser, 1993.
67. S. F. Badylak, G. C. Lants, A. C. Coffey, et al., *J. Surg. Res.*, **47**, 74 (1989).
68. G. C. Lants, and S. F. Badylak, A. C. Coffey, et al., *J. Invest. Surg.*, **3**, 217 (1990).
69. G. C. Lants, S. F. Badylak, A. C. Coffey, et al., *J. Surg. Res.*, **53**, 175 (1992).
70. J. A. Zweibel, S. M. Freeman, P. W. Kantoff, K. Cornetta, U. S. Ryan, and W. Anderson, *Science*, **243**, 220 (1989).
71. J. M. Wilson, L. K. Birinyi, R. N. Salomon, P. Libby, A. D. Callow, and R. C. Mulligan, *Science*, **244**, 1344 (1989).
72. F. C. Tanner, D. P. Carr, G. J. Nabel, and E. G. Nabel, *Cardiovasc. Res.*, **35**, 522 (1997).
73. G. Vassalli and D. A. Dichek, *Cardiovasc. Res.*, **35**, 459 (1997).
74. L. D. Shea, E. Smiley, J. Bonadio, and D. J. Mooney, *Nature Biotechnology*, **17**, 551 (1999).
75. J. L. Cox, D. A. Chiasson, and A. I. Gotlieb, *Prog. Cardio-vasc. Dis.*, **34**, 45 (1991).