

인공장기 생산을 위한 재생의학의 현황

강길선 · 이일우 · 이종문 · 이해방

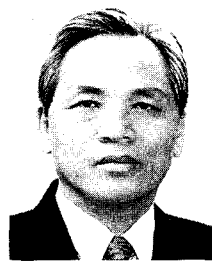
1. 서론

작년 5월 22일자 시사잡지 타임지에서는 다가오는 21세기에 전망이 있는 직업 10선과 없어질 10선을 선보였다(표 1).¹ 이 중에서 대표적으로 전망이 있는 직업 1위에 조직공학자를 손에 꼽아 현재 구미 선진 각국에서 재생의학을 이용한 인공장기 제조 기술의 “홍분과 기대”를 대변해주고 있는 좋은 본보기가 되고 있다. 결론적으로 병들고 못쓰게된 조직과

장기를 대체하고 고치는데 조직공학과 재생의학 기술에 의한 인공장기의 요구와 기대가 점점 커지고 있다.²⁻¹⁶ 최근 자연적인 장수로 평균 수명이 증가함으로써 “낮고 찢어지는”, 즉, 나이와 관계되는 질병인, 예를 들어, 골다공증, 당뇨병, 심혈관 질병, 알츠하이머병 및 파킨슨씨병이 자연적으로 증가되고 있다. 이에 지난 4~5년 동안 몇 가지의 인공장기가 재생의학 기법에 의하여 상품화에 성공됨으로 인하여 현재의 단기간 치료에서 보다 더 장기간 성능을



강길선
 1977~ 인하대학교 고분자공학과
 1981 (학사)
 1981~ 인하대학교 고분자공학과
 1985 (석사)
 1987~ 한국화학연구원 생체의료고분
 1998 자팀, 선임연구원
 1991~ 아이오와 주립대학교 생체의료
 1995 공학과(박사)
 1998~ 전북대학교 고분자공학과, 유
 현재 기신물질공학과 조교수



이종문
 1972 전북대학교 섬유공학과(학사)
 1976 전북대학교 섬유공학과(석사)
 1985 경희대학교 섬유공학과(박사)
 1977~ 전북대학교 섬유공학과, 교수
 1992
 1993~ 전북대학교 고분자공학과,
 현재 유기신물질공학과 교수



이일우
 1975~ 가톨릭대학교 의과대학(학사)
 1981
 1984~ 가톨릭대학교 대학원(석사)
 1986
 1987~ 가톨릭대학교 대학원 신경외과
 1990 (박사)
 1986~ 가톨릭대학교 신경외과 전문의,
 현재 부교수
 1996~ 하바드 의대 소아병원 교환교수
 1998



이해방
 1964 동국대학교 화학과(학사)
 1966 동국대학교 화학과(석사)
 1974 유타대학교 재료공학과(박사)
 1974~ Univ of North Carolina
 1976 치과대학, 선임연구원
 1976~ Milton Roy 사, Lord 사,
 1984 Kendall 사, 책임연구원
 1984~ 한국화학연구원 생체의료고분
 현재 자팀, 책임연구원

Recent Development Trends for Regenerative Medicine for Artificial Organs

전북대학교 유기신물질공학과(Gilson Khang and John M. Rhee, Dept. of New Organic Materials, Chonbuk Nat'l Univ.)

가톨릭대학교 대전성모병원 신경외과(Ilwoo Lee, Dept. of Neurosurgery, Catholic University, Medical College)

한국화학연구원 생체의료고분자팀(Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., KRICT)

표 1. 타임지에서 선정한 21세기에 전망이 있는 직업 10선과 없어질 10선¹⁾

순위	10 hottest job	10 to be disappeared job
1	조직공학자	우편배달부, 보험설계사, 복덕방
2	유전자 프로그래머	교사, 교수
3	계약자, 의약합성자	프린터
4	유전자 변형 음식 감독관	Stenographer
5	데이터 발굴자	대표이사(CEO)
6	Hot-line handyman	치과의사
7	가상현실 배우	교도관, 교도소
8	국지적 방송국	운전기사
9	Turning Testers	가정주부
10	지식공학자	아빠

발휘하여 이른바 영화 프랑켄슈타인과 face out 등과 같은 과학공상 소설이 현실로 다가서고 있다.

2. 기증장기 부족

재생은 인체에서 전 생애에 걸쳐 계속 일어난다. 머리카락과 손톱은 일정한 속도로 자라나며, 혈액, 그리고 이태리타일로 밀면 때같이 밀리는 것은 사실 피부세포가 계속 재생되는 것으로 우리 몸의 기능과 항상성을 유지한다. 또한 어느 정도의 제한된 재생 능력이지만 간, 뼈, 근육, 및 혈관 등도 계속 재생된다. 그러나 심한 상처인 암이나 큰 병 등에 걸린 생체의 장기 조직은 재생력의 한계에 부딪치게 된다. 이럴 때 최선의 길은 기증장기나 인공장기를 사용하는 방법이다.⁴ 인공장기의 경우에는 최근 의과학기술의 눈부신 발전에도 불구하고 어느 정도 한계가 있는 것은 사실이다. 가장 확실한 방법 중의 하나인 기증장기에 의한 방법이 최선이나, 구미선진 각국에서는 이미 시행중이며 우리 나라에서도 최근에 단속이 시작된 자동차 탑승시 안전벨트 착용을 법으로 제어하기 시작한 후, 자동차 사고가 대폭 감소함에 따라 젊고 건강한 뇌사자의 장기기증이 줄게 되어 더욱더 힘들게 되었다. 미국에서 1년에 74,000명의 각종환자가 장기수혜를 위하여 대기중이며, 매 14분마다 대기자에 계속 올라가며, 이중 21,000명만이 수혜자가 되며, 결과적으로 53,000명이 귀중한 생명을 잃고 있다.¹¹

최근에 떠오르고 있는 장기기증 부족에 대한 해결책으로 타종이식이 대두되고 있는데 이는 사람이 아

닌 다른 종, 즉 돼지 등의 장기, 세포 및 조직 등에서 적출 이식하는 것이다. 이는 잠재적인 장기공급처로 떠오르고 있으나 타종이식간에 일어날 수 있는 미상의 병원균에 의한 감염에 기인한 질병 때문에 많은 회사들이 기로에 서있다.

3. 동물로부터의 장기적출 및 이식

이상적으로 오랑우탄, 원숭이 등의 영장류가 인간의 장기이식 동물로 가장 적합하나 기르고 유지하기가 너무 비싸며, 인간에 대한 병원성 바이러스가 유사하며, 윤리적인 문제가 야기된다.

따라서 동물 중에서 돼지가 유일한 대안으로 떠오르는데 이 이유는 생리학적으로 인간과 가장 가까우며 이미 엄청난 수가 길러지고 있다. 유전공학과 유전자 크로닝의 조합에 의하여 PPL 세라퓨틱스사(영국, 미국)에 의하여 연구되고 있다.¹⁷

작년에 처음으로 이종간에, 즉 돼지로부터 인간으로 이식된 장기는 면역시스템의 문제에 의하여 야기된 급성거부반응(HAR)에 의하여 사망하였다. 이 이유는 돼지세포에 존재하는 α -1,3 갈락토스(α -gal)이라고 불리는 탄수화물류에 떠돌아다니던 사람의 항체가 접합되어, 방아쇠 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다. 지난 3월, PPL사는 돌리양과 같은 기술인 크로닝 기술인 핵이식 기법을 이용한 돼지가 처음 태어났다고 발표하였다(그림 1). 이 회사의 연구자들은 사람과 원천적으로 적합성이 있는 돼지를 생산하기 위하여 α -gal 유전자를 녹-아웃 시켜야만 한다는 것을 통감하고 있다. 이 회사의 부사장인 테



그림 1. PPL 세라퓨틱사에 의하여 연구되고 있는 사람유전자가 크로닝된 돼지.

이비드 아이레슨은 “단지 HAR 문제만을 해결하는 것이 이 이야기의 끝이 아니다. 분명히 모든 면역 거부 반응의 전과정을 차단하는 다른 유전자들을 알아내야만 된다”고 설명하고 있다.

그러나 이 문제뿐만이 아니라, 이 돼지에서 적출한 장기에서 야기되는 문제는 바이러스, 특히 돼지 게놈의 원천적 문제인 돼지 내인성 리트로 바이러스(PERV)가 문제가 되고 있다. 로슬린 인스티튜트사(영국)에서는 PERV 전염이 해결되었다고 주장하고 있다. 작년 11월달에 노바티스사(스위스)는 타종 이식의 상품인 이뮤트란[®](영국)으로 이 문제가 해결되었다고 발표하였고, 미국의 바이오트란스플란트[®](미국)에서 양육된 돼지가 장기이식용으로 PERV가 없다고 발표하였다. 어쨌든, PERV의 위험은 이종이식으로서 돼지장기의 상품화시 계속 야기되는 문제로 원천적인 해결을 해야되는 것은 틀림없다.

4. 재생의학의 발전단계

휴먼게놈사이언스사(HGS, 미국)의 CEO인 윌리엄 테이셀턴은 재생의학이라는 신조어를 만든 사람 중에 하나이다. 현재 이 단어가 폭넓게 받아들여지는 않더라도 재생의학을 수단으로 세포, 조직 및 장기를 고치고 교체하는 것을 주목적으로 한 회사 및 연구를 목적으로 하는 기관 등으로 점차 확산되고 있다.

테이셀턴은 재생의학을 4단계로 분류하고 있다. 1단계는 성장인자의 활동을 흉내내는 인체 자신의 복원기구를 흉내내거나 복사하는 것이다. 2단계는 필요한 성장인자로 체외에서 이식되어야 할 조직과 장기를 키우는 단계이며, 3단계는 세포의 생물학적 시계를 조절함으로써 늙은 조직을 새롭게 하는 단계이다. 예를 들면, 나이가 들은 피부를 젊게 키우는 것이다. 마지막 단계인 4단계 나노테크놀로지와 재료과학의 복합화로 장기를 재생하는 것으로 완벽하게 될 것이라고 예측하고 있다. 또한 그는 살아있는 모든 것들은 원자수준에서 공학화될 것이며, 결국 나노테크놀로지는 대부분의 인공생체재료를 제조하기 위한 능력을 제공하게 될 것이며 세포, 조직과 장기를 위한 새로운 여러 부품들이 자연조직 내에서 이음매 없이 집적화되어 완전하게 될 것이라고 예견한다.

5. 성장인자와 이들의 전달체 개발의 중요성

재생의학계통의 선두 벤처회사인 큐리스사의 CEO인 도로스 플라티카는 인간게놈 프로젝트, 바이오인포매틱 및 개체 발달학이 재생의학 연구에 상당한 추진력이 될 것이라고 말한다. 게놈은 삼만개 이상의 유전자로 이루어져 있는데 이 중에서 주된 유전자는 단지 200개 정도 라고 알려져 있고, 이 세포성장 및 분화의 조절 유전자가 재생의학의 한 단계 높은 진화에 중요한 역할을 할 것이라고 예견했다.

하바드의대 소아병원의 안토니 아탈라는 체외에서 방광을 만든 첫 번째 생명공학자이다(그림 2).¹⁸ “우리는 각 세포 성장인자의 역할을 정확히 알지 못하면 세포를 대량 배양할 수 없다. 일례로 방광의 경우 실험실 벤치에는 방광을 만들 수 있었던 것은 케라티노사이트 성장인자의 중요성을 인지하였기 때문이다”라고 주장하고 있다.

성장인자는 뼈, 피부, 연골, 신경 및 혈관의 재생과 그리고 줄기세포의 분화를 유도하여 어느 특정 세포로 변하게 하는 것으로 알려져 있다.^{13,16} 따라서 세포를 주된 공급원으로 하는 재생공학의 첫 번째 중요한 화합물은 성장인자이다.

1965년 캘리포니아 대학의 마샬 유리스트에 의해서 처음 발견된 골분의 성장 촉진효과로 관찰된 현상으로부터 뼈형성 단백질(BMP)의 확인과 분리를 한 후 여러 수백종의 성장인자 등의 생리활성물질이 확인되었다.¹⁹ 최근, 큐리스사는 재조합 BMP가 다리골절의 상처치유를 촉진하는 것을 발견하였다. 큐리스사의 BMP와 관계되는 생산물인 오스테오제닉 단백질-1(OP-1)은 유럽의 의약품 위원회에 판매 승인을 받았으나, 미국의 FDA에서는 판매에 승인받지 못하였다.

HGS사는 성장인자의 개발에 선두회사 중의 하나이다. HGS사는 만성 족부궤양의 치료를 증진시키기 위한 케라티노사이트 성장인자-2(레피퍼민)를 현재 임상 2단계 중이다. 또한 마일로이드 프로제너터 인히비터 인자(MPIF)는 적혈구의 화학요법의 독성 효과를 감소시키는 것으로 알려져 있고 이는 체내 적혈구 생산의 조절인자일 것으로 추측되고 있다.

그러나 단 한가지만의 성장인자를 전달하는 것만으로는 인간 체내를 흉내낸다는 것은 어렵다고 미시간 대학의 데이비드 무니 교수는 말하며, 적절한 성장인자를 적절한 시간에 그리고 적절한 곳에 전달해야 하며, 가까운 장래에 적절한 생체재료의 개발



그림 2. 하바드의대에 의하여 조직공학적으로 만들어진 인공방광, PGA 부직포로 방광형태가 만들어진 후 이곳에 연근육조직과 방광상피세포가 파종되어 체외에서 성장시켰다.

은 성장인자의 체내와 유사한 패턴을 갖는 성장인자의 전달을 가능케 할 것이라고 예견하였다.^{13,14}

6. 최초의 조직공학 제품 : 인공피부

이러한 한계에도 불구하고 연구자들은 헤이셀턴이 제시한 재생의학의 2단계-*ex vivo*에서 새로운 조직의 생성으로 계속 전진하고 있다. 피부가 이식하기 어려운 조직인 이유는 강한 면역 방어체계 때문이다. 그럼에도 불구하고 비교적 간단한 구조 때문에 조직공학자의 흥미를 자극하였다.

1997년에 미국의 FDA에서는 어드반스 티슈 사이언스사가 화상치료의 일시적 치료에 사용되는 트랜사이트®의 시판을 허용하였다. 두 번째 생산품인 더마그라프트®(그림 3)는 당뇨병성 족부궤양의 치료에 임상중인데 이는 생분해성 담체로부터 제조된 3차원구조에 사람의 표피로부터 채취한 섬유아세포를 파종함으로써 제조하였다. 세포는 인체와 유사한 환경으로 조작된 생물반응기 내에서 성장 및 분화하

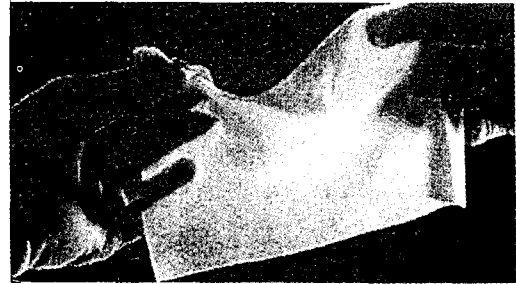


그림 3. 미국의 어드반스 티슈사이언스사에 의하여 개발된 더마그라프트.

여 건강한 피부와 유사하게 체외기질인 콜라겐이 합성되며, 성장인자도 발견되었다.

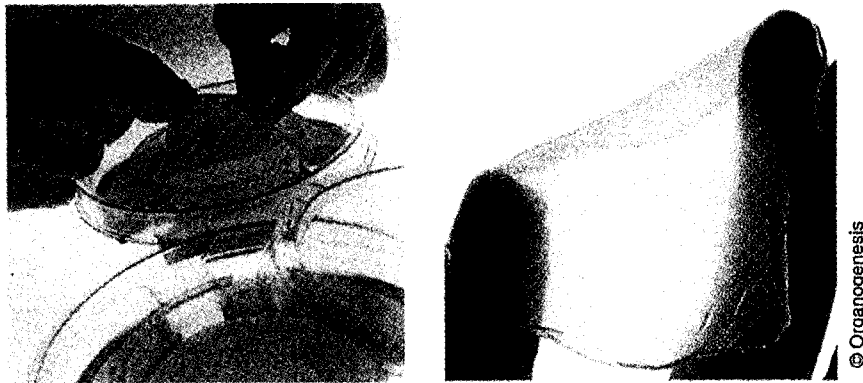
그러나 미국의 FDA에서 판매 승인된 대량생산 피부는 당뇨병성 족부궤양과 정맥궤양의 치료를 위한 올가노제네시스사의 아프리그라프®가 첫 번째이었다(그림 4). 아프리그라프®는 유아할레에서 채취되어 배양된 진피와 표피세포들의 적층형태로 되어 있다.

올가노제네시스사의 대변인인 캐롤 하우스너는 이 분야의 개척이 중요하다고 강조하며, 이는 이식거부 반응이 전혀 없는 이유가 면역생성세포가 없기 때문이라고 발표하고 있다.

맑고 그리고 손상된 연골의 치환술은 베이비붐 세대에 흔히 있는 질병 중의 하나이며, 여러 연골이식술이 현재 개발 중이다. 미국에서 승인된 무릎 연골로부터 채취된 연골세포를 대량 배양하여 생분해성 매트릭스에 키운 것이다. 큐리스사에서는 자가채취 연골세포와 하이드로겔 고분자의 주사할 수 있는 혼합체인 콘드로젤이 개발 중이다. 이는 현재 임상 제 3상 중에 있으며, 오줌 역류 방지 치료로서 어린이 이들의 선천적 방광 결손이나 중년여성의 요실금 치료제로 사용될 것으로 기대되고 있다.

7. 세포원의 엘도라도 : 줄기세포

어드반스 티슈사이언스사의 사장인 게일 노턴 박사는 조직공학자들이 가장 연구를 중요시하는 부분은 세포의 안정적인 공급처를 얻는 것이라고 강조한다. 최근에 조직공학적 장기를 제조하는데 사용되는 세포는 특정 장기나 조직의 역할을 일생동안 증식을 계속하는 일차세포에서 분리된 세포(예: 연골, 피부 및 신장세포 등)이거나 어느 특정한 세포로 분



Among the first products of regenerative medicine are living skin substitutes such as Organogenesis' Apligraf (left) and Vitrix (right).

그림 4. 미국의 올가노 제네시스사에 의하여 개발된 아프리그라프, 이는 당뇨병성 족부궤양과 정맥궤양의 치료를 위하여 개발되었다.

Types of Cell

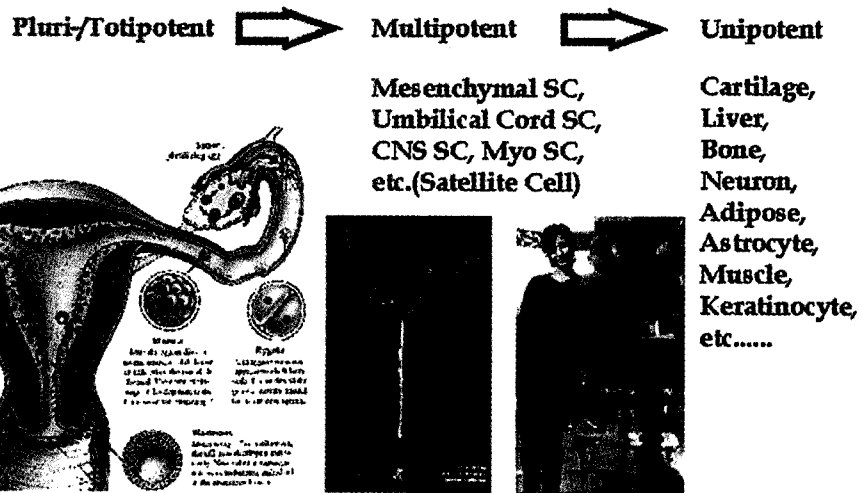


그림 5. 세포의 종류를 나타낸 모식도. (a) 배아줄기세포는 pluripotent/totipotent한 세포로서 모든 세포의 근원으로서 정상적으로 정자에 의해서 수정된 난자 또는 체세포 수정에 의한 난자가 이에 속한다. 성징이 나타나는 기간은 6~14일 이내라고 알려져 있다. 대부분의 국가에서는 배아줄기세포로 실험하는 것을 금지하고 있다. (b) 성체줄기세포는 multipotent한 세포로서 골수줄기세포, 땃줄기세포, 근육줄기세포, 지방줄기세포 등이 이에 속한다. (c) 이에 반하여 unipotent한 세포는 이미 모든 장기의 적재적소에서 분화가 최종적으로 종결되어 다른 세포로 분화가 되지 못하는 세포로 분류된다.

화할 수 있는 multipotent 줄기세포(예 : 간엽줄기세포, 땃줄기세포 및 지방줄기세포) 등으로 대별된다(그림 5). 수정된 초기 배아로부터 얻는 배아줄기세포는 pluripotent하여 어떠한 형태의 세포로도 분화될 수 있다. 조직공학자들에게 가장 좋은 세포의

형태는 배아줄기세포이나 인간의 배아세포의 사용은 윤리적인 문제로 인하여 대부분의 국가에서는 사용이 금지되어 있다. 게다가 실질적인 측면에서 보면 단개체 배아에서 얻을 수 있는 양은 극미량이라서 한계가 있는 것도 사실이다. 따라서 결국 재생의학

표 2. 사람의 지방조직에서 채취된 줄기세포로부터 지방 세포, 뼈세포, 연골세포 및 근육세포를 얻는 영양배지 조성 예²⁰

분화명	배지	혈청종류 및 조성	배합예
Control	DMEM	10% FBS	
지방세포화	DMEM	10% FBS	① 0.5 mM 이소부틸-메틸잔틴 (IBMX) ② 1 μg 텍사메타손 ③ 10 μg 인슐린 ④ 20 μg 인도메타신 ⑤ 1% 항생제/안티마이코틱
뼈화	DMEM	10% FBS	① 0.1 μg 텍사메타손 ② 50 μg 아스코베이트-2-포스페이트 ③ 10 mM β-글리세롤 포스페이트 ④ 1% 항생제/안티마이코틱
물렁뼈화	DMEM	10% FBS	① 6.25 μg/mL 인슐린 ② 10 ng/mL TGF-β ③ 50 nm 아스코베이트-2-포스페이트 ④ 1% 항생제/안티마이코틱
근육세포화	DMEM	10% FBS +5% HS	① 0.1 μg 텍사메타손 ② 50 μg 하이드로코티손 ③ 1% Font크기/안티마이코틱

연구에 있어서 다음 연구목표는 어른 조직 내의 줄기세포, 성체줄기세포를 찾아서 여러 범위의 세포로 변환시키는 방법이 될 것이다(표 2).^{16,20}

카롤린스카 인스티튜트사(스웨덴)의 조나스 프리센은 성체 쥐뇌에서 채취한 줄기세포를 쥐와 닭의 배아에 주입하였더니, 이들의 줄기세포의 후예가 온몸 전체로 퍼져나가는 것을 관찰하였다.²¹ 또한 스템셀사(미국)에서는 골수줄기세포에서 간(肝)세포로 변환시키는 기술을 개발하여 간이식용 세포로 사용하려 시도하였다.^{22,23} 스템셀사의 연구자인 에릭 타가시는 이 일련에 연구는 쥐에서 골수세포로부터 간기능을 회복시키는 첫 번째 연구가 될 것이라고 예견하고 있다.

다른 여러 회사에서는 줄기세포의 여러 다른 장기로 분화시키는 연구를 수행하고 있는데 게론사(미국)와 오시리스 세라퓨틱스사(미국)에서는 성체간엽줄기세포에서 뼈, 근육, 연골 등의 분화를 연구하고(그림 6) 애가라 세라퓨틱스사(캐나다)에서는 간엽줄기세포에서 피부 등의 분화를 상용화에 접목시키는 것으로 매진하고 있다.

8. 나이가 들수록 머리가 좋아지다?

재생의학에 있어서 궁극적이며, 최후의 목적은 자가치료 능력이 없는 병의 치료이다. 알츠하이머병이나 파킨슨씨병과 같이 뇌와 관계되는 이러한 병의 효과적인 치료법의 연구가 시작되고 있다. 이러한 연구는 대별하여 특정한 신경부위의 성장인자의 투

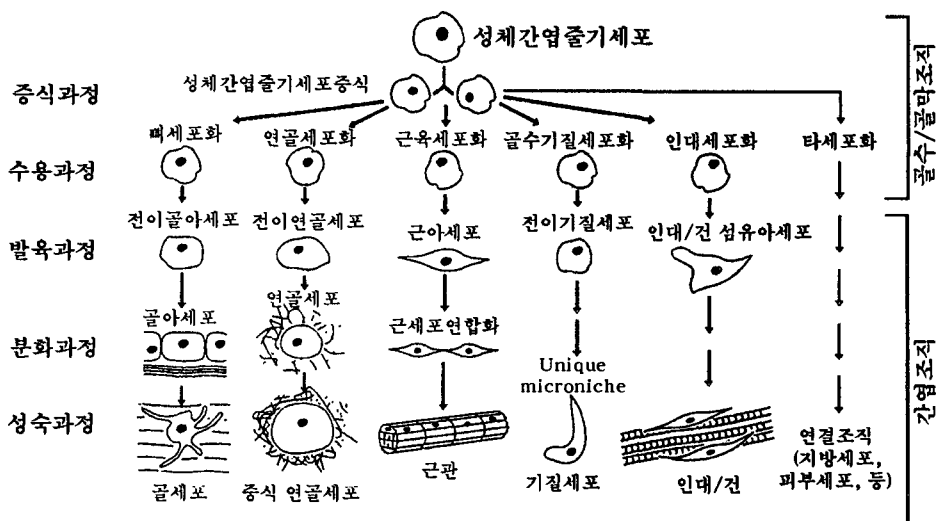


그림 6. 골수에서 채취된 성체간엽줄기세포로부터 뼈, 연골, 근육, 지방세포 및 인체재생에 있어서 필요한 세포로 분화과정을 나타낸 모식도로서 사이토카인류의 적절한 조절로써 이루어지는 것으로 나타나고 있다.

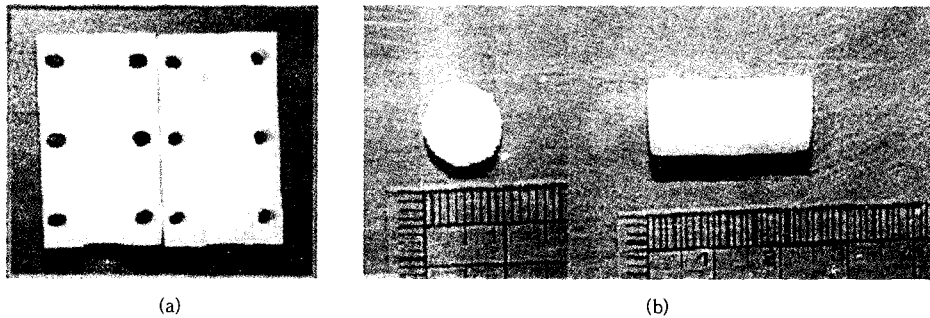


그림 7. 신경재생을 위한 도관의 모식도 (a)와 본 연구팀에 의해서 제작된 NGF가 서방화되는 다공성 PLGA 도관 (b).

여나 줄기세포의 이식 등으로 진행된다. 네오세라퓨틱스사(미국)에서는 네오토로핀이라고 하는 저분자 물질을 개발하였는데 이는 신경성장인자의 유전자 변환을 통하여 뇌-혈관 장벽을 통과할 수 있게 하였다. 이는 알츠하이머병을 치료하기 위한 임상 2단계에 와 있다.

길포드계약사(미국)는 암젠사(미국)와 공동연구로 뉴로이뮤노필린 NIL-A이라는 특정신경 성장인자를 개발하여 현재 파킨슨씨병의 치료를 위하여 임상 2단계 실험 중이다.

그러나 줄기세포의 신경세포로의 분화연구도 한창이다.¹⁶ 뉴랄스텝 바이오파마슈틱스사(미국), 테이톤 바이오사이언스사(미국) 및 사이트 세라퓨틱스사(미국)에서는 파킨슨씨병, 헌팅톤씨병, 손떨림 및 간질치료를 위한 태아세포이식의 테스트 중에 있다. 현재 이들의 정확한 효과를 추적하기 위해서는 10년 또는 그 이상의 계속되는 후속 연구가 수행되어야 할 것이다. 스텝셀사(미국)에서는 뇌의 퇴행질환을 치료하기 위하여 이식된 사람의 신경줄기세포가 자가 재생되어 뇌내로 이행되게 하는 전략으로 신경줄기세포를 타겟으로 연구하고 있다. 리뉴우런사(영국)에서는 2008년을 목표로 발작의 치료를 위하여 낙태아로부터 추출한 신경줄기세포를 이용하여 현재 임상 실험중이다.

또 한가지의 방법으로 말초신경과의 끊어진 갭을 튜브형태의 담체를 이용하여 연결하기 위한 시도도 이루어지고 있다.⁷ 작년에 하버드의대 조셉 바칸티는 쥐의 좌골신경의 액손을 절단된 것을 슈반씨세포가 파종된 생분해성 고분자 도관을 이용하였다(그림 7). 이 도관내에 서로 다른 지점에 각기 다른 신경 성장인자의 투여로 가이드화한 신경재생을 증진시킬 수 있도록 제안하였다. 생체재료와 성장인자의 조합으로 병과 여타 상처·사고로 가미된 각종 신경관련 장

기들의 재생과 복원이 가능하다고 예견하고 있다.

9. 대량 사출성형 가능한 조직장기 형태의 생분해성 담체

엄밀히 말하자면 세포는 그림 맞추기 퍼즐의 일부 분과 같다. 이들 일개의 세포들이 점점 성장하여 좀더 정교하고 기능화된 조직의 형성을 위해서는 일단의 장기 모양을 갖추고 성장하기에 좋은 환경을 만들어 줄 수 있는 담체가 필요하다. 전통적인 조직세포 배양에 있어서 가장 큰 문제점은 영양분의 확산이 세포의 중앙 층까지 다달아야 하기 때문에 거의 세포단층에 가까운 두께로 밖에 배양할 수 없었다. 이러한 문제는 조직공학의 선구자인 조셉 바칸티의사와 랭거 교수의 우연한 영감에서 해결되었다. 이러한 세포배양 시 산소, 영양분 및 노폐물의 교환이 어려운 문제점의 해결책을 찾던 중 해수욕장의 해초가 스펀지 형태의 것에 착안하여 담체의 개념을 기초하기에 이르렀다. 15년이 지난 이후 현재에는 이를 생분해성 담체가 조직공학의 중요 요소가 되고 있다.²⁴ 이들은 체내에서 조직이나 장기 형태가 갖춰지면 분해되도록 고안되고 있다. 그림 8에는 본 연구자들에 의하여 제조된 귀, 코 모양의 폴리글리콜라이드(PGA) 형틀로서 실리콘과 동판으로 제조된 몰드로부터 손쉽게 찍어낼 수 있다.

천연재료로서 대표적인 것으로는 뼈 재생재료로서의 산호 분말을 기제로 한 포로오스테온[®]이 인터포어사에 의해서 연구되고 있다. 고분자로서는 대부분 폴리락타이드(PLA) 및 이들의 공중합체(PLGA)가 대부분 쓰이고 있으며 라이스 대학의 안토니오스 미코스 교수에 의하여 개발된 폴리프로필렌 푸마레이트 공중합체도 좋은 예로 들 수 있다. 이 고분자

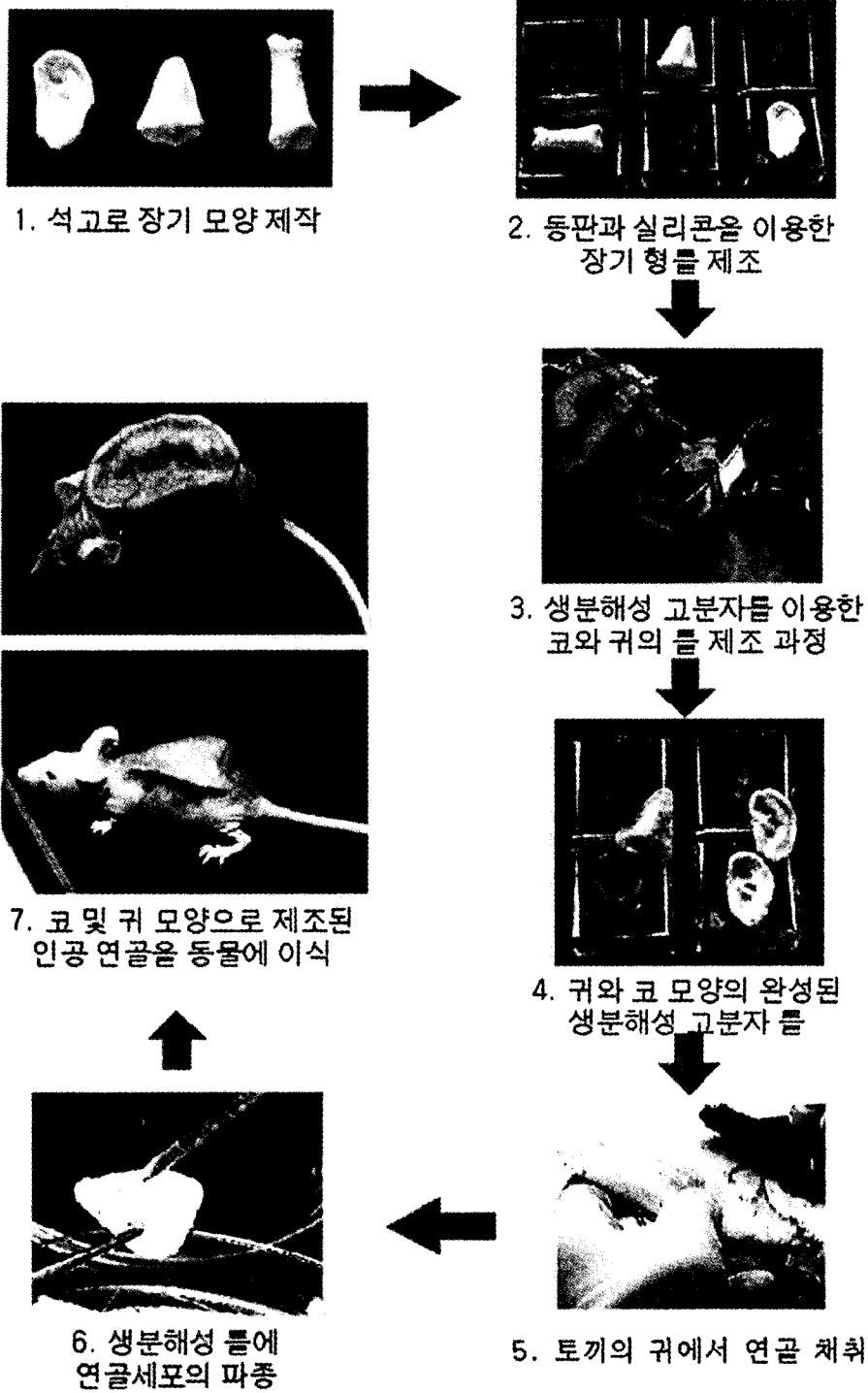
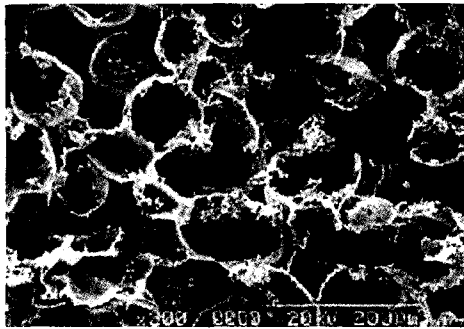


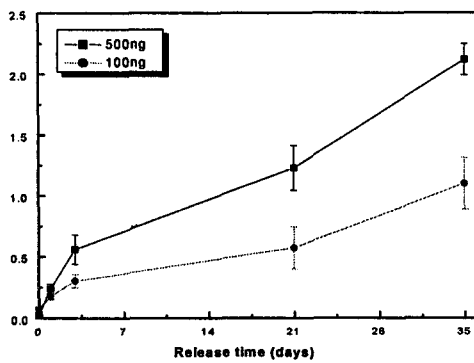
그림 8. 본 연구자들에 의하여 제조된 귀, 코 모양의 PGA 형틀로서 실리콘과 동판으로 제조된 몰드로부터 손쉽게 찍어 낼 수 있다.

는 부러지거나 압 등으로 제거된 뼈의 공간 부분이나 몸에 빈 공간에 주사하면 경화되고 조직이 재생되면

고분자는 생체에 흡수되게 설계되어 있다. 또 한가지 중요한 기술의 진보로는 생체재료를 이



(a)



(b)

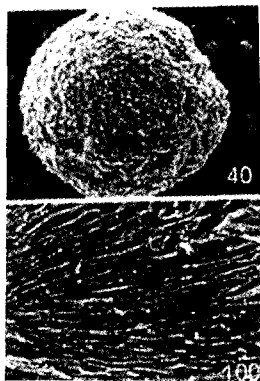
그림 9. 유화동결건조방법으로 제조된 NGF가 포접된 PLA 담체의 전자현미경 사진 (a) 과 이로부터 서방화되어 나오는 NGF를 ELISA로 검출한 그래프 (b).

용하여 필요한 성장인자를 필요한 부위에만 전달하여 체내주사 시 불필요한 성장인자를 체내에 퍼지게 하여 불필요한 곳에 성장을 유도하게 하는 단점을

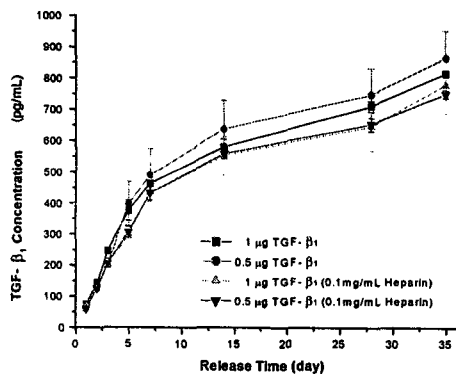
없애주는 국소전달체 연구가 진행중이다.¹³ 미시간 대학의 데이비드 무니 교수는 체내자극 및 신호에 의하여 성장인자가 방출되게 하는 전달체계도 연구중이다.¹⁴ 그림 9에는 PLA 내에 NGF(신경성장인자)가 서방화되게 하는 다공성 담체로서 서방화 기간과 서방화량을 자유자재로 조절할 수 있다. 또한 그림 10에는 알긴산 내에 TGF- β 을 포접시켜 서방화시키는 동시에 성체간엽줄기세포를 연골세포화하는 대표적인 실험 예로서 성장인자의 서방화가 중요함을 강력히 시사하고 있다.

대부분의 체내의 구성성분인 세포는 예로서 뼈, 근육, 혈관 및 연골세포 등은 끊임없는 반복 기계 하중에서 성장 및 분화하기 때문에 만약에 이에 맞추어 성장인자들이 전달되면 더욱 생체분위기에 흉내 내기에 적합하다. 무니 교수는 동맥혈관의 경우에서 처럼 반복하중에 순응할 수 있는 혈관내피세포 성장인자(VEGF)를 서방화할 수 있는 하이드로젤을 연구하고 있다. 동물실험 결과 대조군에 비하여 반복하중이 가해지는 쪽의 VEGF 겔 임플란드가 성장이 빠른 것을 관찰하고 있다. 이와 같은 긍정적인 결과는 하중상태에서의 조직공학적 뼈가 일반정지 배양에 비하여 좀더 나은 결과와도 부합되어 인체의 그것과 유사한 생물반응기의 개발도 중요하리라 생각한다.

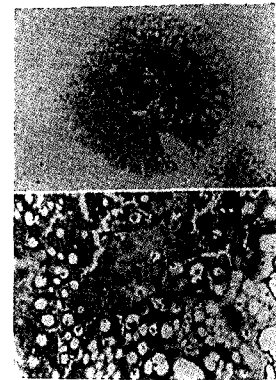
생체재료의 또 다른 잠재적인 응용처는 유전자 전달체의 개발이다. 미시간 대학의 제프리 보나디오 교수팀은 유전자 활성화 매트릭스(GAM)인 삼차원 다공성 스폰지를 연구 중인데 이는 인간 파라스이로



(a)



(b)



(c)

그림 10. 사람의 성체간엽줄기세포로부터 연골세포화하는 대표적인 실험 예로서 (a) 알긴으로부터 제조된 비이드, (b)로부터 방출된 TGF- β 의 방출양상 및 (c) 연골세포화된 조직의 사프라닌-O 염색으로부터 성장인자의 서방화의 중요성을 확인하고 있다.

Microfabrication and Micropatterning for Neural Network

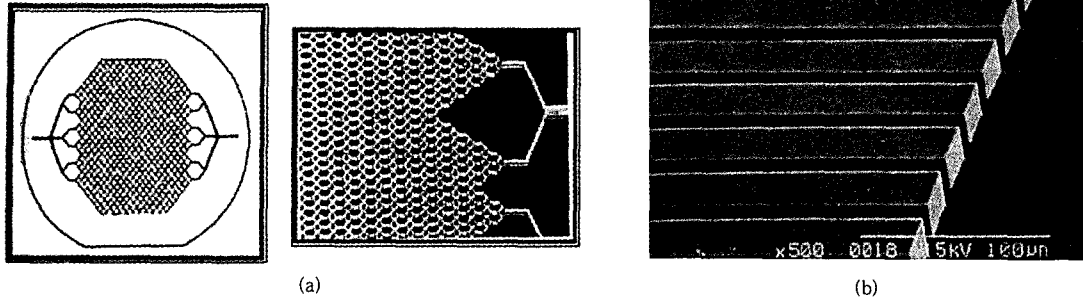


그림 11. (a) 실리콘웨이퍼상에 간조직의 혈관패터닝을 하여 세포의 성장양상 및 혈류변화 양상을 연구하고 있다. (b) 본 연구자들에 의하여 제조된 신경세포 성장용 나노패턴화된 실리콘웨이퍼로써 신경세포의 성장을 유도하는 것을 목적으로 하고 있다.

이드 호르몬 생산을 위한 유전자를 운반하는 플라스미드를 함유하고 있다. 지난 몇 년 동안 셀렉티브제 네텍스사(미국)에서는 뼈, 피부, 연조직 및 신경의 성장인자를 위한 유전자 전달 GAM 기술을 개발중이다.

10. 각종 장기공장에서 조립되는 인공장기 공장

재생의학의 최종 목적은 완전히 새로운 장기를 창조하는 것이다. 이에 대해 MIT대학의 랑거 교수는 “병들고 남은 부분 또는 장기의 일부분에서만 다시 조직과 세포의 재생을 할 수 있는 것은 아니다. 즉, 완전히 새로운 장기와 조직을 전적으로 대치하고 다시 싹틔울 수 있는 혁신적 아이디어가 필요한데 사실상 가능하다”라고 설교하고 있다.

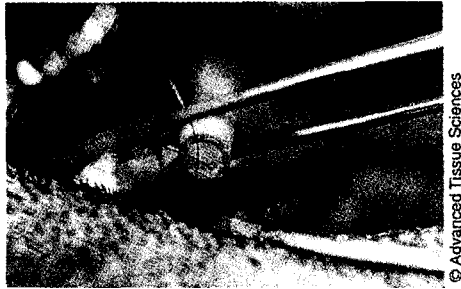
하버드의대 소아병원의 아탈라 교수팀은 복잡한 장기의 공학적으로 제조하기 위하여 다각적으로 시도되고 있다. 이 공학적으로 제조된 방광은 11개월 동안 실험용 개의 장기대체용으로 시도되고 있는데 큐리스사에서는 이를 네오블래더[®]라는 상품명으로 생분해성 담체에 환자 자신의 세포를 키우는 것으로 만들고 있다. 이는 현재 2002년에 임상 시도되어 병들고 망가진 방광의 교체나 기능증진에 도움을 줄 것으로 확신하고 있다.

조셉 바칸티 교수는 유사 간(肝)조직을 제조하여 이 조직의 기능을 대체하려 시도하고 있다. 인공간의 필수 불가결한 조건으로 높은 대사 활성도와 원활한 혈액공급이다. 이들은 이러한 기능을 부여하기 위하여 실리콘웨이퍼에 마이크로 패터닝화한 즉 간

조직과 같은 혈관조직을 만들었으며(그림 11(a), (b)), 이들 주위에 쥐간과 혈관내피세포를 공배양하여 배양액에 조직을 키우고 있다. 이 공배양 세포들은 자기 자신들이 적당한 구조를 자체 구성하여 본연의 역할을 담당하여 재생조직을 자신이 건축하는 것을 확인하였다.

토론토 대학의 마이클 세프톤 교수는 비록 인공심장을 완전히 성공하기에는 10년 또는 20년 이상이 소요되는 기약없는 일이라고 하더라도 현재 혈기 왕성하게 연구하고 있다. 다른 회사들은 병든 심장판막 또는 혈관을 대체하기 위하여 연구에 매진하고 있다. 어드반스 티슈 사이언스사는 엔지오 플라스티 이후에 혈관 재협착을 방지할 수 있는 혈관형태를 갖춘 조직공학적 심장판막, 인공혈관(그림 12) 및 스텐트를 개발하고 있다.

혈관재생공학의 가장 큰 수요는 바이패스 수술시 대부분 이식 제공자가 증여하는 건강한 혈관제공의 부족 때문이다. 그러나, 처음부터 완전히 새롭게 자라는 혈관을 제공하는 것은 어렵다. 현재 새로운 혈관을 제공하기 위한 공학자들의 시도는 원통형의 담체에 사람의 연근육 세포와 섬유아 세포를 파종한다든지 또는 돼지 동맥에서 돼지세포를 제거한 후 남은 채외세포기질에 사람의 혈관세포를 파종하는 것들을 사용하고 있다. 랑거교수는 인체에서 일어나는 현상인 맥류를 자라나고 있는 혈관에 똑같이 적용하였더니, 천연 혈관조직의 강도와 유연성을 갖는 새로운 조직공학적 혈관이 제조되는 것을 발견하였다. 어드반스 티슈 사이언스사의 게일노튼 사장은 이런 유사한 원리를 조직공학적 인공심장 판막의 제조에 응용하였다.²⁵ “심장판막은 혈액을 온몸에 공급할 때



Advanced Tissue Sciences is one company developing spare parts for hearts, including vascular grafts (shown above) and replacement heart valves.

그림 12. 조직공학적으로 제조된 인공혈관으로서 어드밴스 티슈사이언스사에 의하여 제조되었다.

열리고 닫히는 규칙적인 하중을 받으면서 세포는 천연조직과 같이 배열되며 결과적으로 기계적 강도도 증진되는 것으로 나타났다”(그림 13).

그러나 혈관내피세포와 연근육 세포와의 상호작용의 완전한 이해 없이는 이의 완벽한 성공도 힘든 것으로 나타나고 있다. 최근 교토대학에서는 배아줄기세포에서 혈관내피세포 또는 연근육 세포로 분화시킬 수 있는 즉, FLK1+라고 불리는 성장인자를 발견하였다. 이 팀의 리더인 준 야마시타 교수는 이러한 무한정의 혈관세포의 공급처는 “혈관 재생의 문이 열리는 것 또는 줄기세포를 이용한 인공혈관의 탈출구”라고 얘기하고 있다.

11. 재생의학의 현황과 미래

현재 재생의학연구자들의 주장은 이론적으로 피부, 뼈에서부터 간과 심장까지 모든 병들거나 못쓰게 된 조직과 장기들의 대체나 100% 치료가 가능하

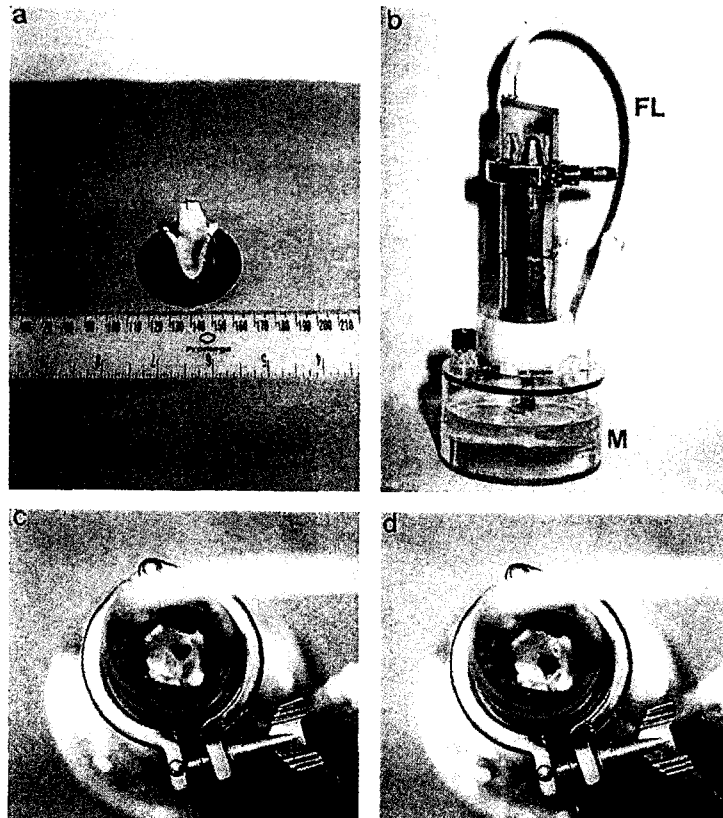


그림 13. 어드밴스 티슈사이언스사에 의하여 제조된 pneumatic 생물반응기로 제조된 인공심장판막 제조기의 사진. (a) 돼지 판막으로부터 얻은 세포가 없는 즉, 콜라겐 매트릭스로 이루어진 밸브홀더, (b) 반복하중이 가능한 세포배양기, 내부 홀더의 사진으로 판막이 닫히고 (c), 열린 (d) 형태로서 배양 전과정을 통하여 인체내의 환경과 유사하게 하여 배양한다.

표 3. 재생의학과 관계되는 실용화의 예¹⁷

회 사 명	장 기	제품명/임상단계
인체장기, 조직 및 세포 어드반스 티슈 사이언스사 올가노제네시스사 라이프셀사 오르텍 인터내셔널사 젠자임 바이오서저리사 큐리스사 모텍사(스위스)	피부 및 혈관조직 피부 및 혈관조직 피부 및 혈관조직: 정형외과 조직 피부조직 연골치료, 상처치유세포 비뇨기과치료를 위한 연골 단백질 전달체를 위한 캡슐화 인체세포	트랜스사이트®: 일시피부대치제 더마그라프트®: 인공피부 (FDA 승인 심사중) 아프리그라프®: 인공피부 알로덤®: 성형외과용 주사용 조직 매트릭스 복합화된 배양피부 카티셀®: 연골치료용 (FDA 승인) 콘드로겔® (3상) 전임상
이종이식법 PPL 세라퓨틱스사(영국, 미국) 바이오트랜스플랜트사 알렉션 파마슈틱스사	유전자조작 돼지 무 PERV 바이러스 돼지 및 면역억제 크로 닝 돼지 유전자조작 돼지	척수 손상과 파킨슨씨병 치료용 (전임상)
성장인자 휴먼 개놈 사이언스사 더 체네틱스 인스티튜트사 큐리스사 리제너론사 길포드 파마슈틱스사	상처치유, 혈관 및 면역체계 뼈형성인자 뼈 재생 혈액세포, 혈관, 연골, 신경재생용 성장인자 신경재생인자	상처치료용 레피퍼민 (2상) rhBMP-2(1상) OP-1(FDA 승인 심사 중) 전임상 NIL-1 : 파킨슨씨병 (2상)
줄기세포 게론사 레이톤 바이오사이언스사 셀 베이스 델리버리사 에게라 세라퓨틱스사(캐나다) 모포젠 파마슈틱스사 익시온 바이오 테크놀로지사 오시리스 세라퓨틱스사 잉카라 파마슈틱스사	사람줄기세포: 질병치료용, 텔로머레이즈억제용: 크로닝 사람 신경줄기세포 유전공학적으로 조작된 근육줄기세포, 심 혈관치료용 피부 줄기세포 줄기세포와 단백질 전달 시스템 취장 줄기세포술 성체간엽줄기세포의 뼈, 연골, 근육 및 힘 줄세포화 간줄기세포	암치료용 텔로머레이즈 억제제 (전임상) 전임상 전임상 전임상 전임상 알로젠®(2상) 및 오스테오셀®(1상): 뼈 재 생용 전임상
생체재료 및 매트릭스 어스만스드 매тери알 디자인사 셀렉티브 제너틱스사 인터포어 인터내셔널사 콜라게네시스사 프로테인 폴리머 테크놀로지사	뼈 및 근골격 장기재생용 생분해성고분자 PNA 전달체 시스템 산호유래 뼈 대체재료 인체피부유래 매트릭스 재조합 단백질 고분자 하이드로 겔	전임상 전임상 프로오스테온®(전임상) 더말로젠®, 더마플랜트®; 주름 치료용, 피부 상처용 유로젠® 및 듀라덤®: 비뇨기과, 산부인과 영 역치료용 파일럿 연구상태

다고 주장한다. 현재 이들의 연구 및 실용화에 대표
적인 예를 표 3에 나타내었다.¹⁷

지난 6월 1일 한국의 국립보건원 훈련부 대강당
에서는 제 3회 국제 조직공학 심포지움 및 한국조직
공학회(Korean Tissue Engineering Society,

KTES) 창립총회가 개최되었다. 현재 450명이 회원
으로 등록된 본 학회는 320여명의 회원이 참석하여
국내의 조직공학에 대한 열기가 대단함을 알 수 있
었다. 현재 국제 조직공학회는 1996년도에 찰스 바
칸티에 의해서 창립된 후로 2000년 12월에는 제 3

회 국제 조직공학회가 미국의 올란도에서 개최되었다. 세계의 구도는 미주섹션 및 세계조직공학회 (ATE, TESi), 유럽섹션(ETES), 아시안섹션 (ATES)으로 크게 세 지역으로 구분되어 진행이 되고 있다. 학회는 작수 해에는 미국대륙에서 개최되며, 홀수해는 다른 지역 특히 올해에는 독일의 프라이버그에서 제 3회 유럽 조직공학회결 제 4회 세계 조직공학회가 11월에 개최된다. 이미 전술하였듯이 재생의학의 모든 분야는 초보 걸음마단계임은 사실이며, 특히 타분야 연구와는 달리 다학제간의 연구이다. 따라서 우리 나라에서는 각기 다른 분야의 연구자들, 예를 들면 의사-공학자-생물학자들의 긴밀한 협의 하에 모든 것을 터놓고 각자의 장점만을 취하여 부단한 연구를 경주하면 생물공학의 강국대열에 특히 재생의학 분야에 선두주자로 나설 수 있을 것으로 확신한다.

감사의 글: 본 총설 중 저자들에 의하여 수행된 연구는 과학기술부, 보건복지부, 산업자원부, KOSEF, KRF 등의 연구지원에 의하여 수행되었으므로 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. TIME, May 22 (2000).
2. G. Khang and H. B. Lee, *Chem. World*, **37**, 46 (1997).
3. G. Khang and H. B. Lee, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**, 1 (1999).
4. G. Khang, I. Jo, J. H. Lee, I. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 640 (1999).
5. G. Khang and H. B. Lee, *Bioindustry*, **22**, 32 (1999).
6. G. Khang and H. B. Lee, *Polymer Sci., Tech.*, **10**, 732 (1999).
7. G. Khang, I. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **10**, 782 (1999).
8. G. Khang, "Cartilage, In Biomaterials and Tissue Engineering", eds. by K. S. Park, T. R. Yoon, M. C. Lee, and H. C. Lee, chap. 8. p. 127, Chonnam Nat'l Univ. Press, 2000.
9. G. Khang, I. Lee, and H. B. Lee, *Fiber Tech. Ind.*, **4**, 1 (2000).
10. G. Khang and H. B. Lee, "Surface Modification, Cell-synthetic Surface Interaction: In Methods of Tissue Engineering", eds. by A. Atala and R. Lanza, chap. 20, Academic Press, in press, 2001.
11. G. Khang and H. B. Lee, "Biomedical Polymers", Korea Chemical Society Press, Mun Un Dang, Seoul, Korea, 2000.
12. G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **12**, 4 (2001).
13. G. Khang, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **12**, 239 (2001).
14. D. S. Moon, H. S. Seong, G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Biomaterials Res.*, in press (2001).
15. G. Khang and H. B. Lee, *Specialty Chemicals*, **60**, 5 (2001).
16. G. Khang and H. B. Lee, *BioZine*(www.kribb.biozine), May (2001).
17. S. Petit-Zeman, *Nature Biotech.*, **19**, 201 (2001).
18. F. Oberpenning, J. Meng, J. J. Yoo, and A. Atala, *Nature Biotech.*, **17**, 149 (1999).
19. G. Khang, C. S. Park, J. M. Rhee, S. J. Lee, Y. M. Lee, M. G. Choi, H. B. Lee, and I. Lee, *Korea Polymer J.*, in press (2001).
20. P. A. Zuk, M. Zuk, H. Mizuno, J. Huang, J. W. Futrell, A. J. Katz, P. Benhaim, H. P. Lovenz, and M. Hedrick, *Tissue Engineering*, **7**, 211 (2001)
21. D. L. Clark, *Science*, **288**, 1660 (2000).
22. T. R. Brazelton, *Science*, **290**, 1775 (2000).
23. E. MeZey, *Science*, **290**, 1779 (2000).
24. G. Khang, *Munhwallbo*, January 13 (2000).
25. J. Zeltinger, L. K. Landeen, H. G. Alexander, I. D. Kidd, and B. Sibanda, *Tissue Engineering*, **7**, 9 (2001).