



THEME 01

약물전달과 생체 조직공학용 바이오 재료의 소개 및 연구 동향

양 다 슝 | 연세대학교 기계공학과 통합과정 | e-mail : somsomi0125@naver.com
 김 현 령 | 연세대학교 기계공학과 석사과정 | e-mail : hryungk@hanmail.net
 류 원 형 | 연세대학교 기계공학과 조교수 | e-mail : whryu@yonsei.ac.kr

이 글에서는 약물전달 및 생체조직공학 등 체내 주입 혹은 이식용으로 개발되는 치료용 디바이스 혹은 구조물의 연구 개발 전반에 널리 사용되는 천연 및 인공 바이오 재료를 소개하고 그 연구 동향에 대해 소개하고자 한다.

최근 마이크로 나노 제조 기술을 이용한 다양한 바이오 메디컬 디바이스의 개발이 이루어지고 있다. 특히, 마이크로 나노 제조 기술을 이용하여 체내에 주입하거나 이식이 가능한 치료용 구조물의 제작을 위한 약물전달 및 생체 조직공학 연구에서 많은 발전이 이루어졌다(그림 1). 이와 같은 응용에서는 제작된 구조

물이 체내에 일정 기간 동안 존재해야 하기 때문에 랩 온어칩과 같은 진단장치에 사용되는 재료보다 생체적 합성이 뛰어나며 이식 후 그 기능이 완료된 이후에도 체외로 안전하게 배출되거나 체내에서 안정적으로 존재해야 하는 보다 어려운 조건을 만족하는 재료만을 사용할 수 있다. 연구 개발과정에서 디바이스의 작동

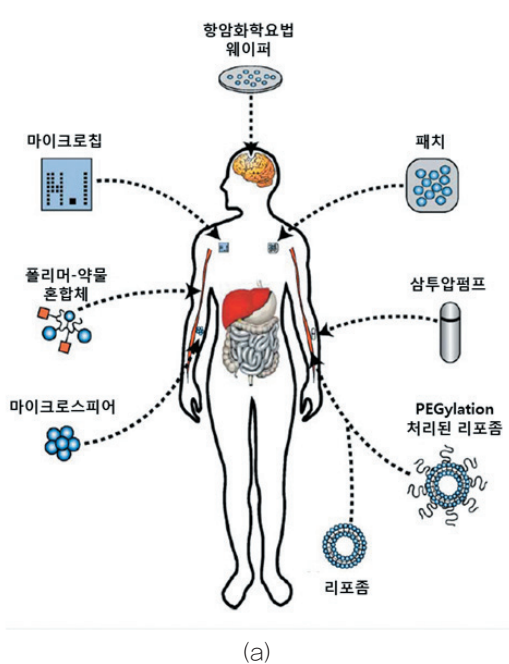


그림 1 (a) 바이오 재료를 이용한 다양한 약물전달장치(MA Moses et al, Cancer Cell, 2003 (4) 337) (b) 바이오 재료를 이용한 생체조직공학용 디바이스의 예(J Kohn, Nat Mater, 2004 (3) 745)

성 평가는 물론 사용된 재료에 대한 이러한 장단기의 생체적합성에 대한 검증이 반드시 필요하며 추후 제품 개발 시에는 더욱 까다로운 검증과정을 거치게 된다.

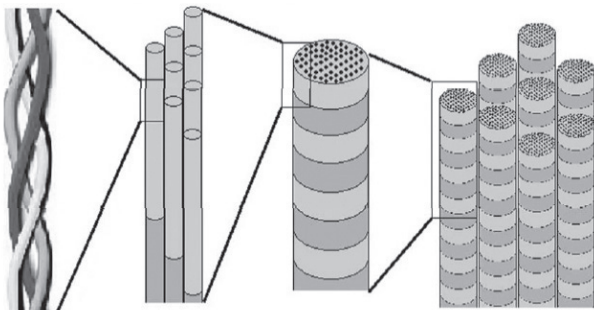
약물전달 및 생체 조직공학에 주로 이용되는 바이오 재료는 크게 천연재료와 인공재료로 나누어진다. 현재 실제 임상 및 연구에 가장 많이 사용되는 천연재료로는 콜라겐(collagen)과 실크 피브로인(silk

fibroin)이 있으며 인공재료로는 PLA와 PGA 기반의 생분해성 고분자(biodegradable polymers)가 약물전달 디바이스나 생체조직용 스카폴드로 다양하게 사용되고 있다. 또한, 인산칼슘계의 무기질 재료인 수산화인회석(hydroxyapatite)도 골재생재료로 많은 연구가 이루어졌으며 현재 다양한 제품들이 개발되어 임상에 사용되고 있다. 이 글에서는 이 재료들의 기본 개념과 재료를 이용한 약물전달 및 생체조직공학에서의 연구 동향에 대해서 소개하고자 한다.

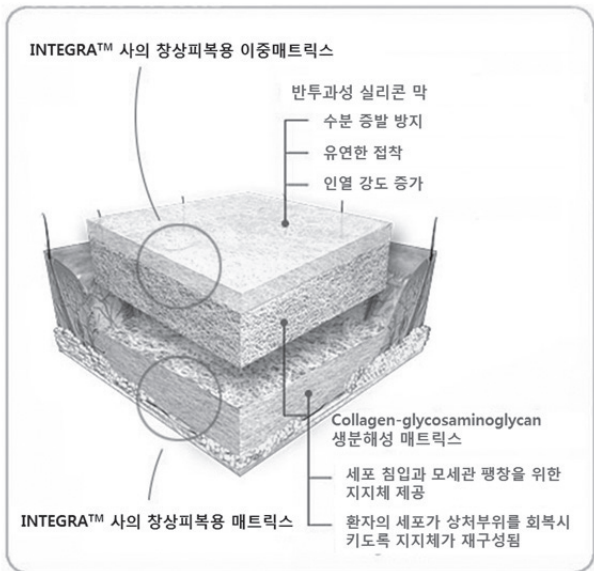
콜라겐

콜라겐은 체내에 가장 흔하게 존재하는 단백질로서 피부나 인대, 힘줄 등 결합 조직을 구성하는 주요 단백질이다. 콜라겐은 천연 단백질이기에 구하기 쉽고 독성이나 염증을 유발할 확률이 적으며 생체 내부에 존재하는 효소에 의해 쉽게 분해된 후 대사되기 때문에 생체적합성과 생체친화성이 우수하다. 이러한 장점 때문에 콜라겐은 인공 피부나 치과 기자재 등의 치료재부터 식품이나 화장품까지 다양한 분야에서 폭 넓게 쓰이고 있으며, 최근 수십 년 간 조직공학 분야에서 생체재료로 큰 주목을 받아왔다. 하지만 콜라겐은 단백질이기 때문에 구조가 복잡하며 열에 약해 체내 삽입을 위한 고온고압 살균 시 쉽게 변성된다는 단점이 존재한다.

콜라겐은 체내에서 결합 조직의 세포외 기질(ECM: Extracellular Matrix)을 구성하는 역할을 한다. 세포외 기질은 조직의 내부나 세포의 외부 공간을 채우고 있는 생체고분자의 집합체로서, 세포 외부의 골격을 유지시키며 세포 지지체의 역할을 한다. 콜라겐은 세 개의 α 나선으로 이루어져 있으며, 각각의 α 나선은 천개가 넘는 -Gly-X-Y- 서열의 아미노산으로 구성되어 있다(그림 2a). 현재까지 I, II, III, V, XI I 등 29종류의 콜라겐이 알려져 있는데 이는 α 나선의 종류에 따라 달



(a)



(b)

그림 2 (a) 콜라겐의 구조. α -나선은 삼중나선 구조를 가지고 있으며, 이 체인이 모여 콜라겐 원섬유를 이루며, 콜라겐 원섬유(직경 10~300nm)가 콜라겐 섬유(직경 0.5~3 μ m)를 구성함. Remi et al, Materials(2010), 3, 1863 (b) Integra 사의 콜라겐을 이용한 상처도포제(<http://www.ilstraining.com>)



라진다. 가장 흔한 I형은 뼈, 피부, 힘줄, 인대 등 골 조직에 존재하며, II형은 연골에 주로 존재한다. 콜라겐은 살아있는 거의 모든 동물에게서 채취 가능하다. 현재까진 주로 소의 피부나 힘줄, 돼지의 피부 등에서 채취해왔지만 최근 광우병이나 구제역 등 이종 감염의 위험이 대두되면서 감염 위험이 없는 해파리 등의 어류에서의 콜라겐 채취가 연구되고 있다. 2004년에는 Fibrogen[®] 이란 회사에서 동물이 아닌 사람 콜라겐을 합성하는 데 성공했다. 합성 콜라겐은 다른 이종 동물에서 얻은 콜라겐보다 면역 반응이 일어날 위험이 적고 사람의 콜라겐과 구조가 동일해 세포 지지체의 재료로 많이 쓰인다.

콜라겐은 수십 년 간 창상피복제나 배양피부 등 재생의학용 피부에 주로 쓰여왔다. Integra[®](그림 2b), Alloderm[™], Amniograph[™], Oasis[™]과 같은 제품들이 이미 상용화되어 있으며 최근에는 성체줄기세포의 한 종류인 중간엽줄기세포를 콜라겐을 기반으로 한 생체재료에 이식하여 상처 치료에 이용하거나 각막 손상을 치료하기 위해 콜라겐 기반의 생체재료를 사용하여 각막 주변부 상피 양 줄기세포를 각막에 전달시켜 치료를 하는 연구도 보고되었다.

생분해성 고분자

생분해성 고분자 생체재료에는 대표적으로 PGA (Polyglycolic Acid), PLA(Polylactic Acid)와 이 둘을 혼합한 PLGA(Poly(Lactic-co-Glycolic Acid))가 미국 식품의약청(FDA)의 승인을 받아 사용되고 있다. 이들은 체내에서 가수분해반응에 의해 젖산과 글리코젠으로 분해된 후 생체 내 대사작용을 통해 물과 이산화탄소라는 최종 형태로 몸 밖으로 배출되기 때문에 독성이 매우 낮다. PGA는 생분해에 소요되는 시간이 2~3달에 불과한 반면 PLA가 분해되는 데는 약 2년 이상의 시간이 소요되는데, 이는 PLA가 소수성인 메탈기

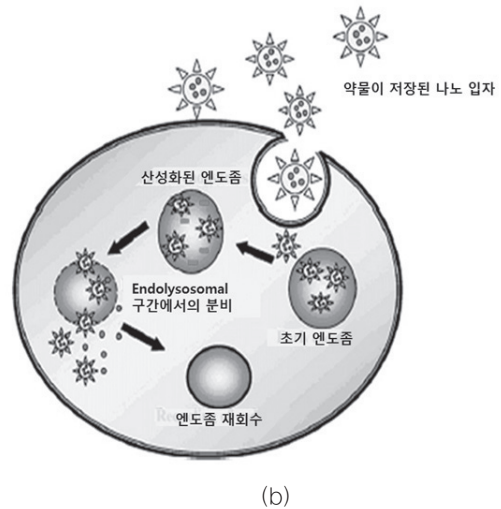
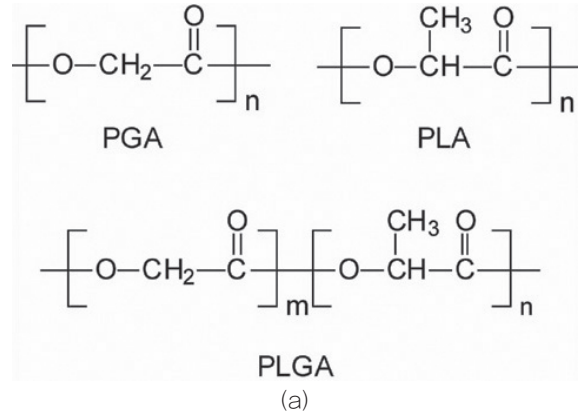


그림 3 (a) PGA, PLA, PLGA의 분자 구조(www.drugdeliverytech.com), (b) 생분해성 고분자 나노 입자를 이용한 약물 전달 개념(F.Danhier et al., Journal of Controlled Release(2012), 161)

(-CH₃)를 가지고 있어(그림 3a) 물의 침투가 어려워 가수분해 반응이 잘 일어나지 않기 때문이다. PLGA의 경우에는 PLA와 PGA의 혼합 비율에 따라서 생분해 속도를 다양하게 조절할 수 있다. 이러한 생분해성 고분자로 지지체를 제작한 후 조직재생이 필요한 부위에 이식하면 세포가 증식해 조직이 재생되며, 이후 지지체는 체내에서 분해된다. 제거를 위한 이차수술이 필요없기 때문에 조직공학에서 인대와 뼈 고정용도로 많이 쓰이며, 수술 부위의 봉합사(suture) 등 다양한

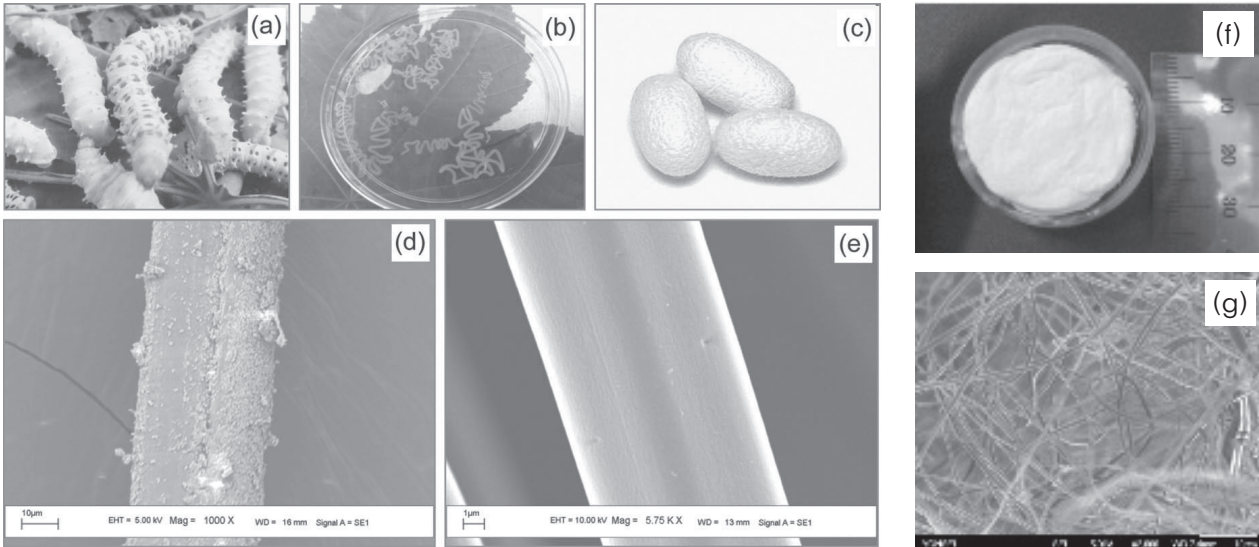


그림 4 (a) 누에 애벌레 (b) 절개된 실크 샴 (c) 누에고치 (d) 자연 그대로의 누에고치 섬유 (e) 세리신을 제거한 실크 피브로인 섬유(Source: Silk fibroin in Tissue engineering) (f) 전기방사된 실크 피브로인으로 구성된 스펙트럼 (g) 전자현미경 이미지(Source: 연세대학교 류원형 교수 연구실)

분야에서 활용되고 있다.

최근에는 생분해성 고분자로 만든 나노입자를 이용한 약물 전달 방법도 활발히 연구되고 있다(그림 3b). 나노입자를 이용하면 친수성 약물뿐만 아니라 소수성 약물도 전달할 수 있으며 약물을 특정 세포나 기관에만 전달되게 하거나 일정 농도를 유지시키는 등 다양한 형태의 전달이 가능하기 때문이다. 나노입자를 사용한 약물 전달에서의 문제점은 인체가 나노입자를 외부에서 침입한 물질로 인식하고 혈류에서 제거시켜 간이나 비장으로 보내게 되며, 나노입자는 대식세포의 식균 작용에 의해 약물을 제대로 전달하지 못한 채 분해되게 된다. 이와 같은 문제점을 해결하기 위해 표면 개질을 통하여 나노입자가 면역 시스템에 인식되지 않도록 하는 여러 연구가 수행되었다. 가장 많이 사용되는 물질은 친수성이며 비이온성인 PEG (Polyethylene Glycol)로서, 소수성인 나노입자의 표면에 PEG를 코팅하여 표면을 친수성으로 바꿔 면역 시스템에 인식되지 않게 만들어 혈류 순환 시간을 수십배 이상 증가했다는 연구 결과가 있다.

생분해성 고분자 생체재료 역시 다양한 한계점에 봉착해있다. 천연 바이오 재료에 비해서는 생체 적합성이 떨어진다는 점, 체내 삽입용 지지체로 사용될 때 생체고분자의 분해속도와 조직의 재생속도가 다를 경우 조직이 제대로 재생되지 않을 수 있으며, 분해물이 산성을 띤다는 것이다. 약물 저장량이 적다는 것 역시 약물 전달에서의 문제점으로 지적되었으며 이러한 문제점을 해결하기 위한 다양한 연구가 진행 중이다.

실크 피브로인

실크는 직물산업에 수 세기 전부터 잘 알려져 있었고, 의사들에게는 봉합실로서 수 십 년 동안 쓰여 왔다. 실크는 천연 고분자 단백질 중합체로, 실크합성에 특화된 샴의 상피세포에서 합성되어 루멘(lumen)으로 분비되고 최종적으로 누에나방 유충이 고치를 짓기 위한 섬유로 뽑아져 나온다. 이 섬유는 두 가지 단백질로 이루어져 있다. 하나는 중심 단백질인 피브로인(fibroin)이고, 이는 풀처럼 끈끈한 코팅으로 피복처



럼 감겨있는데 이 코팅이 나머지 하나의 단백질인 세리신(sericin)이다(그림 4a-e). 실크 피브로인(silk fibroin) 함유는 약 10~25 μm의 두께를 가진 천연 양쪽친매성(amphiphilic) 블록 혼성 중합체(block copolymer)로서, 친유성기(정렬됨, 잘 보존됨)와 친수성기(덜 정렬됨, 상대적으로 더 복잡함) 두 가지 블록이 서로 결합하여 탄성(elasticity)과 인성(toughness)이 생기게 한다. 실크 피브로인은 생체적합성이 뛰어나고 분해 속도가 몇 시간에서 몇 년까지 통제 가능하며 다른 형태로 제조될 때의 뛰어난 기계적 특성을 보이기 때문에 지난 몇 년간 바이오 메디컬 응용분야에서 점점 많은 연구가 이루어지고 있다.

지금까지 실크 피브로인은 필름, 섬유, 그물(net), 그물망(mesh), 막(membrane), 실(yarn), 스펀지(sponge), 히드로겔(hydrogel) 등 다양한 제형으로 제조되었고(그림 4f-g) 뼈, 인대, 연골, 힘줄과 같은 다양한 조직의 재생/공학 기술에 대한 연구가 이루어졌다. 조직공학 응용분야에서 실크 피브로인을 지지체로 사용한 논문수와 인용 횟수는 기하급수적으로 증가하고 있고, 이는 바이오 메디컬 재료로서 실크 피브로인의 지속적인 중요성과 가능성을 보여준다.

수산화인회석

수산화인회석(Hydroxyapatite: HAp)은 인간 뼈의 무기물 성분 중 65%를 차지하며 결정구조를 가진다(그림 5a). 20세기 초에 이 결정구조의 합성을 이루어낸 이래로 세라믹 물질로 금속을 코팅하는 기술이 발전하면서 전 세계적으로 HAp에 대한 광범위한 연구가 이루어졌고, 특히 HAp를 이용한 임플란트 코팅에 대한 연구가 주로 이루어졌다. HAp는 생활성(bioactive)을 가진 인산칼슘계 세라믹 물질로, 이 표면을 따라 뼈 성장을 촉진하는 중요한 능력을 가지고 있을 뿐만 아니라 뛰어난 생체적합성(biocompatibility)과 골전도성(osteoconductivity)이 있기 때문에 인간의 뼈를 모방한 골대체물질로 쓰이기에 적합하다. 덕분에 정형외과나 치과 분야에서 골치료와 재생을 위한 수술에 활용할 수 있는 매력적인 생체물질로 자리매김했다(그림 5b). 그러나 대부분 생활성(bioactivity) 물질이 그렇듯이 HAp 또한 영률(Young's modulus)은 높지만 취성이 있기 때문에 기계적 인성이 골대체물질로 하중을 견디기에 충분하지 않다. 게다가 이식된 장소에서 벗어나 다른 곳으로 이동하는 경향(migration) 때문에 가벼운 하중을 견디는 임

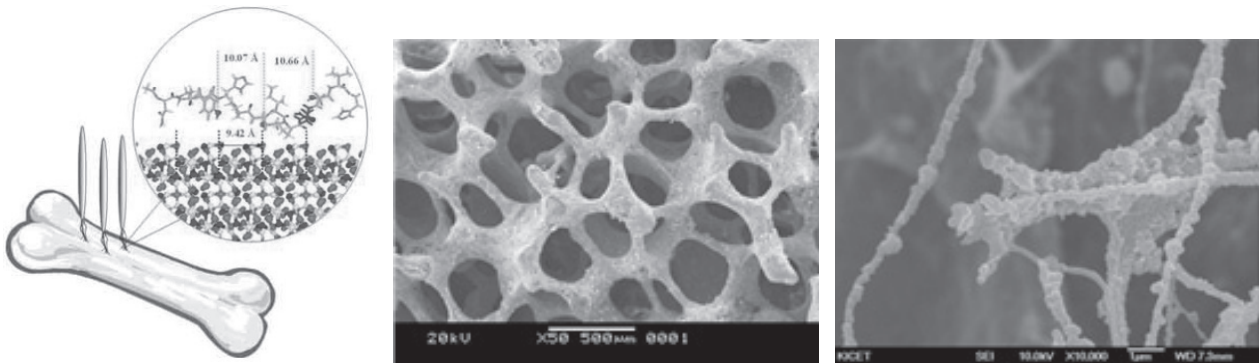


그림 5 (a) 골조직 내의 수산화인회석의 화학구조(www.lbl.gov/tt/techs/lbni2080.html) (b) 바이오알파(주)의 본그로스-HA 다공성구조(www.bioalpha.co.kr) (c) 미국 존슨앤드존슨 사의 수산화인회석이 코팅된 콜라겐 스키폴드인 Healos의 전자현미경 사진(www.depuy.com)

플란트(implant)로만 사용이 제한되었다.

이러한 취약점을 보완하기 위해서 다른 생체적합한 고분자나 단백질과 HAp를 결합하는 연구가 최근 몇 년 간 큰 관심을 불러 모았다(그림 5c). 이렇게 만들어진 HAp 복합체는 유기물 성분이 기계적 인성을 크게 향상시키고 HAp가 다른 기관으로 이동하는 경향을 효과적으로 차단한다. 이는 실제 인골의 구성을 모방한 것으로, 인골 내에 있는 HAp 결정은 강성이 좋아서 적절한 압축강도를 전하는 역할을 하고 나머지 성분인 콜라겐 섬유는 에너지를 효과적으로 분산시켜 우수한 탄성을 가지게 함으로써 HAp가 단독으로 가지는 취성을 개선시키는 구조를 본 딴 것이다.

앞에서 소개된 바이오 재료들은 현재까지 임상이나 연구에서 가장 많이 사용되고 그 생체 적합성 및 유효

성이 어느 정도 검증이 되어 왔다. 최근 연구동향은 이와 같은 재료를 사용하여 마이크로 나노 스케일의 구조를 제작하여 생체조직의 구조를 보다 유사하게 모방하거나 마이크로 나노 구조를 이용하여 세포의 성장 및 분화를 조절하는 방향으로 많은 발전이 이루어지고 있다. 또한, 이와 같은 생체 재료를 이용하여 보다 효과적으로 약물 전달 조절을 할 수 있는 다양한 형태의 약물전달 시스템 관련 많은 연구 개발이 이루어지고 있다. 더 나아가 이 바이오 재료들은 인체 내에 이식이 가능한 여러 가지 전자 부품들의 기반재료로 사용하는 바이오 일렉트로닉스의 연구 또한 최근 많은 관심을 받고 있고 관련 연구가 활발히 이루어지고 있어 앞으로도 지속적인 연구 발전이 있을 것으로 기대된다.



기계용어해설

크로스형 가스터빈(Cross-compound Gas Turbine)

고압 압축기를 저압 터빈에서, 저압 압축기를 고압 터빈에서 구동시켜 가스 터빈의 성능을 높이는 형식의 일종.

순차이송변속장치(順次移送變速裝置: Run-through Change Gear)

원동축이 일정한 회전수로 돌고 있을 때, 변속 레버를 한쪽 방향으로 이송하여 중동축 회전수가 차례로 증가하도록 되어 있는 변속장치.

낙하시험(落下試驗: Drop Test)

일정 높이에서 아직 굳지 않은 콘크리트를 낙하시켜, 그 퍼지는 정도에 따라 콘크리트의 시공연도를 판정하는 시험.

산소창(酸素槍: Oxygen Lance)

강재 절단부의 일부를 가늘고 긴 강관으로 연소반응 온도까지 가열한 후, 이 부분에 강관 내부에 차 있는 산소만을 분출하여 강재의 산화열로 절단하는 방법.

버니어 엔진(Vernier Engine)

장거리 탄도 미사일의 최종단계 추진 로켓이 다 타고 난 후 속도를 조정함과 동시에 진로 오차를 정확히 수정하기 위한 보조 로켓엔진.

슬랫 엘리베이터(Vertial Articulated Platform Conveyor)

4줄의 체인에 연결한 슬랫을 랫을 운반할 때는 수평으로, 귀환할 때는 수직으로 하여 회송하는 엘리베이터 컨베이어.

수직형(직립형) 보일러(Vertical Boile)

둥근 보일러를 수직으로 세운 것과 같은 모양이며, 일시적인 동력 보일러 또는 공사용 이동 보일러로 쓰기에 적합한 보일러.

압입경도시험(Indentation Hardness Test)

압입자를 시료의 시험면에 압입하여 자국을 내어, 그 자국으로 경도를 알아내는 시험.