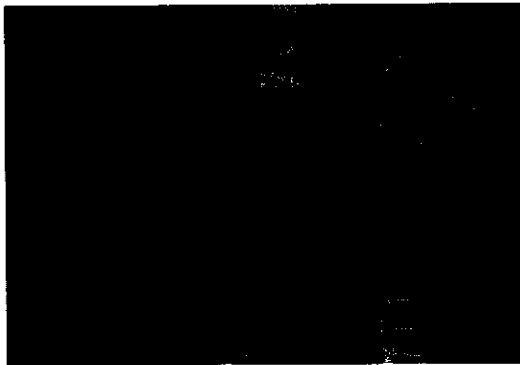


# 조직공학을 이용한 인공골의 개발

최근 체내 이식을 위한 골조직의 개발에 관심이 증대되고 있음에 따라, 이 글에서는 골 이식을 통한 골형성 과정, 골이식의 장단점, 합성 골이식매체, 조골세포 및 줄기세포 성장인자 등에 대해서 설명한다. **윤택림, 정은정, 조규중**

사람은 나이를 먹어감에 따라 골밀도가 떨어져 작은 충격에도 쉽게 골절을 일으키게 되며, 한번 골절이 발생되면 쉽게 골이 붙거나 재생되지 않게 된다. 또한 선천적인 골형성 장애로 인하여 골절과 성장 부진을 유발하는 경우도 있으며,



정형외과 수술을 통한 골고정 후 골이식술을 이용한 골형성유도

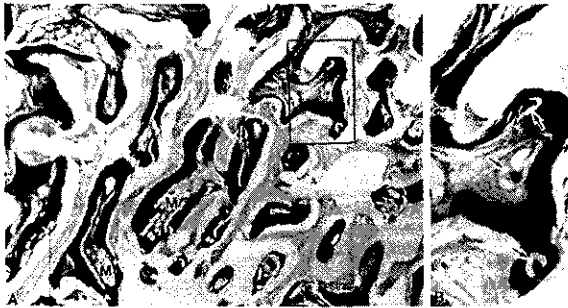
교통사고 및 불의의 재해에 의한 골 손상 또한 현대사회에서 빈번하게 볼 수 있다. 경우에 따라 이러한 골에 대한 손상 정도가 커서 자연적인 치료나 약물 또는 물리적 요법에 의한 치료방법으로 회복시키기 어려운 경우 정형외과적 수술에 의해 정상조직은 보호 유지하고 손상된 조직은 제거할 수밖에 없다. 과거에는 남아 있는 정상조직에 대한 더 이상의 손상을 방지하는데 중점을 두고 있었으나, 현대에 이르러서는 손상된

골조직을 정상적인 골조직으로 대체하거나 재생시키려는 적극적인 시도를 하고 있다. 이에 따라 체 내에 이식을 위한 골조직의 개발에 관심이 증대되었고, 이런 관심으로 조골세포를 분리 배양 증식하여 결손부에 다시 매식한 후 골 형성 효과를 증대시키려는 생체 조직 공학적 인공골을 개발하려는 연구가 세계적으로 활발하게 진행 중이다.

## 골이식을 통한 골형성과정

생체재료의 사용에 있어 골조직은 가장 오래된 기록을 가지고 있다. 금속 소재의 골고정 재료가 그 대표적인 예로서 지금까지 각종 골격계 손상 시 수복을 위한 보조 재료로서 꾸준히 사용되어 오고 있다. 그러나 이들은 골의 재생을 능동적으로 유도하진 못하고 지지체 역할만을 수행하고 있기 때문에 기능적으로 골형성을 유도할 수 있는 인공골에 대한 연구가 시급하게 되었다. 이러한 이유로 다양한 골 이식술이 시행되었으나, 이들이 골재생을 일으키기 위해서는 골형성(osteogenesis)과 지지작용(mechanical support)이라는 두 기능을 만족하여 수혜자의 뼈와 완전 유합을 해야 한다. 이를 위해서 골형성, 골유도(osteoiduction), 골전도(osteoconduction)의 세 가지 형태로 이루어진다. 첫째, 이식된 뼈 속에 존재하는 살아 있는 골세포나 수혜자의 세포들이

- 윤택림, 정은정 / 전남대학교 의과대학, 정형외과
- 조규중 / 전남대학교 공과대학 기계공학부, 교수 / e-mail : jzcho@chonnam.ac.kr



조직공학적으로 개발된 인공뼈의 골형성 양상 (HematoxylinEosin 염색, 4배)

서서히 흡수되면서 그 형태대로 신생골로 치환되는 골재건 과정 (remodeling process)이 이루어진다.

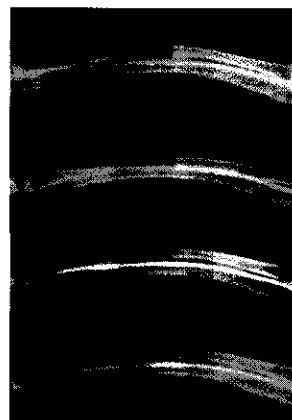
### 골 이식술의 장 단점

이식부위로 이동하여 직접적으로 골조직을 형성하는 것을 골형성이라 한다. 이는 자가골의 이식과 같은 면역거부반응이 없다는 전제하에 뼈 속에 생존하는 세포가 많을수록 골형성 효과가 높아진다. 두 번째로 골유도(osteoinduction)는 휴면중인 조직의 간엽세포(MSC : Mesenchymal Stem Cell)가 골 형성 단백질(BMP : Bone Morphogenetic Proteins)과 같은 골형성 유도체(oste inducer)의 자극으로 조골세포로의 분화를 촉진하는 것을 말한다. 골형성을 유도할 수 있는 골형성 유도체에는 BMP 외에도 탈석회화 골분말(demineralized bone powder), 이물거대세포(foreign body giant cell), Transforming Growth Factor -  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ) 등 다양한 인자가 존재한다. 세 번째로 이식된 뼈가 기계적 자극에 의해 이식주위의 미세 혈관, 주변 조직, 골형성 전구세포(osteoprogenitor cell) 등이 이식된 뼈를 따라 자라 들어가는 양상을 골전도(osteoconduction)라고 하는데 이때 이식된 뼈는 담체(Scaffold)로서의 기능만을 수행하며 이 이식골이

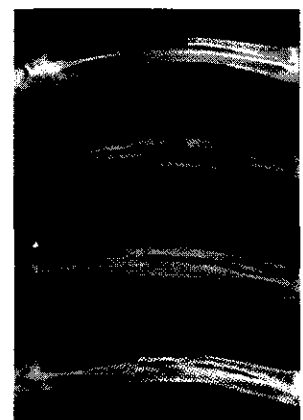
현재 손상된 골조직의 재건을 위하여 임상적으로 다양한 기질들이 시도되고 있는데 골 이식술에는 자가골, 동종골, 이종골이 이용되고 있으며, 인공 합성 고분자를 이용한 연구도 시도되고 있다. 그러나 각 기질들은 다양한 가능성을 가지고 있으면서 동시에 여러 가지 한계점을 가지고 있다.

가장 안전하다고 볼 수 있는 자가골 이식은 혈관 생성과 신생골형성이 빠르고 면역학적 거부반응이 없다는 점에서 수혜자의 입장에서 가장 좋은 골이식 방법이다. 그러나 이 방법 역시 공여부의 통증, 혈종, 감염 등의 일반적

인 합병증 이외에도 공여골의 형태, 크기 및 양적 제한이 있어 공여부의 기형 및 발육장애 등 심각한 문제가 남을 수 있다. 공여부 한계를 해결하기 위하여 동종 및 이종 골이식이 시도되고 있으나, 동종골 이식은 유골을 중요시하는 우리나라의 일반적인 사회 인식으로 인하여 극히 제한된 수의 골기증이 이루어지고 있는 실정이며 또한 공여자의 간염(hepatitis), 후천성면역결핍증(AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome) 등의 전염 가능성이 또 다른 문제점이다. 또한 자가골에 비해 골절, 부정유합, 골흡수 등이 자주 발생하고, 또한 이종골 이식은 골유도의 효과는 거의 없으며 골전도물질, 또는 충전제로 사용되고 있어서 다른 골유도 물질과의 혼합 사용에 관한 관심과 필요성이 증대되고 있다. 최근에는 천연조직에 특별한 처리를 하여 직접 사용하거나 필요한 조직성분만을 추출하여 이용하는 천연고분자 형태 이용하려는 시도가 이루어지고 있는



대조군



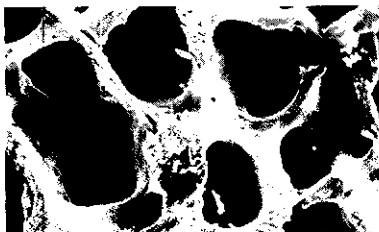
골이식군

골이식 여부에 따른 골형성 효과의 비교

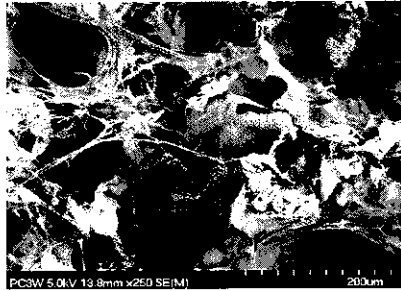
데 다당류나 단백질이 그 대표적인 존재이다. 이들은 생체 내에 존재하는 물질이기 때문에 거부반응이 적고 생물학적 기능을 제공할 수 있다. 교원질(collagen), 섬유결합소(fibronectin), 비트로넥틴(vitronectin) 등의 세포의 기질들은 세포접착을 유도하는 아르기닌-글라이신-아스파르트산으로 구성된 펩티드서열이 포함되어 있어, 이들을 이용한 골대체물과 세포의 접착을 용이하게 하여 효과적인 조직의 재건을 시도하고 있다.

### 합성 골이식매체

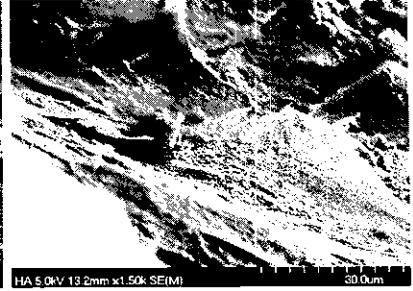
현재 인공적으로 합성되고 있는 골대체물로는 Hydroxyapatite같은 비분해성 골대체물 소재와 생분해성 골대체물인 유산중합체(PLA : Poly Lactic Acid), 3 - Calcium Phosphate(TCP), 순수 분리된 교원질과 Glutaraldehyde 등을 결합한 소재로 나뉜다. 그러나 복합화한 Hydroxyapatite가 영구히 분해되지 않고 잔존하거나, 이종의 교원질이 면역반응을 유발하거나, TCP로 치환된 부분에만 재생골의 형성이 국한되며 Glutaral-



해면골의 망상 구조



인공 골대체물에서의 세포 증식 (주사전자현미경적 소견)

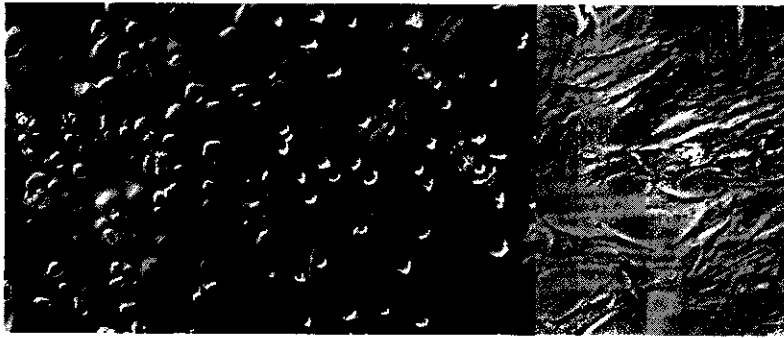


dehyde의 잔류 독성으로 이차적인 골괴사의 부작용이 유발될 수 있고, 골의 연속성이 있는 결손 부위에만 사용이 가능하다는 취약점 등이 있다. 더욱 효과적인 골대체물을 만들기 위하여 최근 생체에서 완전히 녹아 흡수되거나 체외로 배출되어 면역반응이 없고 장기적으로 세균 감염의 기회가 적은 합성 골대체물에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 이러한 합성 재료의 경우 대량 생산이 가능하여 가격이 저렴해질 수 있으며, 품질이 일정하며, 기계적 물성을 첨가 물질이나 제조 공정을 통하여 다양하게 조절할 수 있으며, 담체의 모양을 마음대로 조절할 수가 있고 성장인자(growth factor) 등의 혼합물이 용이한 장점이 있어 관심이 높다. 또한 합성 재료의 경우 생물학적 활성을 가지기 어렵는데 최근 세포의 기질에 발견되는 아미노산 배열을 재료 표면에 처리함으로써 이러한 단점을 보완할 수 있다. 이러한 합성 고분자는 분리된 세포를 특정 부위로 모아 생체 내의 원하는 부위에서 세포가 활발히 활동하여 새로운 기질을 형성케 하고 분화된 조직을 만들 수 있다. 최근 여러 그룹에 의한 골 이식 매체에 연골 세포와 골막 세포를

이식하여 연골조직과 뼈조직을 얻을 수 있다는 연구결과가 보고되고 있다. 이렇게 개발된 골대체물에 생체조직에서 분리한 세포를 심어 생체에 이식함으로써 장기적으로 새로운 실질 조직을 형성하여 정상 장기처럼 손상으로 부터 스스로 복구하도록 유도할 수 있을 것으로 사료된다.

### 조골세포 및 줄기세포

조직공학적으로 조직을 개발하는데 있어 이식매체 만큼이나 중요한 역할을 가지고 있는 것이 바로 세포이다. 골조직을 포함한 인공장기를 개발하는데 이용되는 세포는 환자 자신이나, 가까운 친척, 또는 다른 개인으로부터 얻을 수 있다. 세계 각 국에서 이에 대한 연구가 활발히 진행 중에 있으며, 국내에서도 환자로부터 연골을 떼어낸 후 체외에서 연골세포를 분리 증식 배양하여 환부에 세포를 재이식하는 방법으로 상품화하여 손상되면 체내에서 재생이 안 되는 무릎 연골의 임상적 치료에 사용하고 있다. 그러나 이런 조직에서 직접 분리한 세포의 경우 장기가 완전히 손상되면 그 장기로부터 세포를 분리하기가



1w 2w 4w

골수에서 분리된 세포의 분화 및 증식

용이하지 않다는 한계를 가지고 있으며, 또한 연골 조직과 달리 골조직은 여러 종류의 세포로 구성되어 있고 골세포는 매우 단단한 피질 속에 묻혀 있기 때문에 골세포를 순수하게 분리하기가 어렵다는 단점이 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 다양한 조직으로 분화가 가능한 세포, 즉 미분화 간엽세포(mesenchymal stem cell)가 관심을 얻게 되었다. 현재 골수(bone marrow)나 제대혈(umbilical cord blood)에서 미분화 간엽세포를 분리하는 방법이 활발하게 진행 중에 있으며 복제된 배아 간엽세포를 이용하는 것과 같은 다양한 방법도 시도되고 있다. 복제된 배아 간엽세포의 경우 윤리적인 문제와 맞물려 임상적용까지 난제를 안고 있으나, 골수에서 분리된 간엽세포의 경우 이미 연골, 골, 근육 세포를 포함한 다양한 조직으로 분화 유도에 성공한 사례가 보고되고 있는데 각 조직으로부터 직접 분리된 세포를 사용하는 것보다 골수에서 분리한 간엽 세포를 이용할 경우 인체에 주사기를 이용하여 국소 마취만으로 골수세포를

얻어내기 때문에 환자에게 조직을 때내기 위한 수술을 선행하지 않아도 되고, 또한 환자 자신의 세포를 사용하기 때문에 면역 거부반응을 야기하지 않으며, 조직이나 장기가 완전히 손상되었을 지라도 세포를 얻는데 전혀 지장이 없으며, 간엽 세포를 다양한 세포로 분화 유도하여 다양한 간엽조직을 생성할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

또한 동물의 조직에서 분리된 세포를 이용하는 방법도 있는데 이는 자원이 무한하다는 장점을 가지고 있으나, 면역학적 거부반응을 해결하는 문제가 선행되어야 하며, 이를 위하여 현재 세포 표면의 항원에 마스킹하는 것과 같은 다양한 기술 개발이 요구된다.

### 성장인자

여러가지 방법으로 분리 배양된 세포를 다양한 골대체물에 이식하여 골조직의 형성을 유도하기 위해서는 이식 조직이 골형성 유도능을 가지고 있어야 한다. 다양한 Cytokine이 세포의 활성화와 조직의 기작에 관여하지만 골형

성에 관여하는 인자로는 TGF- $\beta$ 1이 보편적으로 널리 알려져 있다. 이는 다기능성의 단백질로 세포 활성화 즉, 증식(proliferation)과 분화(differentiation)를 조절하고 세포의 기질(extracellular matrix)의 기작(mechanism)에 관여한다고 보고되어 있으며, 특히 TGF- $\beta$ 1의 그룹에 속하는 골형성 단백질 BMPs(Bone Morphogenetic Proteins)의 경우 골형성을 조절하고 골아세포(osteoblast)의 증식과 분화에 직접적으로 관여하는 유일한 단백질이라 알려져 있으며, 최근 사람의 BMP를 생명공학적으로 재조합한 rhBMP-2와 rhBMP-7(Osteogenic Protein-1, OP-1)가 관심을 끌고 있다. 현재 이러한 성장인자나 호르몬이 첨가된 골대체물을 처리한 경우는 그렇지 않은 그룹에 비하여 우수한 골형성을 나타낸다고 보고되고 있다.

### 맺음말

생체 조직 공학적 개념의 도입으로 인하여 조직에서의 세포분리와 체외 세포 배양 기술, 그리고 생체에 적합한 재료 공학, 또한 체내 안정적인 이식 수술에 대한 연구가 최근 괄목할만한 발전을 이루고 있다. 이는 "기능자 없는 장기 이식"이라 불리지는 인공장기의 개발을 위한 한 걸음으로써 장기적으로 최적의 인공장기를 개발하고 조직공학의 발전을 유도하여 궁극적으로 인간의 보다 안정되고 건강한 삶을 야기할 수 있을 것으로 기대된다.