

조직공학적 인조혈관의 생체 내 이식 실험

임상현* · 조승우** · 홍유선* · 김병수*** · 유경종* · 장병철* · 최차용**

In Vivo Experiment of Tissue-Engineered Artificial Vessel

Sang-Hyun Lim, M.D.*, Seung Woo Cho**, Yoo-Sun Hong, M.D.*, Byung Soo Kim, Ph.D.***
 Kyung Jong Yoo, M.D.*, Byung-Chul Chang, M.D., Ph.D.*, Cha Yong Choi, Ph.D.**

Background: The number of patients with coronary artery disease and peripheral vascular disease are increasing, and the need of small diameter vessel is also increasing. We developed small diameter artificial vessel and experimented in vivo. **Material and Method:** We got allogenic valve from mongrel dogs, and removed all cells from the allogenic valve. Then, we seeded autologous bone marrow cells onto the decellularized scaffold. After implantation of artificial vessel into the canine carotid artery, we performed angiography regularly. In case of vessel occlusion or at 8 weeks after operation, we euthanized dogs, and retrieved the implanted artificial vessels. **Result:** Control vessels were all occluded except one (which developed aneurysmal dilatation). But autologous cell seeded vascular graft were patent by 4 weeks in one, by 6 in one and by 8 weeks in two. Histologic examination of patent vessel revealed similar structure to native artery. **Conclusion:** Tissue-engineered vascular graft manufactured with decellularized allogenic matrix and autologous bone marrow cells showed that tissue engineered graft had similar structure to native artery.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:220-227)

Key words: 1. Blood vessel prosthesis
 2. Tissue engineering
 3. Graft

서 론

관상동맥 질환과 말초 혈관질환은 가장 흔한 혈관질환으로서, 수술적인 치료가 치료의 중요한 한 가지 방법으로 알려져 있다. 이러한 혈관 질환들을 수술하기 위해서는 병이 있는 혈관을 우회할 수 있는 혈관 도관이 필요한

데, 관상동맥우회로술시에는 자가 내흉동맥이나, 요골동맥, 또는 자가 복재정맥들을 사용하고, 말초 동맥 질환의 수술에는 자가 복재정맥이나 상용화되어 있는 인조혈관들을 흔히 사용하고 있다. 그러나, 관상동맥 재수술의 예가 증가하고 있으며, 말초 혈관질환의 경우 이미 다른 혈관들에도 병이 진행되어 있는 경우들이 있어서 소구경 인

*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

**서울대학교 응용화학부

School of Chemical Engineering, Seoul National University

***한양대학교 공과대학 응용화학공학과

Department of Chemical Engineering, Hanyang University

† 2002년도 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연되었으며, 우수구연상을 수상함.

논문접수일 : 2003년 11월 20일, 심사통과일 : 2004년 1월 8일

책임저자 : 홍유선 (135-720) 서울시 강남구 도곡동 146-92번지, 영동세브란스병원 흉부외과

(Tel) 02-3497-3382, (Fax) 02-3461-8282, E-mail: dbricasa@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

조혈관을 사용할 수밖에 없는데, 직경 6 mm 이하의 소구경 인조혈관은 혈전의 생성 등으로 인하여 조기에 혈관이 막히는 경우가 많다. 따라서 이를 대체할 만한 새로운 소구경 인조혈관의 개발이 요구되고 있다. 이러한 요구에 맞춰 그동안 새로운 인조혈관을 만들려는 많은 시도들이 있었으며[1-9], 이를 임상에 이용한 결과들도 보고되었으나[10-12], 많은 노력에도 불구하고 직경 6 mm 이하의 소구경 인공 혈관의 개발은 진전된 바가 없다.

저자들은 조직공학적인 방법을 이용하여 탈세포화된 혈관 지지체와 자가 골수세포를 이용하여 직경 4 mm 이하의 소구경 인공혈관을 개발하고자 실험을 시행하였다. 저자들은 탈세포화된 지지체에 자가 골수세포를 이식하여 주면 자가 골수세포들이 혈관을 구성하는 세포들로 재생될 수 있을 것이라는 가정하에 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

1) 실험 동물 및 대상

몸무게 20~25 kg 되는 4마리의 잡견을 이용하였으며, 동물의 취급은 연세대학교 의과대학 실험동물위원회(Committee for the Care and Use of Laboratory Animals) 방침 및 동물실험 관련 법규에 따라 인도적으로 시행하였다. 실험 동물은 모든 실험이 시행되기 전날 밤부터 금식을 시행한 후 실험 당일에는 주사마취 및 전신마취를 시행하면서 실험을 시행하였고, 수술이 끝난 후에는 항생제와 진통제를 7일간 매일 투여하면서 동물의 회복을 도왔다.

2) 탈세포화된 혈관 지지체의 제작

탈세포화의 방법은 기존의 논문에서 발표된 방법을 이용하였다[9]. 혈관을 공여하는 개를 실험 전날부터 금식시킨 후 전신 마취하에 목의 중앙부를 종으로 절개하여 양측 경동맥을 약 10 cm 길이로 잘라내어 증류수에 담긴 상태로 1시간 가량 보관하면서 혈관 내의 혈액 성분들이 씻어낸 후, 혈관을 증류수에서 꺼내어 0.5% Triton X-100 (Sigma)과 ammonium hydroxide (Sigma)가 섞인 초순수에 담긴 상태로 비이커에 넣고 4°C에서 200 rpm으로 3일간 흔들어서 주었다. 처리가 끝난 혈관조직은 건조시켜서 ethylene oxide gas 소독 후에 실험에 사용하였다.

3) 골수 세포의 획득 및 배양

혈관을 이식 받을 피실험 동물을 실험 전날 밤부터 금식시킨 후 주사 마취하에 피실험 동물의 장골 부위를 깨끗하게 면도하고, 베타딘과 알코올로 깨끗하게 소독하고 무균적으로 준비를 한 후 16 gauge 주사 바늘과 30 cc 주사기를 이용하여 피실험 동물의 장골에서 골수 세포를 약 20 cc 가량 채취하여 헤파린 500 unit과 잘 섞어주었다. 획득한 골수 세포를 Ficoll-Paque density gradient (Amersham Pharmacia, Arlington Heights, IL)에서 20분간 1,500 rpm으로 원심분리한 뒤, 혈장성분과 Ficoll 시약 사이의 단핵세포층만을 분리해 낸다. 분리해 낸 단핵세포층을 phosphate buffered saline solution (Sigma, St. Louis, MO)으로 3번 washing한 후 EBM-2 배지(Clonetics, San Diego, CA)에 plating하여 내피세포를 배양하고 분리해 낸 단핵 세포층의 일부를 10% FBS M199 배지(Gibco BRL, Gaithersburg, MD)에 plating하여 평활근을 배양하였으며, 배지는 2일에 한번씩 갈아주었다.

4) 골수 세포가 이식된 혈관용 지지체의 제작

배양 중인 세포를 트립신(Sigma, St. Louis, MO) 처리 후 PBS 세척과정을 거쳐 얻은 펠릿(pellet)을 1 cc 배지로 부유시킨 후에 세포 부유액을 혈관용 지지체(내경: 4 mm, 길이: 40 mm) 내벽에 이식하고 37°C에서 30분 배양한 후 1 cc 배지를 조심스럽게 첨가하였다. 2시간 후 다시 1 cc 배지를 첨가하고 2시간 후 혈관 지지체가 완전히 잠길 정도의 배지를 첨가하여 1주일간 배양하였다.

5) 제작된 조직공학적 인공혈관의 생체 이식 실험

피실험 동물을 수술 전날 밤부터 금식시킨 후 전신 마취 및 기관삽관을 시행한 후 호흡기에 연결하여 기계호흡을 시행하였고, 실험동물의 목부위를 깨끗이 면도한 후 베타딘과 알코올로 수술 부위를 깨끗이 소독하였다. 목 중앙을 종으로 정중 절개하여 좌측 및 우측 경동맥을 노출시킨 후, 헤파린 2,000 unit을 정맥 주사하고 5분 후에 총경동맥의 근위부와 내, 외 경동맥으로 분지 되는 부위를 혈관 검자로 잡은 후 4 cm 길이의 총경동맥을 제거하였다. 먼저 좌측에 제거된 총경동맥 부위에는 골수 세포를 내벽에 이식한 조직공학적 인공혈관을 이식하였고(실험군), 우측에는 대조군으로 골수 세포를 내벽에 부착시키지 않은 혈관용 지지체만을 이식하였다. 혈관의 문합은 prolene 6-0를 이용하여 연속봉합하였다. 혈관 문합이 끝나

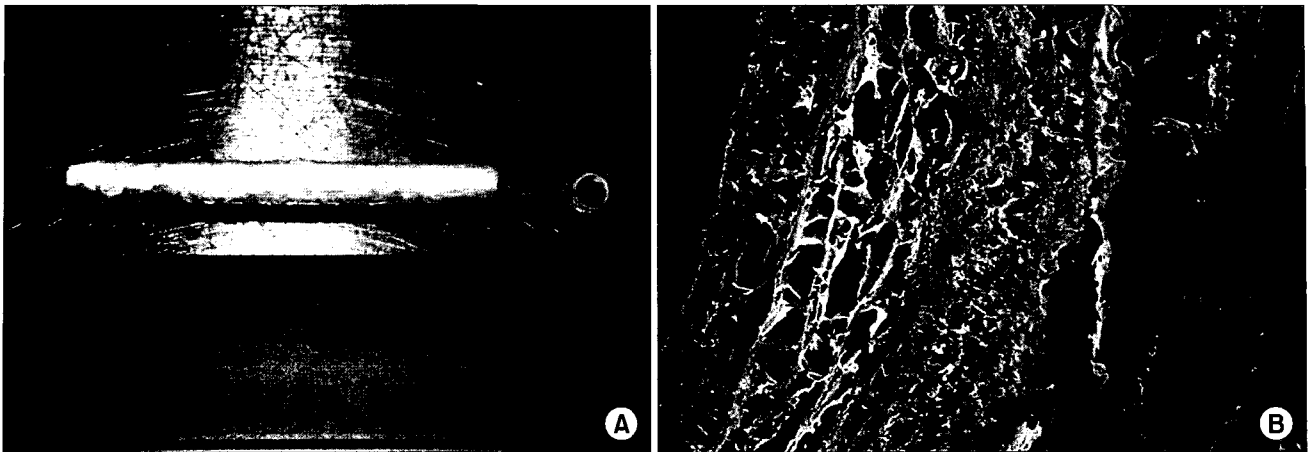


Fig. 1. Decellularized vascular scaffold. (A) Manufactured scaffold used in experiment. The length was 40 mm, and the internal diameter was 3 mm. (B) Scanning Electron Microscopic (SEM) view of decellularized scaffold ($\times 300$). This picture shows well-preserved extracellular matrix of native vessel. There were many pores and these pores may provide the space in which the seeded cells can proliferate.

면 공기를 제거한 후에 혈관 검자를 풀고 혈류를 개통시킨 후 상처를 봉합하고 항생제와 진통제를 투여한 후 사육장에서 관찰하였다.

6) 이식된 혈관의 개존성 검사

혈관 이식 후 매일 경동맥의 맥박을 촉진하여 혈관의 개존 상태를 간접적으로 확인하였으며, 1주일마다 혈관 조영술을 시행하여 혈관의 개존 및 협착 유무를 확인하였다. 경동맥 촉진상 혈관 폐쇄가 의심이 되면 혈관 조영술을 시행하여 폐쇄 유무를 확인하였다.

7) 이식된 인공 혈관들을 적출한 후의 검사

혈관 조영술로 혈관 폐쇄를 확인하면 헤파린을 5,000 unit 정맥 주사한 후 피실험 동물을 안락사시키고 자가혈관을 포함한 이식혈관을 적출하였고, 8주까지 인공혈관의 개통성을 유지한 실험동물들은 안락사시킨 후 자가혈관을 포함한 이식혈관을 적출하였다. 적출한 혈관조직의 일부를 글루타르 알데하이드에 담가 보관한 후 주사 전자현미경 검사를 시행하여 혈관의 내피 세포층을 관찰하였다. 획득한 혈관 조직의 나머지 부분은 포르말린에 고정된 후 H&E 염색과 Elastin 염색을 통해 실험군과 대조군의 혈관 조직을 비교하였다. 항체를 이용한 vWF 염색을 하여 혈관 내벽의 내피세포화를 조사하였고, 평활근 α -actin 염색을 하여 혈관 중막의 평활근 조직의 형성을 조사하였다.

8) 자가 골수세포를 이식하여 만들어진 인공혈관의 수술 시의 봉합용이성을 살피기 위해 봉합 유지력(suture retention strength)을 기계적 물성 검사기(mechanical tester) (Instron)와 4-0 prolene 봉합사를 이용하여 분석하여, 개의 자가경동맥의 봉합 유지력과 비교하였다.

결 과

1) 탈세포화된 혈관용 지지체와 골수세포가 이식된 인공혈관의 제작

개의 경동맥을 적출하여 탈세포화시킨 혈관용 지지체는 조직학적 검사를 통하여 지지체에 세포가 존재하지 않음을 확인하였다. 주사 전자현미경(SEM)을 시행하여 분석한 결과 혈관의 세포외 기질들이 잘 보존되어 있음을 확인하였다(Fig. 1 A, B). 이러한 구조적인 특징은 탈세포화된 혈관용 지지체에 세포들이 잘 붙고 증식할 수 있는 구조임을 보여주었다. 체외에서 배양되고 증식된 골수 세포들은 탈세포화된 혈관용 지지체의 안과 밖에 골고루 이식된 후 세포들이 지지체에 더 잘 부착되도록 하기 위해 생체 외에서(in vitro)에서 1주일간 더 배양을 하였는데, 1주일간의 배양이 끝난 후 주사 현미경을 시행하여 인공 혈관의 안쪽에 세포들이 잘 부착되어 있는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 또한 세포를 이식한 후 1주일 뒤에 시행한 suture retention strength test 결과, 조직공학적으로 만든 인공혈관은 606 ± 98 g의 suture retention strength를 나타

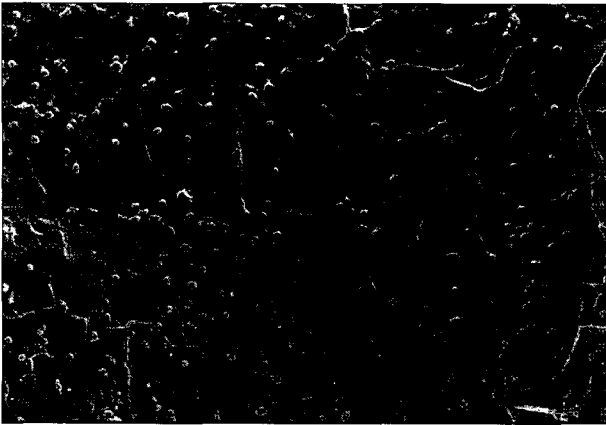


Fig. 2. The inner side of vascular scaffold 1 week after cell seeding (by SEM, $\times 300$). There were many cells on the inner wall of vascular scaffold.



Fig. 4. Tissue-engineered vascular graft has well-developed three layers of vessel wall and this structure is similar to native artery. H&E staining ($\times 40$).



Fig. 3. Photograph after graft implantation in canine carotid artery.

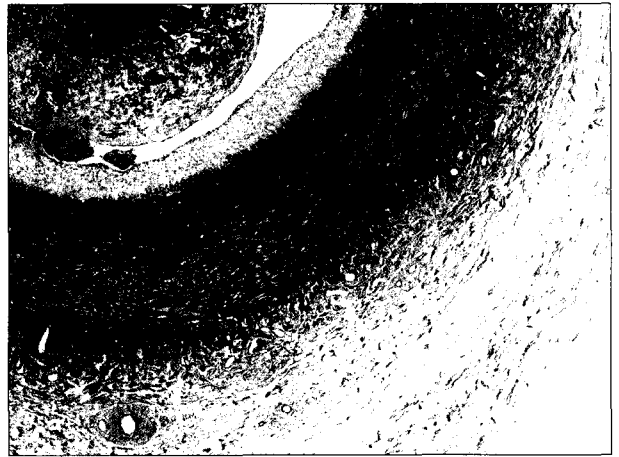


Fig. 5. Masson's trichrome staining shows confluent collagen in tunica media ($\times 40$).

내었으며, 이는 정상혈관의 평균값인 753 ± 112 g의 suture retention strength 보다는 약하나 둘 사이의 통계적인 차이는 없었다($p=0.07$).

2) 만들어진 인공혈관의 생체 이식

탈세포화된 혈관용 지지체를 피실험 동물의 경동맥에 이식한 후(Fig. 3) 1주 간격으로 시행한 혈관 촬영상, 지지체만을 이식한 대조군 4마리 중 3마리는 모두 2주 이내에 인공 혈관이 막힌 것을 확인할 수 있었으며, 1마리는 지지체가 확장되어 동맥류를 형성하였다. 그러나 자가 골수 세포를 이식한 실험군의 경우, 1마리는 4주째에, 1마리는 6주에 막힌 것을 확인하였으나, 나머지 2마리는 8주까지

개통성을 유지하였다. 혈관의 막힘을 확인하고 적출한 혈관들은 혈관이 다량의 혈전들에 의해 완전히 막혀 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 8주까지 개통성을 유지하였던 실험군의 혈관은 H&E 염색상 정상과 거의 유사한 혈관의 형태를 갖춘 것을 확인하였다(Fig. 4). 또한 개통성을 유지하였던 혈관에 대해 시행한 Masson's trichrome 염색(Fig. 5)과 Elastin van Gieson's 염색(Fig. 5, 6)상 혈관의 중막 부위에 콜라젠과 elastin 층이 잘 발달되어 있음을 확인하였다. H & E 염색상 혈관 내막에 혈관 내피세포의 재생이 관찰되어, 혈관내피세포인지를 확인하기 위해 시행한 면역조직 염색상, 혈관 내면에 von Willebrand factor에 양성 반응을 보이는 세포들이 존재하는 것을 확인하였다(Fig. 7). 또

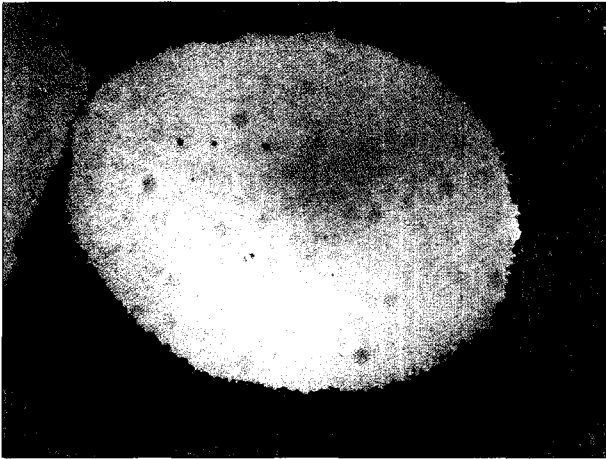


Fig. 6. Van Gieson's elastin staining shows well-developed elastin layer in tunica media ($\times 40$).

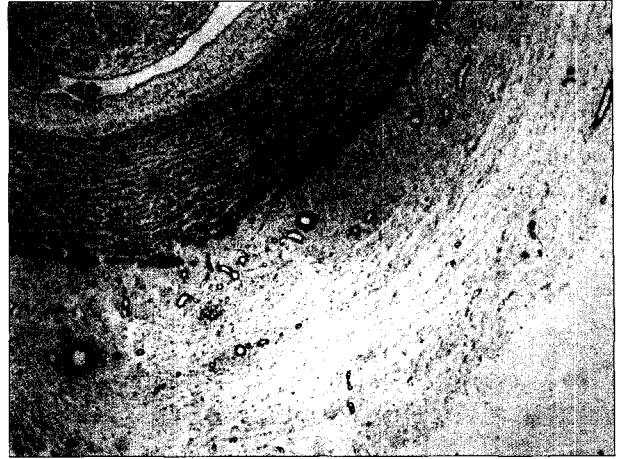


Fig. 8. Immunohistochemical staining for smooth muscle α -actin ($\times 40$). There are much amount of smooth muscle α -actin positive cells in tunica media.

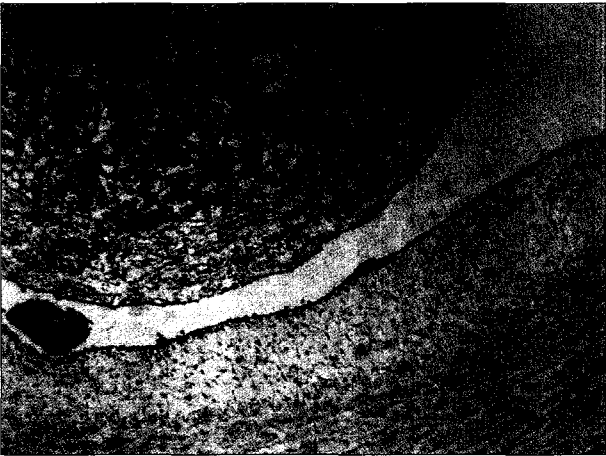


Fig. 7. Immunohistochemical staining for von willebrand factor ($\times 100$). Von willebrand factor positive cells are lined inner surface of vessel.

한 혈관 중막에 혈관 평활근이 재생되었는지를 확인하기 위해 시행한 면역조직 검사상 평활근 α -actin에 양성으로 반응하는 세포들이 고르게 배열되어 있음을 확인하였다 (Fig. 8).

고 찰

현대 사회에서 관상동맥 질환이나 말초혈관 질환과 같은 혈관질환은 가장 흔한 질환으로 점차 환자들이 증가하는 추세이다[13]. 이러한 질환의 치료를 위해서는 있는 혈관들을 다른 혈관 도관으로 치환해야 하는데, 직경 5 mm

이하의 혈관에는 자가 동맥이나 정맥이 가장 좋은 것으로 알려져 있다[14]. 그러나 많은 환자들에서 이미 다른 혈관들에도 병이 있거나 혹은 그 이전의 수술로 인하여 이식에 사용할 만한 좋은 혈관을 충분히 얻기가 쉽지 않다.

그동안 소구경 인공혈관을 만들려는 많은 노력이 있어 왔는데, 상품화되어 사용되고 있는 polyethyleneterephthalate나 polytetrafluorethylene은 직경이 6 mm 이상되는 혈관에서는 성공적으로 사용되고 있지만, 직경이 6 mm 이하인 혈관에서는 혈전생성 및 조기 폐쇄로 인하여 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다[4,15,16]. 장기간의 개통성을 가질 수 있는 소구경 혈관의 개발에 조직공학적인 방법을 이용한 혈관도관의 제작이 하나의 가능성을 보여주고 있는데, 조직공학은 이미 화상이나 만성 상처를 치료하기 위한 재료를 생산하는 데 성공하였으며, 실험적이나마 연골손상의 치료에도 효과적으로 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다. 혈관을 제작하기 위한 조직공학적 방법으로는 제품화된 도관에 내피세포화를 이루어주는 방법, collagen을 바탕으로 한 혈관의 제작, 섬유아세포와 혈관 평활근 및 내피세포를 이용하여 혈관의 세 층을 재생하는 방법, 생적합성 지지체와 세포를 이용하여 혈관을 제작하는 방법 등이 있다. Widmer 등[5]은 다공성의 생분해성 고분자 도관(porous biodegradable polymer conduit)을 이용하여 지지체를 제작하였으며, Campbell 등[17]은 silastic 관을 쥐의 복강 내에 넣어 혈관의 구조와 유사한 도관이 만들어지는 것을 보고하였다. Niklason 등[6]은 소의 혈관을 일부 얻어 세포들을 생분해성 고분자 간질(matrix) 위에서

배양하여 생체 내에서 혈관의 기능을 일부 나타내는 혈관 도관을 만든 후 이를 돼지에 이식하여 24일간 개존성을 유지하였음을 보고하여 혈관의 기능을 갖는 조직공학적 인공혈관의 가능성을 보고하였다. 그러나 이러한 방법만으로는 혈관의 물리적인 특성은 어느 정도 갖출 수 있지만, 혈관의 생리적인 기능은 갖추기 어려운 점이 있다. 따라서 이를 극복하기 위해 피실험 동물의 자가 세포를 얻어 이를 배양한 후 배양된 세포들을 제작된 혈관 지지체에 입혀 세포가 생존하게 함으로써 혈관의 생리적인 기능까지도 갖추도록 하는 실험들이 진행되었는데, Zund 등[7]은 생흡수성인 mesh 위에 사람의 섬유아세포와 내피 세포를 부착하여 배양이 가능함을 보고하였고, Bhattacharya 등[8]은 polyester 도관위에 CD34+ 골수세포를 이식하였을 때 도관의 내피세포화 및 미세 혈관생성이 촉진되는 것을 보고하였다. 또한 이러한 기술을 임상에 응용한 예로는 Deutsch 등[10]이 대퇴동맥과 슬와동맥 사이가 막힌 환자들에서 expanded polytetrafluoroethylene graft에 자가 내피 세포를 이식한 후 이를 이식하였는데, 내피세포를 이식한 인공도관을 사용한 환자군과 내피세포를 사용하지 않고 인공도관만을 사용하였던 환자군의 9년 개존율을 비교하였을 때, 65% vs. 16%로 내피세포를 이식한 후 사용한 인공도관의 개존율이 월등히 우수함을 보고하였다. Laube 등[11]은 4 mm polytetrafluoroethylene graft에 자가 내피세포를 이식한 후 14명의 환자들에서 관상동맥 우회술을 시행하였는데, 평균 27.7개월, 최장 48개월까지의 개존율이 90.5%로 만족할 만한 결과를 보여주었으나, 그 이후의 장기간의 임상결과가 보고된 바가 없고, 아직까지는 직경 6 mm 이하의 인공혈관은 장기간의 개통률이 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

조직공학적 방법으로 인공혈관을 만드는 데 필요한 혈관 내피세포나 혈관 평활근은 대개 자가 혈관을 생검하여 혈관의 일부를 적출함으로써 얻게 된다. 그러나 이러한 방법은 매우 공격적인 방법이며, 얻어낼 수 있는 혈관의 길이가 한정되기 때문에 이렇게 얻은 혈관에서 충분한 양의 혈관 내피 세포와 평활근을 얻는 것도 쉽지 않다. 이러한 공격적인 방법 이외에 말초혈관에서 혈액을 채취하여 혈액 내에 존재하는 혈관내피 전구세포들을 얻어 배양하는 방법도 사용되고 있는데, Kaushal 등[9]은 이렇게 얻은 혈관내피 전구세포를 탈세포화된 혈관에 이식한 후 이를 생체 내에 이식하여 130일간 혈관의 개존성이 유지됨을 보고하였다. 그러나 혈관 내피 전구세포만을 이식하는 것은 혈관도관벽 내에서 혈관 평활근의 재생이 이루어지지

않을 가능성이 있다.

골수에서 유래한 세포들은 조직공학적 인공혈관 제작에 보다 효과적으로 사용될 수 있는데, 골수에서 유래한 세포들은 여러 가지의 간엽세포계열로 분화할 수 있는 가능성을 가지고 있다. 최근에는 골수세포에서 혈관 내피 세포뿐만 아니라[18] 혈관 평활근도 분화할 수 있음이 보고되고 있다[19]. 또한 골수세포는 필요한 경우에 언제든지 다시 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있다.

저자들은 Kaushal 등[9]이 기술한 방법대로 탈세포화된 혈관 지지체를 제작하였는데, 조직학적 검사 및 전자 현미경 검사를 통하여 세포들이 존재하지 않음을 확인하였고, 혈관의 구조를 지탱하는 세포 외 기질 성분만 남아 있는 것을 확인할 수 있었다. 지지체 내에 세포성분이 존재하지 않는 것은, 동종조직으로 만든 지지체가 나중에 동종의 다른 개체에 이식되었을 때 면역반응이 일어날 가능성이 적을 것이라는 점을 예측하도록 해준다. 실제로 8주까지 개통성을 유지하였던 자가 골수 세포를 이식한 혈관의 경우 면역반응을 관찰할 수 없었다. 비록 개체가 많지 않고 면역 반응에 대한 검사가 실험의 초점이 아니었기 때문에 이후에 이에 대한 확인이 다시 필요하겠지만, Kaushal 등[9]의 보고에서도 면역반응에 대한 염려는 없는 것으로 보고되었다.

탈세포화된 지지체는 다공성으로, 세포를 이식하였을 때 세포들이 잘 자라 들어갈 수 있는 환경을 갖고 있다. 그러나 이는 세포들을 얼마나 고르게 이식해 주었느냐에 따라 서로 영향을 받게 되는데, 저자들이 자가 세포를 이식한 후 1주일 뒤에 검사한 검사에서 세포층이 두껍게 형성된 부분과 그렇지 못한 부분이 존재함을 확인할 수 있었다.

저자들의 실험결과에서 8주까지 개통성을 유지한 2개의 인공 혈관에서는 조직학 검사와 면역조직검사 결과 혈관의 내막, 중막, 외막의 세 층이 거의 정상에 유사하게 형성된 것을 관찰할 수 있었고, 막힌 인공 혈관에서도 개통이 유지된 부분까지는 정상 혈관과 유사한 형태로 혈관이 재생되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이러한 혈관에서는 혈관 내막의 혈관 내피 세포가 잘 재생되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 혈전에 의하여 막힌 혈관에서는 혈관의 중막과 외막의 형태는 확인할 수 있었으나 혈관 내막의 구조와 혈관 내피 세포의 존재를 확인할 수 없었다. 따라서 혈관 재생 시 혈관의 세 층이 고르게 재생되는 것이 중요하지만, 혈관 내피세포가 잘 재생되는 것이 혈전에 의한 혈관 조기 폐쇄를 막는 중요한 요인이 되리라 생각한다.

결 론

자가 골수세포와 탈세포화된 혈관 지지체를 이용하여 조직공학적인 방법으로 재생한 인공혈관은 생체 실험에서 8주까지 개통성을 유지하였고, 구조적으로 조직학적 검사 결과 정상혈관과 거의 유사한 구조를 갖는 혈관의 형태로 재생된 것을 확인할 수 있었다. 그러나 저자들의 실험은 초기 실험으로 향후 계속되는 실험을 통하여 제작된 인공혈관의 형태 및 기능이 정상 혈관과 같은지에 대한 지속적인 확인이 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Sakai T, Li RK, Weisel RD, et al. *The fate of a tissue engineered cardiac graft in the ventricular outflow tract of the rat.* J Thorac Cardiovas Surg 2001;121:932-42.
2. Badyalak S, Liang A, Record R, Tullius R, Hodde J. *Endothelial cell adherence to small intestinal submucosa: an acellular bioscaffold.* Biomaterials 1999;20:2257-63.
3. Frechette E, Dion YM, Cardon A, Chakfe N, Doillon CJ. *Fat and bone marrow-impregnated small diameter PTFE grafts.* Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;18:308-14.
4. Chard RB, Johnson DC, Nunn GR, Cartmill TB. *Aorta-coronary bypass grafting with polytetrafluoroethylene conduits. Early and late outcome in eight patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;4:132-4.
5. Widmer M, Gupta PK, Lu G, et al. *Manufacture of porous biodegradable polymer conduits by an extrusion process for guided tissue regeneration.* Biomaterials 1998;19:1945-55.
6. Niklason LE, Gao J, Abbott WM, et al. *Functional arteries grown in vitro.* Science 1999;284:489-93.
7. Zund G, Hoerstrup SP, Schoeberlein A, et al. *Tissue engineering: A new approach in cardiovascular surgery; Seeding of human fibroblasts followed by human endothelial cells on resorbable mesh.* Eur J Cardiothorac Surg 1998;13:160-4.
8. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, et al. *Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD 34⁺ bone marrow cells.* Blood 2000; 95:581-5.
9. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, et al. *Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo.* Nature Med 2001;7:1035-104.
10. Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T, Preiss P, Zilla P. *Clinical autologous in vitro endothelialization of infringuinal ePTFE grafts in 100 patients: A 9-year experience.* Surgery 1999;126:847-55.
11. Laube HR, Duwe J, Rutsch W, Konertz W. *Clinical experience with autologous endothelial cell-seeded polytetrafluoroethylene coronary artery bypass grafts.* J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:134-41.
12. Tim DS, Stock U, Hrkach J, et al. *Tissue engineering of autologous aorta using a new biodegradable polymer.* Ann Thorac Surg 1999;68:2298-305.
13. American Heart Association. *2002 Heart and Stroke Statistical Update.* (American Heart Association, Dallas TX: 2001).
14. Tu JV, Pashos CL, Nayloret CD, et al. *Use of cardiac procedure and outcomes in elderly patients with myocardial infarction in the United States and Canada.* N Engl J Med 1997;336:1500-5.
15. Sayers RD, Raptis S, Berce M, Miller JH. *Long-term result of femorotibial bypass with vein or polytetrafluoroethylene.* Br J Surg 1998;85:934-8.
16. Veith FJ. *Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene graft in infrainguinal arterial reconstruction.* J Vasc Surg 1986;3:104-14.
17. Campbell JH, Efendy JL, Campbell GR. *Novel vascular graft grown within recipient's own peritoneal cavity.* Circ Res 1999;85:1173-8.
18. Shi Q, Rafii S, Wijelath ES, et al. *Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells.* Blood 1998;92:362-7.
19. Shimizu K. *Host bone-marrow cells are a source of donor intimal smooth muscle-like cells in murine aortic transplant arteriopathy.* Nature Med 2001;7:738-41.

=국문 초록=

배경: 관상동맥 질환과 말초혈관 질환의 증가에 따라 직경 6 mm 이하의 소구경 혈관의 필요성이 증가하고 있다. 저자들은 조직공학적 방법을 이용하여 소구경 인공혈관을 제작하여 생체 실험을 시행하였다. **대상 및 방법:** 동종 관막을 얻어 이를 탈세포화시킨 후 피실험동물의 골수를 채취하여 탈세포화시킨 혈관용 지지체(scaffold) 위에 이식하였다. 이와 같이 하여 제작된 인공 혈관을 잠건의 양측 경동맥에 이식한 후 혈관이 막히거나, 8주가 되었을 때 이를 제거하여 조직학적 검사를 시행하였다. **결과:** 자가 세포를 이식하지 않고 지지체만을 이식하였던 대조군 4마리 중 3마리의 혈관은 2주 이내에 모두 막힌 것을 확인하였고 나머지 한 마리의 혈관은 혈관류(aneurysm)가 발생하였다. 그러나 자가 세포를 이식한 실험군 4마리 중 2마리는 각각 4주와 6주까지 혈관의 개통성을 유지하였고, 나머지 2마리는 8주까지 혈관의 개통성을 유지하였다. 조직학적 검사 결과, 8주까지 개통성을 유지하였던 혈관은 정상의 혈관과 거의 유사한 조직학적 구조를 나타내었다. **결론:** 자가 세포와 탈세포화된 지지체를 이용하여 제작한 인공혈관은 조직학적 검사 결과 정상과 유사한 구조로 재생이 가능함을 보여주었다.

중심 단어 : 1. 인조혈관
2. 조직공학
3. 조직이식