

# 조직공학을 이용한 골조직 재생 및 재건 연구 동향

김석영  
 영남대학교 재료금속공학부  
 sykim@yu.ac.kr

## 1. 서 론

우리나라에서 노령화가 급속히 진행됨에 따라 근골격계(뼈 및 관절부분)의 기능 장애는 개인의 삶의 질을 심각하게 저하시킬 뿐만 아니라 개인 및 국가 경제에도 큰 손실을 초래하고 있다. 현재 국내에서 사용되고 있는 근골격계의 재생/재건/재활 관련 의료기기 대부분은 수입에 의존하고 있다. 고가의 수입제품의 사용은 심각한 경제적 손실 뿐 만 아니라 환자의 의료비 부담에 따른 양질의 의료혜택에도 지장을 주고 있다.

근골격계 관련의료산업의 세계시장 규모는 약 10조 원에 이르고, 매년 10%~20% 정도 증가하고 있다. 국내 시장 규모는 연간 약 1,000억 원에 이르고 있다고 보고되고 있으며, 거의 전량을 수입에 의존하고 있다. 미국

을 비롯한 선진국들은 지난 수십년 동안 과감한 투자를 한 결과 생명공학 분야의 기반 및 원천 기술의 확보로 세계시장에서 지속적인 우위를 유지하고 있으며, 최근에는 조직공학을 이용한 인간의 골조직을 재생하는 새로운 기술의 개발로 경쟁국들과 생명공학 분야의 기술 개발 격차를 더욱 넓이고 있는 실정이다. 지금까지 선진국에서 생체재료에 대한 체계적인 연구개발의 기반이 확립되었다고 하나, 면역학적, 생물학적, 기능적으로 완전한 골조직 대체물의 개발에 대해서는 한정된 범위 내에서만 성공적이며, 인체조직의 생산과 임상적용은 아직도 많은 연구개발이 요구되고 있다. 지난 10 여년간 국내에서도 많은 연구개발이 되어 왔으나, 지속적이고 체계적인 지원이 되지 못해 산업화까지 연결이 되지 못하고 있다.

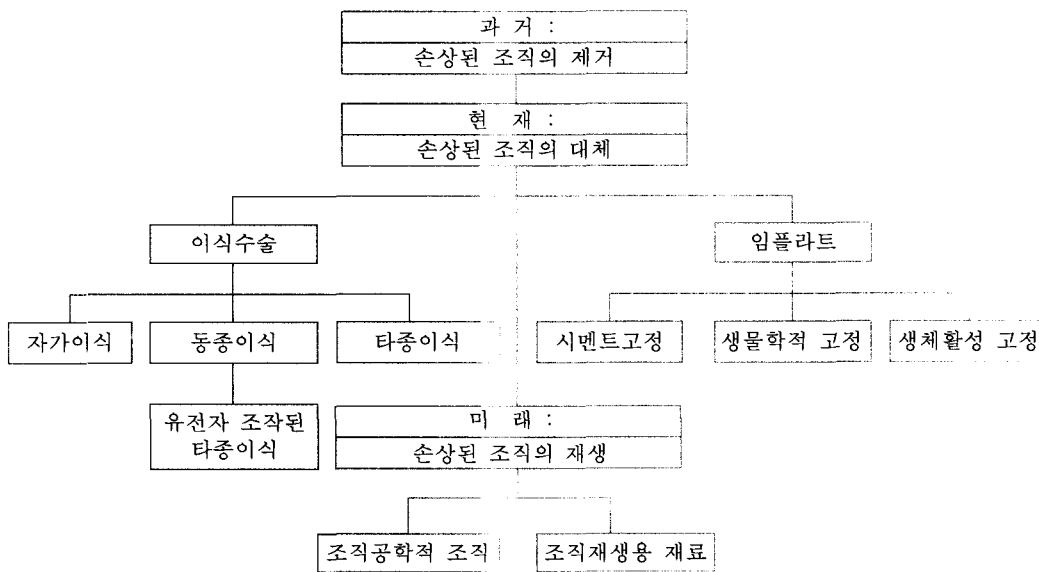


Fig. 1. 조직재건 방법의 과거와 현재 그리고 미래.<sup>1)</sup>

## 2. 본 론

인체의 골조직은 3개의 주요 성분, 즉 아파타이트 광물, 섬유질 콜라겐, 물로 이루어진 복합체이고, 인체의 여러 기관들을 유지하기 위해서 다양한 기능을 수행한다. 뼈는 주로 칼슘관 인의 저장고 역할을 하며 다른 중요한 이온들의 농도를 조절하는 기능을 갖고 있다. 또 골수에서 적혈 또는 백혈 세포를 지속적으로 생산한다. 이외에도 인체를 구조적으로 지지하고, 중요한 장기를 보호하며, 인체를 움직일 수 있게 하는 기능이 있다. 많은 경우 뼈가 부러졌을 때 는 흉터를 남기지 않고 스스로 치료 또는 회복능력을 갖고 있으나 때로는 형태나 기능을 회복하지 못하는 경우가 있다.

치과나 정형외과에서 선천적이거나 후천적(외상, 골종양 등)으로 발생한 골조직의 손실은 완벽하게 치료하기가 매우 어렵다. 과거에는 보통 손상된 인체의 조직을 제거(tissue removal)하였으나, 현재에는 손상된 골 조직 부위를 다른 생체재료로 대체(tissue replacement)하거나 임플란트를 사용해서 재생(tissue regeneration) 하는 방법이 주로 쓰이고 있다. 그러나 미래에는 손상된 조직을 체외나 체내에서 재생시키는 방법이 주로 사용될 것으로 예상되고 있다(Fig. 1)).

### (1) 골조직 이식 및 매식 방법

현재, 인체의 손상된 골 조직의 치료는 현재 이식(transplantation)이나 매식(implantation)에 의하여 대체되고 있다. 조직이나 장기 이식은 자가이식(autograft), 동종이식(homograft), 타종이식(heterograft, xenograft) 방법이 사용되고 있다. 그 중 자가이식 방법은 자가골내에 골형성에 중요한 요소를 다 포함하고 있기 때문에 가장 이상적인 방법으로 알려져 있으나, 이 방법을 사용했을 경우 다른 부위에 골 결손부를 남기고, 또 그 2차 결손부에 감염이나 고통 등을 겪어야 되고, 골 채취량에도 한계가 있다.<sup>2,3)</sup> 차선책으로 다른 사람 또는 사체의 골을 이식받는 경우를 고려할 수 있으나 공여자(donor)의 조직 또는 장기가 적합하기가 매우 드물고 있어도 매우 비싸다. 또 면역억제제가 필요하며, AIDS나 바이러스성 질병이 전염될 위험성이 있는 문제점들이 있다. 동물의 골 조직을 사

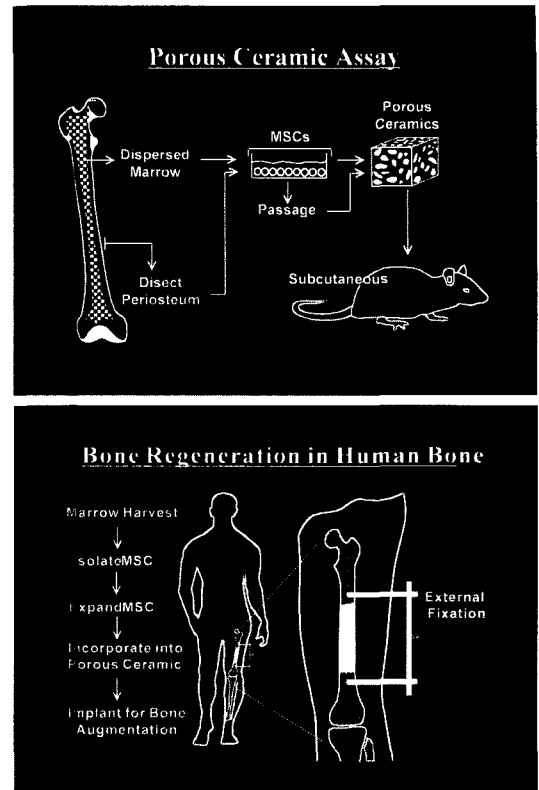


Fig. 2. 세라믹 다공체를 이용하여 손상된 골조직의 재생을 위한 조직공학적 방법.

용했을 경우, 골이 흡수되거나 면역학적으로 문제가 되고 있다.

손상된 인체조직의 다른 대체방법으로 인공 골 대체재료 또는 임플란트가 많이 사용되는데, 인체에 시멘트, 생물학적, 또는 생체활성 방법에 의하여 고정되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 임플란트들은 모두 생명력이 없는 물질로 인체의 조직과 매우 다르고, 인체 조직에 고정하는데 어려움이 있다. 또 생리학적 환경 변화에 스스로 적응하거나 치료할 수 있는 능력이 없다. 현재 대부분의 골대체재료는 생체친화성이 우수한 인산칼슘계 세라믹 재료가 많이 사용되고 있다.

현재 연구개발 중이고 가까운 미래에 많이 임상에 응용될 인체 조직의 재생 방법은 인체 조직의 대체 방법에서 발생 가능한 문제점을 해결할 수 있다. 즉, 조직공학(tissue engineering)적으로 제조된 조직을 사용하거나, 골 조직재생이 가능한 생체활성 재료의 이용하여 선천적 또는 후천적인 골조직의 결함을 효과적으로 치료할

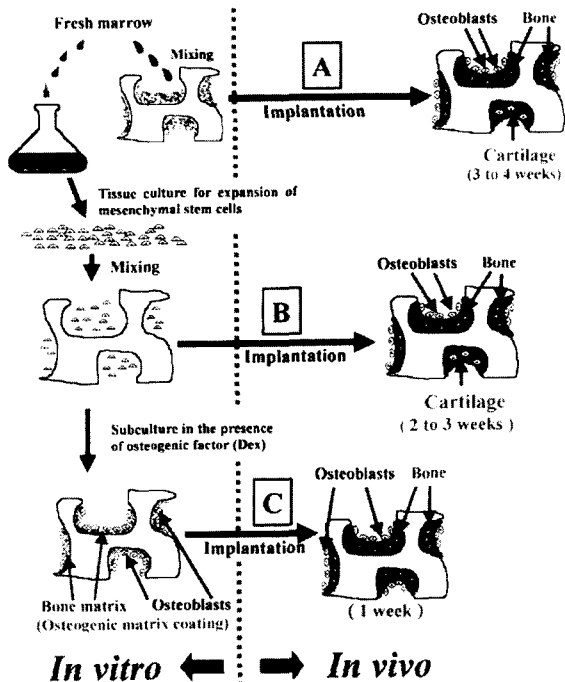


Fig. 3. 골조직 재생방법에 따른 골조직 형성기간 비교<sup>4)</sup>

수 있을 것으로 예상된다. 또, 선천적인 결함 조직이나 장기는 유전자 치료법을 이용하여 치료할 수 있는 시대가 곧 도래 할 것으로 기대하고 있다. 조직공학을 이용한 인체의 골조직 재생 방법은 골조직 재생 및 재건의 장기적인 최종 목표는 될 수 있으나, 현재 사용되고 있는 여러 가지 골조직 대체 방법도 기존 사용 중인 생체 재료의 성질이나 제조 공정을 향상시킨다면 효과적으로 손상된 골조직을 재건시킬 수 있을 것이다.

## (2) 조직공학적 골조직 재생

위에서 언급된 여러 가지 방법들은 골 조직을 재생하는데 여러 가지 제한 요소가 있어 골 재생에 효과적이면서 인체에 대하여 해를 끼치지 않는 새로운 전략이 필요로 하였다. 이 방법이 조직공학인데, 이 기법의 목적은 선천적 또는 후천적으로 손실된 골 조직을 대체 또는 회복시키기 위하여 본래의 골조직과 똑같은 골을 재생시키는 것이다. 즉 골 조직을 제조하기 위해서는 골세포가 잘 부착하여 증식하고 분열할 수 있는 다공성 지지체, 매트릭스, 또는 담체를 만들어 줄 필요가 있는데 그러한 재료를 지지체(scaffold)라 부른다. 여기서 골세포를 지

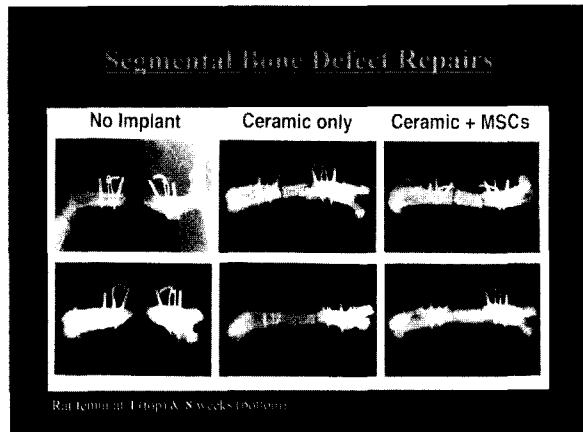


Fig. 4. 쥐 대퇴부의 골결손부에서 4, 8주 후 골조직 생성여부 비교<sup>5)</sup>

지체를 섞어 골조직이 생성될 수 있는 환경을 만들어 주면 골조직이 재생된다. 골세포와 지지체를 섞어 골조직을 배양할 때 골형성 인자들을 함께 넣어주면 골조직 생성이 훨씬 빨라지는 것으로 알려졌다. 지금까지 시도되고 있는 미래에 손상된 골조직의 재생을 위한 방법을 크게 두 가지로 아래와 같이 대별할 수 있다. 여기서 *in vitro* 배양은 체외 즉, 시험관에서 수행하는 것을 의미하고, *in vivo* 배양은 체내배양을 뜻함.

### (1) *in vitro* 세포배양법을 사용 안함

(A) 채취된 골세포와 지지체를 인체에 이식하여 *in vivo* 조직재생 시킴

### (2) *in vitro* 세포배양법을 사용

(B) 배양된 세포와 지지체를 인체에 이식하여 *in vivo* 조직재생 시킴

(C) *in vitro* 조직재생을 한 후 인체에 이식수술

Ohgushi 그룹에서는 위에서 언급한 A,B,C 세 가지 방법과 유사한 방법을 사용 골조직의 생성기간을 비교 연구하였다. 같은 양의 새로운 골조직이 생성 될 때까지 걸리는 기간은 골세포 증식을 하지 않고 인산칼슘계 세라믹 지지체와 섞어 이식한 경우는 가장 시간이 많이 걸렸으며 (약 3-4주), 배양되어 증식된 골세포와 지지체를 섞어 이식한 경우에는 2-3주 걸렸으며, 지지체 표면에 골형성 인자를 코팅한 후 이식한 경우에는 1주만에 새로운

골조직 형성이 관찰되었다. 또 다른 연구보고에서 쥐의 대퇴부에 일정 크기의 골 결손부를 만든 후 4주와 8주 후에 세 가지 실험을 비교하였다.<sup>5)</sup> 다공질 세라믹 지지체가 없는 경우에는 골전도를 해줄 지지체가 없어 골결손부가 그대로 존재하였고, 다공성 세라믹 지지체만 이식한 경우와 세라믹 지지체와 세포를 섞어 이식한 경우 모두 골결손부가 연결되었으나 후자가 훨씬 견고하게 연결되었다고 보고 되었다.

### (3) 골조직공학용 지지체의 조건

조직공학기법을 이용하여 조직을 생성할 때, 세포관련 기술(세포배양 기술, 보관기술, 이식기술)과 적절한 지지체의 제조기술이 중요한 인자이다. 본 논문에서는 세포관련 기술은 제외하고 지지체 제조에 관하여 논할 것이다. 즉, 조직공학적으로 골 조직을 생성할 때 동일한 골세포를 사용하여 일정한 환경에서 새로운 골 조직의 생성 속도는 지지체의 화학적 물리적 특성에 따라 변할 것이고, 또 골 조직 형성을 촉진할 수 있는 물질의 첨가에 따라서도 물론 달라질 것이다. 골 조직 생성용 지지체가 갖추어야 할 물리적, 생물학적, 그리고 화학적 요구조건을 나열하면 다음과 같다.

- (1) 생체친화성 - 인공 지지체에서 제일 중요한 조건이다. 또 아무리 우수한 생체친화성을 지닌 지지체라도 이식하기 전 고온이나 EO 가스 또는  $\gamma$ -선을 이용하여 멸균한다.
- (2) 기공크기 및 형상 - 세포의 부착이나 성장에 가장 중요한 요인으로 비표면적이 큰 것이 좋다. 기공의 크기는 세포의 종류에 따라 다르나 골세포는 200-400  $\mu\text{m}$ 의 크기가 좋은 것으로 보고되고 있으며, 3-차원으로 기공간 서로 연결된 개기공(open pore)을 지녀야 한다.
- (3) 생분해성 - 세포가 부착하고 증식, 분화 후 새로운 골 조직이 생성됨에 따라 지지체는 서서히 표면과 내부로부터 사라져야 한다. 즉 지지체의 생분해 속도의 조절이 매우 중요한데 보통 6개월 이내에서 생분해되어야 한다.
- (4) 기계적 강도 - 특히 경조직을 생성할 때 지지체의

기계적 강도가 충분하여 그 형상을 유지해야 한다.

- (5) 서방시스템 - 간혹, 항생제나 골형성인자 등을 함유시켰을 때 골 조직 생성을 향상시키기 위하여 조절된 속도로 서서히 방출되는 것이 필요하다.

### (4) 생분해성 인산칼슘계 지지체 제조

지지체의 디자인 요소는 우선 재료의 선택에서부터 시작 되어야 한다. 즉 사용되는 재료는 무엇보다 생체 친화성이 우수해야 하고, 생분해 특성을 지닌 생체재료이어야 한다. 이러한 재료의 선택 조건에 적합한 고분자 재료(PLA, PGA, PLGA 등)는 많이 있으며 다양한 재료가 현재 사용되고 있으나 세라믹 재료는 고분자 재료만큼 다양하지 못하다. 여러 가지 세라믹 재료 중 인체에 대한 생체친화성이 가장 우수하며 생분해 특성을 지닌 재료가 인산칼슘계 세라믹이다. 인산칼슘계 세라믹은 Ca/P 비에 따라 다양한 세라믹 광물을 합성할 수 있으며, 그 비에 따라 생분해 특성을 조절할 수 있다. 또, 뼈와 아주 유사한 화학적 성분을 지니기 때문에 인체 내에서 분해되어도 분해된 Ca과 P이온들에 의하여 인체에 미치는 영향이 무해하다.

조직공학용 세라믹 지지체를 제조하기 위하여 인산칼슘계 생분해성 세라믹을 다공체로 제작하였으며, 그 효능성을 조사하였다. 인산칼슘계 세라믹스는 기계적인 특성이 다른 재료보다 열악하나 화학성분이 인체의 뼈나 치아와 유사하기 때문에 생체친화성이 어떠한 재료보다

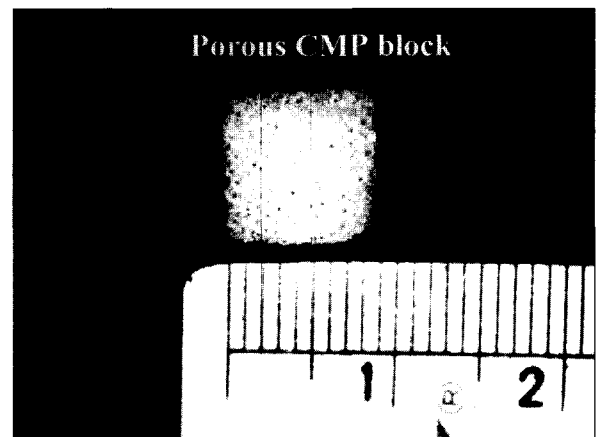


Fig. 5. 골조직 생성을 위해 제조된 다공성 CMP 세라믹 지지체 (Ca/P = 0,5).

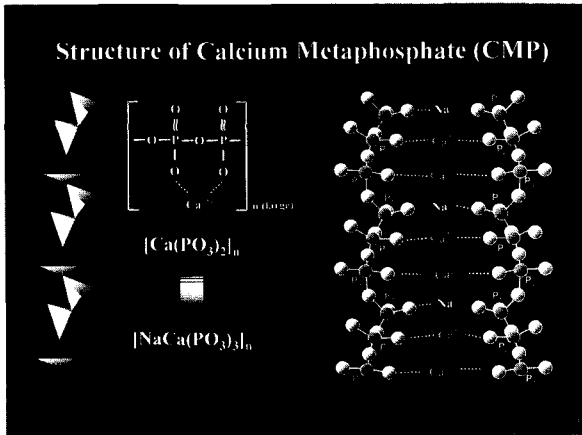


Fig. 6. CMP 세라믹의 결정구조

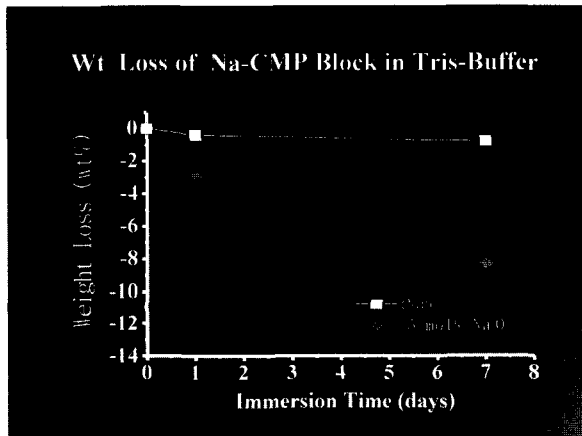


Fig. 7. 다공성 CMP 세라믹 지지체의 Buffer 용액에서 생분해 속도 (무게감량).

우수한 것으로 알려져 있다. 이러한 인산칼슘계 세라믹의 장단점을 고려하여 큰 하중을 받지 않으면서 생체친화성이 우수한 특징을 최대한 활용할 수 있는 곳에 응용하면 좋은 효과를 나타낼 것으로 기대된다. 인산칼슘계 세라믹스의 종류는 Ca/P비에 따라 다양하게 제조될 수 있기 때문에 매우 다양하다. 이 인산칼슘계 세라믹스의 기계적, 생물학적, 그리고 화학적 성질은 그들의 Ca/P 비, 결정화도, 그리고 기공률에 의해 좌우 된다.<sup>6,7)</sup> 현재 인산칼슘계 다공체 세라믹으로는 산호로부터 제조된 HA(Ca/P = 1.67) 다공체 (coralline HA, Interpore 200<sup>®</sup>)가 해면골과 구조가 유사하기 때문에 골 대체재료로 임상에 널리 사용되고 있다. 다른 인산칼슘계 재료로는 tricalcium phosphate (TCP, Ca/P = 1.5)가 생분해성 특성 때문에

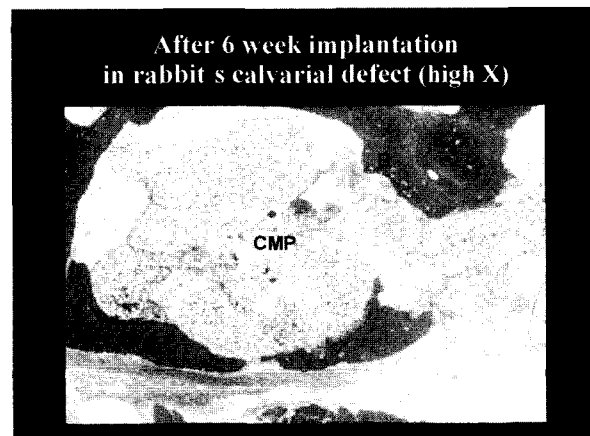
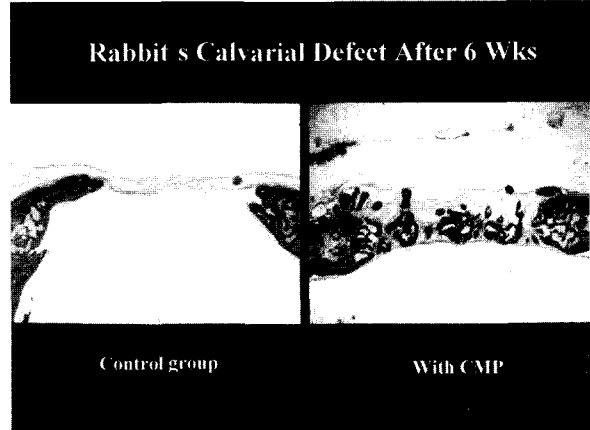


Fig. 8. 이식 4, 6주 후 토끼의 두개골 결손부의 골생성 비교에서 CMP 다공체를 이식한 경우에는 두개골의 결손부가 원상태로 회복된 것을 보여주고 있으며, 아래의 고배율 그림에서 신생골과 결합도 잘 이루어 짐을 나타내고 있다.

다양하게 사용되고 있으나, 생분해 속도를 조절하기가 용이하지 않다. 또 다른 생분해성 재료인 calcium metaphosphate (CMP, Ca/P = 0.5)로 지지체를 제작하여 조직공학에 이용하는 연구가 진행되고 있다(Fig. 5).

다공성 CMP 지지체를 스펀지법을 사용하여 다양한 기공의 크기를 갖는 다공체를 제조하였다. 기공의 크기와 기공률의 조절, 그리고 생분해 속도의 조절도 다른 재료보다 훨씬 용이하였다. 제조된 다공체의 기공 크기는 200-1000  $\mu\text{m}$  이었으며, 생분해속도는 첨가물의 양으로 조절하였다. Figs. 6과 7에 CMP의 결정구조와 생분해 속도를 각각 나타내었다. 제조된 다공체를 토끼 두개골 결손부에 이식한 후 4주와 6주 후 CMP 다공체를 이식한 경우와 이식하지 않은 경우를 비교하였다.<sup>8)</sup>

### 3. 결 론

골조직 제조에 적합한 기공 크기와 기공률, 그리고 생분해 속도를 갖는 다공성 CMP 지지체를 제조하였다. 지지체의 기공 크기와 기공률의 조절, 그리고 생분해 속도의 조절도 다른 재료보다 훨씬 용이하였다. 다공성 지지체를 토끼 두개골 결손부에 이식한 후 4주와 6주 후 CMP 다공체를 이식한 경우는 골결손부가 채워졌음을 볼 수 있었으며, 이식하지 않은 경우에는 결손부가 그대로 남아 있었다.

### 참고문헌

1. H.R. Piehler, "The Future of Medicine: Biomaterials", *MRS Bull.*, **8**, 67-70 (2000).
2. M.J. Yaszemski, R.G. Payne, W.C. Hayes, R. Langer, and A.G. Mikos, "The Evolution of Bone Transplantation: Molecular, Cellular, and Tissue Strategies to Engineer Human Bone," *Biomaterials*, **17** 175 (1996).
3. E.M. Younger and M.W. Chapman, "Morbidity at Bone Graft Donor Sites," *J. Orthop. Trauma*, **3** 192 (1989).
4. T. Yoshigawa, H. Ohgushi, T. Uemura, Y. Ueda and H. Nekajima, "Bone Regeneration with Cultured Human Bone Grafts", *Key Eng.* **192-195** 475-478 (2001)
5. S. Kadiyala, N. Jaiswal, and S.P. Bruder, "Culture-

Expanded, Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Can Regenerate a Critical-Sized Segmental Bone Defect," *Tissue Eng.*, **3** [2] 183 (1997).

6. C. Lavernia and J.M. Schoenung, "Calcium Phosphate Ceramics as Bone Substitutes," *Bull. Am. Ceram. Soc.*, **70** [1] 95-100 (1991).
7. D. Muster, "Biomaterials for Hard "Tissue Repair and Reconstruction," in *Biomaterials Degradation*, Ed. M. A. Barbosa, Elsevier Science Pub. (1991).
8. Y.M. Lee, Y.J. Seol, S. Kim, et al, "Tissue-Engineered Growth of Bone by Marrow Cell Transplantation Using Porous Calcium Metaphosphate Matrices", *JBMR* **54** [2] 216-23 (2001).



김석영

- 1980년 인하대학교 요업공학과 공학사
- 1982년 서울대학교 요업공학과 공학석사
- 1985년 미 Alfred Univ. 요업공학 석사
- 1990년 미 Vermont 주립대 재료공학 박사
- 1991년 미 Vermont 주립대병원 Post-Doc
- 1994년 캐나다 Toronto대 생체재료연구소
- 1994년 영남대학교 재료금속공학부 교수  
~ 현재