

3D 프린팅 기술의 조직공학 및 재생의학 분야 응용

이준희* · 박수아* · 김완두**†

* 한국기계연구원 나노자연모사연구실

3D Printing Technology and Its Application on Tissue Engineering and Regenerative Medicine

Junhee Lee*, Sua Park* and Wan Doo Kim**†

* Dept. of Nature-Inspired Nano Convergence Systems, Korea Institute of Machinery & Materials

Key Words: 3D Printing(3차원 프린팅), Scaffold(스캐폴드), Bio-Printing System(바이오프린팅 장비), Cell Printing(세포 프린팅), Tissue Engineering(조직공학), Regenerative Medicine(재생의학)

초록: 본 논문에서는 최근 미래 신산업 혁명을 주도할 유망기술로 각광 받고 있는 3D 프린팅 기술과 이를 이용한 조직공학 및 재생의학 분야의 응용 기술을 살펴보았다. 한국기계연구원에서는 3D 프린팅 기술을 바탕으로 독자적인 3D 바이오프린팅 장비를 설계 및 제작하였으며, 개발된 3D 바이오프린팅 장비를 이용하여 다양한 분야에 적용이 가능한 3D 형상의 조직공학용 스캐폴드를 제작하였다. 또한 세포와 생체재료를 3D로 직접 프린팅 할 수 있는 세포 프린팅 기술을 개발하였으며, 이는 인공장기 개발 분야의 원천 기술로 조직공학 및 재생의학 분야에 3D 프린팅 기술이 활용될 수 있는 기반을 확립하였다.

Abstract: In this paper, we introduced various 3D printing technology and its application on tissue engineering and regenerative medicine. Using the 3D printing technology, Korea Institute of Machinery and Materials (KIMM) has developed 3D bio-printing system. Various 3D tissue engineered scaffolds have been fabricated by the 3D bio-printing system. Cell printing system has been also developed and it is the fundamental technology for organ regeneration in tissue engineering and regenerative medicine.

1. 서론

3D 프린팅 기술은 최근 미래 신산업 혁명을 주도할 유망기술로 각광받고 있다. 2013년 세계경제포럼에서 선정한 2013년 미래 10대 유망기술에 3D 프린팅 기술이 포함되어 있으며, 세계 미래학회에서 발표한 2013~2025 미래예측에서도 이 기술이 생산 혁명을 유발할 것으로 예측하였다.⁽¹⁾ 또한 주요 선진국에서도 국가 미래 신성장 동력 산업으로 성장할 것으로 예견하고 국가 차원에서 적극적으로 지원과 육성 에 앞장서고 있다. 3D 프린팅 기술은 3차원의 설계도에 따라 인쇄하듯 한 층씩 소재를 쌓아 올려 원하는 3차원 형태의 제품을 만드는 기술로서, 개인 맞춤형 제조 생산이 가능하며 나노·의학 및 우주항공 분야에서도 기술 혁신을 가속화 시킬 것으로 전망되고 있다.^(2,3)

3D 프린팅 기술은 쾌속조형(rapid prototype) 기술로서 오래 전부터 잘 알려져 왔지만 최근 들어 다시 관심을 끌고 있는 이유는 새로운 생산제조기술의 혁신을 가져올 수 있을 것으로 기대되며, 또한 3D 프린팅 기술을 이용하여 인체 인공장기 및 조직 개발 연구 성과가 발표되었기 때문이다.⁽⁴⁾

본 논문에서는 일반적인 3D 프린팅 기술의 현황에 대해 살펴보고, 조직공학/재생의학 분야에 응용되고 있는 3D 프린팅 기술을 소개하고자 한다. 3D 프린팅 기술의 의학 분야 응용범위는 3D 임플란트 제작, 조직 재생을 위한 3D 스캐폴드(Scaffold) 제작, 그리고 인공장기 개발을 위한 원천기술 분야인 세포 프린팅 기술 등이다. 한국기계연구원이 개발한 바이오 3D 프린팅 장비의 개발 과정과 규격을 살펴보고,

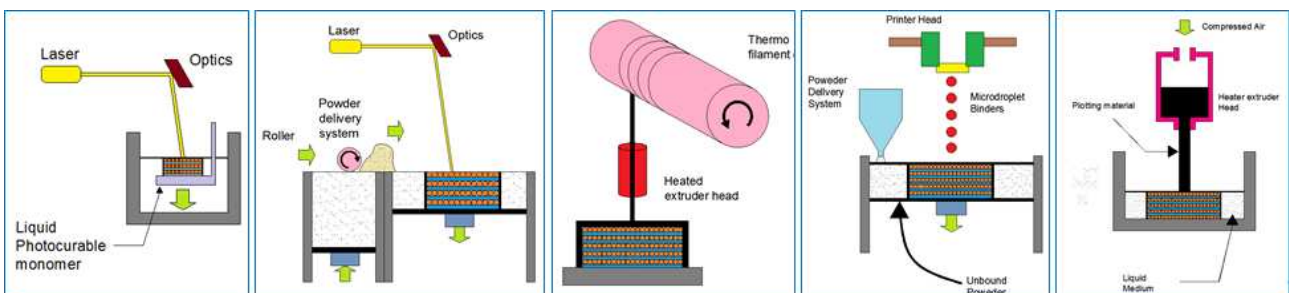
† Corresponding Author, wdkim@kimm.re.kr

동 장비로 제작된 3D 스캐폴드와 세포 프린팅 공정에 대한 핵심기술을 소개하고자 한다.

2. 3D 프린팅 기술 현황

3D 프린팅 기술은 미국 ‘3D systems Corp.’를 설립한 Charles W. Hull 에 의해 1894년 첫 선을 보이게 되었다. 그는 빛을 받으면 굳어지는 액체플라스틱을 이용하여 원하는 부위만 응고시키는 방법으로 세계 최초의 3D 프린터를 선보였다. 이러한 3D 프린팅 기술은 Fig. 1과 같이 stereolithography (SLA) 방법, selective laser sintering (SLS) 방법, fused deposition modeling (FDM) 방법, 3D printing (3DP) 방법, 3D plotting 방법 등이 있다.^(5,6) SLA 방법은 액체기반 방식이며, SLS 방법과 3DP 방법은 파우더기반 방식이고, FDM 방법과 3D plotting 방법은 고체기반 방식이다. SLA 방법은 상업적으로 가장 먼저 도입되었으며, 액상의 광경화 재료 표면에 레이저를 이용하여 경화시키는 원리로서, 한 층이 경화되면 한층 두께만큼 내리고, 다시 레이저를 이용해 다음 층을 생성시키는 방법이다. 이 방법은 정확한 조형이 가능하다는 장점이 있으나, 경화 재료가 시간이 지나면서 마모될 수 있어 내구성이 떨어진다는 단점이 있다. 또한, 레이저를 통해 경화 가능한 재료만 사용이 가능하여 재료의 한계성이 있고, 생체분야에 적용하는 경우, 재료의 독성이 문제가 될 수 있다. SLS 방법은 SLA방법과 거의 유사한 과정이라고 할 수 있는데, 파우더 형태의 재료를 레이저에 조사하여 고형화 시킴으로써 층을 형성하고, 그 위에 다시 파우더를 얇게 뿌리고 다시 레이저를 조사하여 새로운 층을 형성하여 층층이 쌓아올리는 방식이다. 이 방법은 조형속도는 빠르게 할 수 있으나, 조형 정밀도는 다소 떨어지는 단점을 가지고 있다. FDM 방법은 필라멘트선을 이용해 노즐 안에서 가열하여 노즐을 통해 분사시켜 한 층이 굳어지면 다음 층을 적층하는 방법이다. 이 방법은 조형속도가 느리며, 필라멘트선의 가장자리만을 녹여줌으로써, 결합이 약해질 수 있는 단점을 가지고 있다. 3DP 방법은 얇은 분말을 롤러를 이용하여 균일하게 펼친 후, 결합제를 뿌려 한 층씩 생성시키는 방법이다. 이 방법은 분말을 사용함으로써 3차원 형상물의 정밀함이 떨어진다. 마지막으로 3D plotting 방법은 폴리머를 가열하여 용융시켜 노즐을 통해 한 층씩 적층하는 방법이다.

조직공학 및 재생의학 분야에서는 이와 같은 다양한 3D 프린팅 기술을 이용하여 임플란트 제작, 스캐폴드 제작, 인공장기 제작 등에 응용하고 있다. 치과 분야에서는 3D 프린팅 기술을 이용하여 금속재료를 보철용 뼈 등을 제작하는데 이용하고 있으며, 임플란트 시술 전 모형물 제작에 활용하고 있고, 암 수술에서는 뼈의 골격을 3D로 측정해 얼굴과 눈의 함몰을 최소화 하는데 이용하고 있다. 서울삼성병원의 백정환 이비인후과 교수는 3D 프린터를 이용한 부비동암 수술을 국내에서 처음 시도하였으며, 3D 프린터를 활용한 환자의 수술 부위 골격 모형을 만들어, 수술 중 예상되는 얼굴 골격 절제 부위를 미리 확인할 수 있었다. 또한, 최근 들어 3D 프린팅 기술은 생체조직 및 장기 이식에 필요한 조직공학용 스캐폴드 제작 하는데 적용되어 활발한 연구가 진행 중에 있다. 환자의 CT나 MRI를 통해 질병에 대한 정보를 얻어 이를 이미지화 하여 3차원 구조물을 생성한 후, 3D 바이오프린팅 시스템에 적용하여 소실부위의 크기와 유사한 환자맞춤형 스캐폴드를 만들 수 있다. 마지막으로 3D 프린팅 기술은 인공장기를 제작하기 위한 세포 프린팅 기술에도 적용가능하다. 세포 프린팅 기술은 바이오물질과 세포를 함께 프린팅



(a) Stereolithography (b) Selective laser sintering (c) Fused deposition modeling (d) 3D printing (e) 3D plotting

Fig. 1 Schematic diagram 3D printing technology

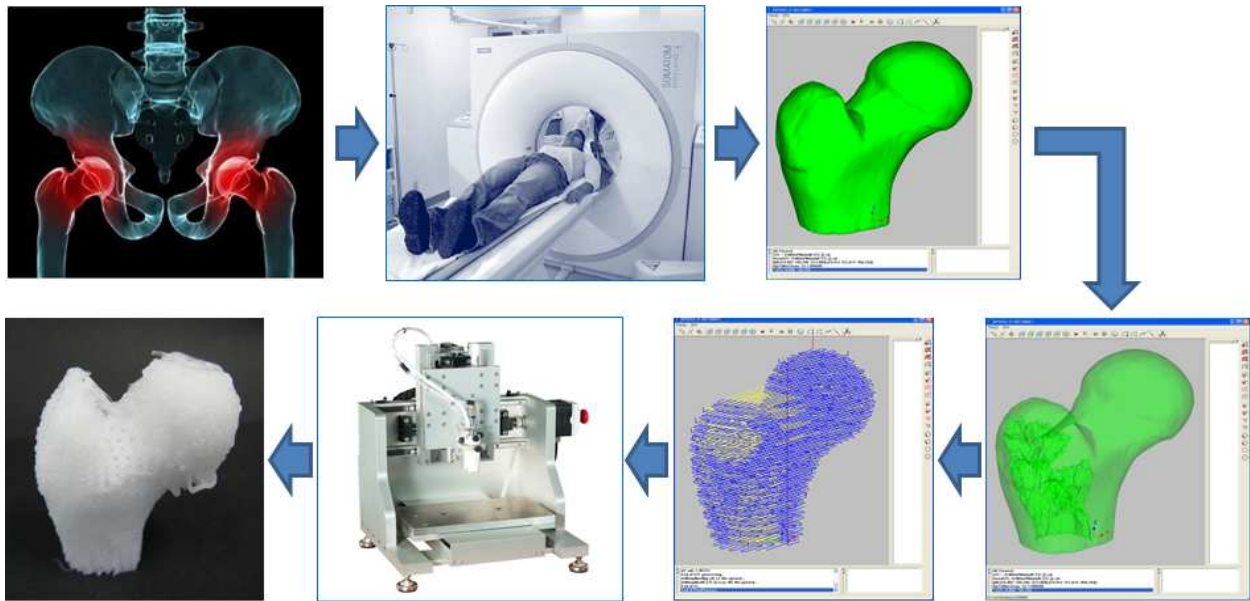


Fig. 2 Schematic diagram 3D scaffold fabricating process

할 수 있어 장기적으로 수요자의 요구에 따라 이식을 위한 장기를 직접 만들어 낼 수 있다. 또한, 3D 프린팅 기술은 줄기세포분야에 응용이 가능한데, 인체 내 3차원 유사환경을 제공해 줄 수 있는 장점을 가지고 있으며, 세포의 분화 능력을 유지 할 수 있어 동물실험이 필요 없는 약물실험에도 적용이 가능할 것으로 기대된다.

3. 조직공학용 3D 바이오프린팅 장비

한국기계연구원에서 개발된 3D 바이오프린팅 장비를 이용한 스캐폴드 제작 공정은 Fig. 2와 같다. 3차원 의료 측정장비 (CT, MRI, 등)를 통해 획득한 의료영상 자료는 데이터 변환 프로그램을 통해 일반적으로 STL(STereoLithography) 형식의 3차원 형상 데이터로 변환되게 된다.⁽⁷⁾ 변환된 3차원 STL 데이터는 다시 3D 바이오프린팅 장비의 디스펜서의 노즐이 실제로 구동되는 간격, 방향, 높이, 속도 등의 경로 정보를 포함하는 NC code로 변환이 되고, 스캐폴드를 만드는 생체재료를 분사하는 압력, 온도 등의 공정 변수와 함께 3D 바이오프린팅 장비에 입력이 되어 3차원 스캐폴드를 제작하게 된다.⁽⁸⁾

3D 바이오프린팅 장비는 생체적합 고분자(Bio-compatible polymer)를 용융시켜 분사하여 3차원 형상의 스캐폴드를 만드는 기능과 더불어 세포와 생체재료(하이드로젤 등)를 같이 프린팅하여 세포를 포함하는 3차원 구조물을 만들 수 있는 기능을 가지고 있다. 이와 같이 세포를 생체재료와 같이 프린팅하는 기술을 세포 프린팅(Cell Printing) 기술이라고 하며, 이는 세포의 손상을 최소화 시키면서, 다종의 세포를 이용하여 하나의 3차원 스캐폴드 또는 인공조직/장기를 만들 수 있는 획기적인 기술이다.⁽⁹⁾ 또한 다른 기존의 바이오프린팅 장비와 달리 도관(Tube) 모듈을 장착 할 수 있어, 도관 모듈이 없는 상태에서는 일반 스캐폴드 제작이 가능하고, 도관 모듈을 장착하면 도관 형태의 스캐폴드 제작이 가능하도록 제작 되었다.

제작된 3D 바이오프린팅 장비의 XYZ 각 축은 AC 서보 모터로 구동되며, 제작할 수 있는 최대 스캐폴드 크기는 $100 \times 100 \times 100 \text{mm}^3$ 이다. 각 축의 구동 분해능은 XYZ 방향으로 $1 \mu\text{m}$, 회전 방향으로 4.5arcsec 이고, 각 축의 최대 이송 속도는 25mm/sec 이다. 생체적합 고분자는 디스펜서 안에서 용융점 이상으로 가열되며, 내경이 $0.1 \sim 0.5 \text{mm}$ 인 노즐을 통해 공압으로 분사되게 된다. 최대 압력은 650kPa 까지 가능하며, 사용하는 생체적합 고분자에 따라 최대 200°C 까지 가열이 가능하도록 제작 되었다. 도관형 스캐폴드의 경우 직경(내경) $1 \sim 50 \text{mm}$ 인 스캐폴드 제작이 가능하도록 제작되었으며, 최대 100mm 길이

Table 1 Specification of 3D bio-printing system

Description		Capability
Working Area	XYZ	100×100×100mm
	Rotation (Radius)	0.5 ~ 50mm
Resolution	XYZ	1 μ m
	Rotation	4.5arcsec
Dispensing Velocity		< 25mm/sec
Dispensing Needle Dia. (I.D.)		0.1 ~ 0.5mm
Dispensing Head Temp.		< 200 $^{\circ}$ C
Dispensing Head		Air Type / Screw Type
Base Plate Temp.		60 $^{\circ}$ C

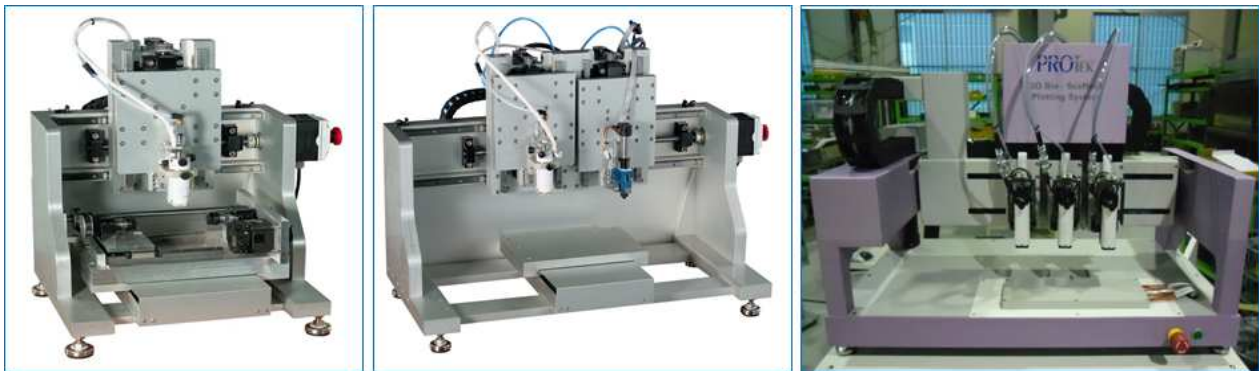


Fig. 3 3D bio-printing system : Tube-shape scaffold printing system(left), 2 head cell printing system(middle), 3 head bio-printing system(right)

의 도관형 스캐폴드까지 제작이 가능하다. 디스펜서는 최대 3대까지 설치가 가능하며 서로 다른 3가지 재료를 이용하여 하나의 복합 스캐폴드를 제작하거나, 하나의 재료로 동시에 3개의 스캐폴드 제작할 수 있다. 제작된 바이오프린팅 장비는 국가공인평가기관인 대구부품연구원에서 반복정밀도(Repeatability)를 평가 받았으며, 그 결과 XYZ 각 방향의 최대 반복정밀도가 2.22 μ m 이하로 매우 정밀한 제어 및 구동이 가능함을 확인할 수 있었다.

4. 3D 스캐폴드 제작

개발된 3D 바이오프린팅 장비를 이용하여 Fig 4~6과 같은 다양한 형상과 구조를 가지는 스캐폴드를 제작하였다. Fig 4의 왼쪽 결과와 같이 CT 데이터를 이용하여 3차원 형상의 무릎 반월판(Meniscus) 스캐폴드 제작이 가능함을 확인하였고, 재료, 기공 크기, 기공 모양, 스캐폴드 바닥의 직경 등을 변화시켜 신체의 손상 부위에 따라 적합한 기계적 강도를 가진 스캐폴드를 제작 할 수 있음을 확인하였다. 또한 혈관, 신경관, 호흡기 및 식도 조직에도 응용이 가능한 다양한 직경 및 구조를 가지는 도관형 스캐폴드도 제작이 가능함을 Fig 4의 오른쪽 그림과 같이 확인하였다.

이와 더불어 기존 인공 누관의 기능을 향상시키기 위해 직경이 1.15mm인 PMMA로 제작된 인공 누관의 외부에 Fig 5와 같이 생체고분자로 그물 형상 또는 회전 형상으로 감싸는 공정을 개발함으로써 인체에 시술 시 PMMA 표면의 미끄러움으로 인한 고정에 어려움 문제를 해결하고, 표면의 형상으로 인해 인공 누관 주위로 세포조직이 차오를 때까지 고정하는 역할을 할 수 있는 새로운 형태의 인공 누관을

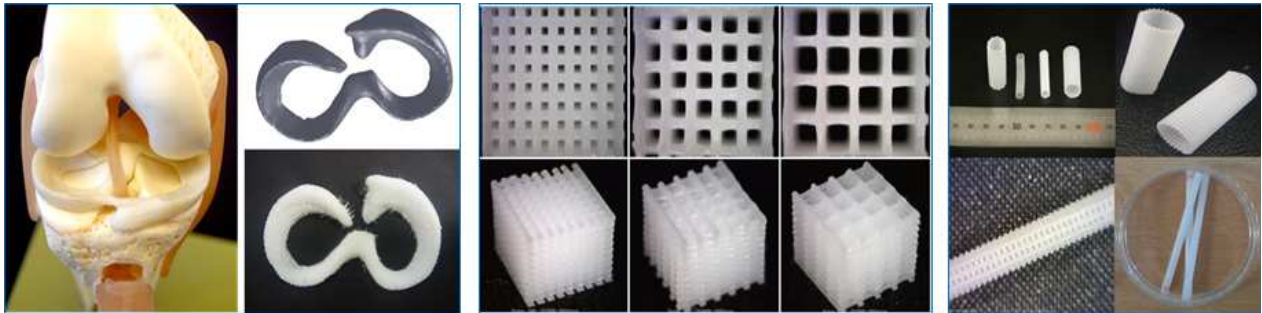


Fig. 4 3D scaffold : 3D meniscus scaffold (left), cubic scaffold with various pore size/strand diameter (middle), tube scaffold (right)



Fig. 5 Tube scaffold for tear duct (left), Screw scaffold for bone tissue engineering (right)



Fig. 6 Cell-laden scaffold (left), Live/Dead cell assay results of cell-laden scaffold (right)

개발하였다. 또한 기존의 몰딩 방식으로 제작된 인공뼈용 나사를 Fig 5와 같이 생분해 고분자 (Bio-degradable polymer)를 재료로 개발된 3D 프린팅 장비를 이용하여 제작에 성공함으로써 복잡한 형상의 3차원 구조물도 제작이 가능함을 확인하였다.

또한 개발된 세포프린팅 장비를 이용하여 연골세포와 갈색 해조류로부터 추출한 생체재료인 알지네이트(Alginate)를 혼합한 후 직접 프린팅하여 Fig. 6과 같이 생체재료-세포 복합 스캐폴드를 제작하였다. 제작된 스캐폴드 내에서의 세포 생존 여부를 확인하기 위해 Live/Dead cell assay 실험을 수행하였으며, Fig. 6의 오른쪽 그림과 같이 대부분의 연골 세포가 스캐폴드 내부에서 살아 있음을 확인하였다. 현재 스캐폴드를 만드는 재료로는 생체적합 고분자와 생체적합성이 좋고 세포와 함께 프린팅이 가능한 하이드로젤(Hydrogel)이 대표적으로 사용되고 있으며, 생체적합 고분자는 뼈와 같은 단단한 경조직(Hard Tissue)을 대체하기 위한 스캐폴드를 만드는데 주로 사용이 되고, 하이드로젤은 피부와 연골과 같은 연조직(Soft Tissue)을 대체하기 위한 스캐폴드를 만드는데 주로 사용되고 있다.

5. 결론

본 논문에서는 3D 프린팅 기술의 종류와 현황을 소개하고, 이를 이용한 조직공학 및 재생의학 분야에의 응용 기술을 소개하였다. 이와 같이 3D 프린팅 기술을 이용하여 조직공학용 스캐폴드를 제작하면 환

자의 CT/MRI 데이터를 바탕으로 환자 맞춤형 스캐폴드 제작이 가능하며, 이 기술로 제작된 스캐폴드는 3차원 형태로 제작되어 내부 연결성이 우수하고, 기계적 성질, 기공크기 및 기공률 등을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한, 우수한 내부 연결구조로 인해 스캐폴드 내부로의 세포 침투를 향상시켜 뛰어난 생체적합성, 세포 증식 및 분화 특성을 보여준다. 현재 이와 같은 3D 프린팅 기술은 세포와 생체재료를 동시에 프린팅하는 세포 프린팅 기술로 발전하고 있으며, 3차원 형상의 조직을 만들어 혈관, 방광, 간, 신장, 심장 등의 다양한 인공장기를 직접 프린팅 하여 제작하는 기술로 발전해 나갈 것으로 기대된다. 이와 같은 3D 프린팅 기술은 의료 서비스 분야에 혁신을 가져올 것으로 기대되며, 독창적인 신의료 기술로서 새로운 의료서비스를 창출할 것으로 기대된다. 또한 공학기술과 의료기술이 접목된 융합기술로 다양한 분야에 응용이 가능하며, 대학, 연구소, 기업 등의 다양한 연구 개발 주체간의 협력과 연계를 촉진시킬 것으로 기대된다.

후 기

본 연구는 산업통상자원부 산업융합원천기술개발사업으로 진행 중인 "표준형/맞춤형 스캐폴드 제작기술 개발" 과제의 일환으로 수행되었으며, 이에 감사의 뜻을 포함합니다.

참고문헌

- (1) 미래기술 글로벌어젠더위원회, 2013, "세계경제포럼이 선정한 떠오르는 10대 기술," 세계경제포럼
- (2) 장성원, 정동영, 조용권, 최진영, 이치호, 최은정, 김동민, 전상인, 2013, "미래산업을 바꿀 7대 파괴적 혁신기술," 삼성경제연구소
- (3) 홍일선, 2013, "3D 프린팅, 제조업의 개념을 바꾼다," LG경제연구원
- (4) Sachlos, E. and Czernuszka, J. T., 2003, "Making Tissue Engineering Scaffolds Work. Review on the Application of Solid Freeform Fabrication Technology to the Production of Tissue Engineering Scaffolds," *European Cells and Materials*, Vol. 5, pp. 29~40.
- (5) Park, S., Lee, J. H. and Kim W. D., 2009, "Development of Biomimetic Scaffold for Tissue Engineering," *Elastomers and Composites*, Vol. 44, No. 2, pp. 106~111.
- (6) 김완두, 이준희, 박수아, 2011, "맞춤형 스캐폴드 제작을 위한 3차원 바이오 조형기술," *Bio 스페셜 Zine*, 21호
- (7) Lee, K., 1999, "Principles of CAD/CAM/CAE Systems," Addison-Wesley, Boston
- (8) Park, J. W., Lee, J. H. Cho, H. U., Lee, S. H., Park, S. and Kim, W. D., 2012, "Development of Scaffold Fabrication System Using Multi-axis RP Software Technique," *J. Korean Soc. Precis. Eng.*, Vol. 29, No. 1, pp. 33~40.
- (9) Wilson, W. C. and Boland, T., 2003, "Cell and Organ Printing 1: Protein and Cell Printers," *The Anatomical Record Part A*, Vol. 272A, No. 2, pp. 491~496.