

전 호 정 한국과학기술연구원 생체재료연구단 선임연구원 | e-mail : jeonhj@kist.re.kr

의료용 장치, 인공장기에 사용하는 재료 중 인체 조직과 접촉하여 사용하는 재료를 생체재료라고 한다. 이 글에서는 생체재료 계면에서의 세포 반응 조절을 통해 조직의 재생과 치유를 돕기 위한 나노공정 기술을 소개하고자 한다.

2014년 5월, 이견희 삼성그룹 회장이 호흡곤란 증세에 이어 심장마비가 발생해 병원 응급실을 가게 되었다. 그의 병명은 급성 심근경색이었고, 그를 살린 건 지름 약 2mm에 길이 2cm 정도의 스텐트(stent)라고 하는 작은 의료기기였다. 스텐트는 스테인리스 스틸이나 코발트크롬 합금 소재로 만든 그물 모양의 작은 금속관으로써 막힌 혈관을 넓혀주어 혈액 순환을 다시 원활하게 하는 의료기기이다. 스텐트보다 우리에게 더욱 익숙한 생체재료는 아마도 치과용 임플란트일 것이다. 우리 주변의 할머니, 할아버지들 중에 임플란트 하신 분들을 제법 볼 수가 있다. 치과용 임플란트란, 치아가 결손된 부위에 특수금속으로 만든 인공치근을 치조골에 이식해 주변 치아를 손상시키지 않으면서 본래의 자기 치아와 같은 기능을 하도록 하는 이식용 의료기기로, 그 임플란트 위에 치아모양의 크라운이 연결된다. 이처럼 생체재료는 사람들의 목숨을 구하기도 하고, 우리의 삶을 풍요롭게 해주는 소재로서 우리와 아주 가까운 곳에 있다.

생체재료의 정의와 개발 역사

생체재료의 사전적 의미를 찾아보면, '의료용 장치, 인공장기에 사용하는 재료 중 인체의 정상적인 조직과 접촉하여 사용하는 재료의 총칭' 이라고 나와 있다. 인체에 삽입하

는 의료장치나 인공장기는 손상된 장기나 조직을 대신하기 위해서 사용한다. 따라서 원래 조직이 가지고 있던 기능과 특성을 재현할 수 있어야 하며 주변의 정상조직에 나쁜 영향을 주지 않아야 한다. 인체에 이식하는 의료기기는 관절대체품(Joint replacements), 골고정판(Bone plates), 골고정나사(Bone screw), 골시멘트(Bone cement), 인공인대 등의 정형외과용 소재와 치과용 임플란트와 같이 뼈와 연관된 소재들이 가장 많이 활용되고 있으며, 인공심장밸브, 혈관스텐트, 인공혈관 등의 심혈관질환 관련 소재, 달팽이관 대체품, 인공수정체, 콘택트렌즈, 인공가슴, 그리고 그 외에 수술 시에 사용하는 봉합사, 클립, 스테플러 등의 소재로 많이 쓰이고 있다. 응용분

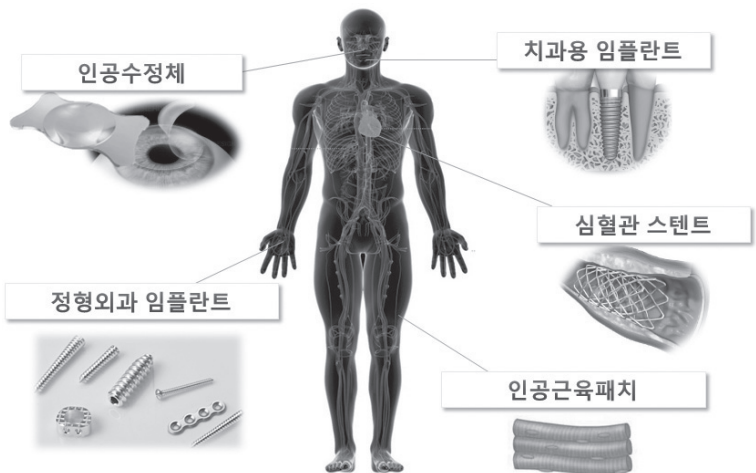


그림 1 인체에이식용 의료장치와 생체재료

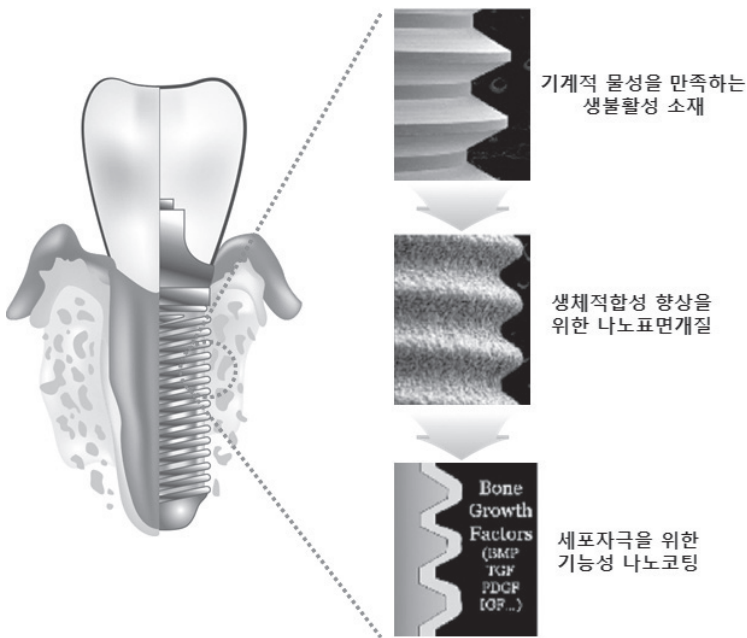


그림 2 치과용 임플란트의 표면개질 발전사

야를 보면 알 수 있듯이 금속, 고분자, 세라믹 등 모든 소재가 생체재료로 활용되고 있으며, 그 중 의료용 재료로 가장 많이 이용되는 건 금속계 재료로 전체품의 70% 정도를 차지하고 있다. 티타늄 및 티타늄 합금, 스테인리스 스틸, 코발트크롬 등이 많이 활용되며, 우수한 강도와 역학적 특성 때문에 주로 뼈와 연관된 소재로 많이 이용된다.

티타늄이 골접합용 소재로서 알려지기 시작한 것은 1950년대 부터이고, 1965년도에는 최초로 환자의 치조골에 이식되었다. 그 이후로 티타늄은 다양한 합금형태로도 개발이 되어 생체재료로 가장 많이 사용되는 재료 중에 하나이다. 하지만 실제 치과용 임플란트의 역사는 훨씬 이전으로 거슬러 올라간다. 아직 명확하게 밝혀진 것은 아니지만 A.D. 100~200년경 로마시대에 살았던 사람의 시체에서 철로 만들어진 치아가 발견되었고, 그보다 훨씬 과거인 B.C. 2000년경 고대 이집트에서는 조개껍데기를 치아 대용으로 사용한 흔적이 발견되었다. 과거의 생체재료 연구는 인체 내에 삽입되어 본래 조직의 역할을 충실히 하면서 주변 정상조직에 부작용을 미치지 않는 재료를

개발하는 것이 주된 목적이었다. 고대 이집트 인이나 로마인들은 치아가 없는 자리에 기존의 치아를 대신할 수 있는 무언가를 찾아서 넣는 것이 목표였을 것이다. 많은 과학자들의 연구 결과 티타늄이 우수한 물리적 특성을 가진 소재라는 것을 알게 되어서 현재까지도 많이 활용되는 것이다. 최근에는 과거와 달리 단순히 대체한 손상 조직의 물리적 강도만 잘 반영하는 재료가 아닌 주변 조직, 세포와 반응하는 기능까지 우수한 재료를 개발하는 단계에 이르렀다. 이를 생체기능성이라고 부르며 금속 재료보다는 고분자나 세라믹 재료들이 주로 생체적합성과 더불어 기능성을 가지고 있다. 몸 속에 이식된 후 주변 조직의 회복과 더불어 서서히 녹아서 없어지는 생분해성 고분자나 생체에서 유래된 재료들로 구성된 고분자, 그리고 뼈 재생을 촉진하는 인산칼슘계 세라믹 등 이제는 재료가 단순히 손상된 조직을 대체하는 것이 아니라 조직의 재생을 돕는 재료로써 활용되고 있다. 생체적합성이 우수하지만 활성을 지니지 않은 소재를 기능화하기 위하여 고분자, 세라믹과 같은 기능성소재와 복합하여 사용하거나 나노 공정기술이나 코팅 기술을 사용하여 기능성 표면을 가지도록 하는 연구가 최근 활발히 진행되고 있다.

생체재료 패러다임 전환

생체재료의 개발 초기에는 질병 또는 손상된 조직을 치유하기 위한 목적으로 연구가 이루어졌다. 당시에는 환자의 생체 이식 부위에 적합한 물리적 특성을 가지고 조직을 대신할 수 있는 재료를 개발하는 것이 주된 이슈였다. 과학기술이 발전하면서 생체활성 기능을 하거나 생분해 특성을 가지는 생체재료가 개발되었다. 2000년대 이후 분자 단위에서 세포의 부착 및 거동을 조절하고 조직 재생을 도와 상처 치유 기능을 개선하는 기능을 가진 생체재료에 대한 연구가 시작되었다.

인공 소재가 생체 내에 삽입되면 조직과 생체재료 간의 상호 작용이 일어난다. 이 때, 세포가 재료 표면에 접촉하여 환경의 변화가 일어나며 생물학적 반응을 결정하게 된다. 재료 표면의 화학적 특성과 물리적인 나노구조에 의해 세포 및 조직에 영향을 주게 된다. 특히, 세포의 초점접착역(focal adhesion)이 50~200nm 정도의 크기이기 때문에 나노구조 패턴을 이용하여 세포를 제어하는 방법에 대한 연구가 최근 활성화되는 추세이다. 세포를 둘러싸고 있는 세포의

기질 단백질(extracellular matrix protein)은 나노구조를 띠고 있다. 예를 들어, 세포외기질의 주요 단백질 중 하나인 콜라겐은 직경 약 1.5nm, 길이 약 300nm의 크기를 가지는 분자이다. 이 콜라겐이 여럿 모여 직경 약 300nm에 수십 마이크로미터 길이의 원섬유를 이룬다. 또한 많은 조직들의 기저막(basement membrane)도 나노 크기의 패턴 형상을 띠고 있는 것으로 알려져 있다. 세포는 이러한 나노구조에 부착하여 크기 혹은 형상을 인지하고 반응하는 것으로 알려져 있다. 치료용, 생체 대체용 및 조직공학용 생체재료는 세포와 가장 먼저 접하게 되어 세포의 부착, 증식, 분화, 사멸 등 전반적인 세포 활동에 중요한 역할을 한다. 따라서 세포와 재료 표면의 나노구조와의 연관성을 밝혀내면 생체재료의 생체 적합성을 높이고, 생체 기능을 발휘하는 구조를 알아낼 수 있다.

재료의 표면에 나노구조 패턴을 가공하여 여러 가지 특성을 가진 표면을 제작할 수 있다는 논문 발표가 이어지고 있으며, 주목받고 있는 표면 기능은 다음과 같다.

- 세포가 붙지 않는 표면
- 분화조절인자 없이 줄기세포의 분화를 유도하는 표면
- 성체줄기세포의 세포원성(stemness)를 유지하며 세포증식을 유도하는 표면 등

세포의 기능을 조절하고자 하는 과학자들 사이에서 나

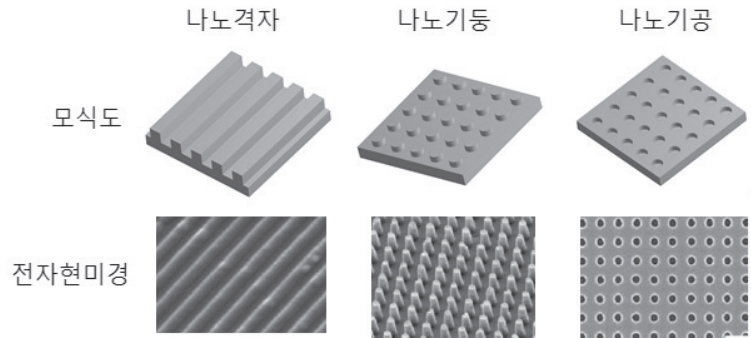


그림 3 직접기록 리소그래피로 제작한 나노격자, 나노기둥, 나노기공의 모식도와 전자현미경 이미지(이미지 출처 : C.J. Bettinger et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2009)

노구조 패턴을 이용하는 방법이 최근 각광을 받고 있다. 기존에는 약물을 탑재해 재료의 생체 적합성을 조절했다. 이와 달리 나노구조를 이용하게 되면 불필요한 공정을 줄일 수 있고, 새로운 외부 물질에 의한 생체의 부작용 등을 최소화할 수 있다. 나노공정을 통하여 제작할 수 있는 나노구조 표면은 형상에 따라 나노격자(nanograting), 나노기둥(nanopost), 나노기공(nanopit), 임의형상(random structure) 등으로 구분할 수 있다. 나노구조의 형상 및 크기에 따라 세포부착이 좋아지거나 반대로 안좋아지게 할 수 있으며, 이 부착 특성은 세포의 증식, 사멸 및 분화에 영향을 줄 수가 있다. 스코틀랜드 글라스코 대학의 Dalby 교수그룹에서 나노기공 패턴을 이용하여 줄기세포의 분화능을 조절할 수 있다는 연구 결과를 2007년도와 2011년도에 Nature Materials에 발표하면서 나노패턴에 관한 연구는 더욱 많은 관심을 받게 되었으며 2014년도에는 Nature Materials지에 Dalby 교수 그룹에서 줄기세포 분화조절을 위한 나노표면형상에 관한 리뷰논문도 발표하였다. 세포는 수십나노미터의 거리도 인지하며, 규칙적으로 배열된 나노패턴 위에서는 줄기세포가 분화능을 유지한 채 증식하며, 불규칙 패턴 상에서는 뼈세포로 분화하였다. 가장 최근에는 한국과학기술연구원(KIST)의 전호정 박사와 UC버클리의 Grigoropoulos 그룹이 펄스 레이저를 이용한 나노표면패터닝으로 세포의 부착 및 이동방향을 조절하는 연구결과를 Nature Materials지에 발표

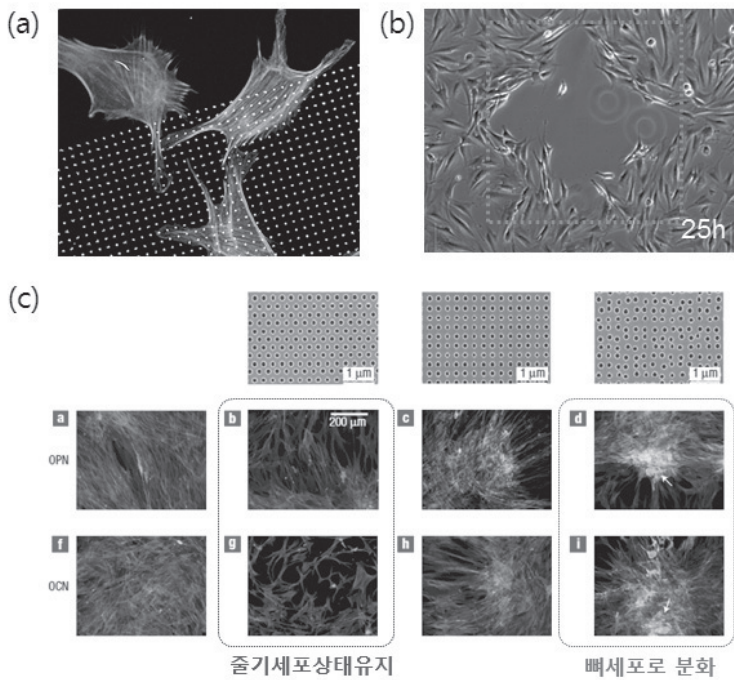


그림 4 (a) 나노기공 패턴 위의 세포 부착 형태; (b) 나노패턴표면으로부터 이동한 세포; (c) 나노패턴 배열에 따른 줄기세포 분화조절(이미지 출처: Jeon et al., 2015, Nature Materials(상), McMurray et al., 2011, Nature Materials(하))

하여 나노표면개질 기술을 의료기기에 적용하는데 한발 짝 더 다가섰다고 할 수 있다. 하지만, 나노구조를 이용한 표면개질 연구발표는 실험실에서의 In-vitro 실험 결과가 대부분으로 동물이나 인체 조직의 수복 및 치료용으로 활용하는데 대한 연구결과는 아직 부족하다. 나노구조 표면개질을 통해 생체재료의 생체 적합성을 조절하기 위해서는 새로운 나노공정기술의 개발, 생체 적합성 물질의 개발, 세포 연구 및 생체 실험 등 다양한 분야의 융합 연구를 필요로 한다.

나노구조 표면패터닝 기술

나노구조의 크기, 형상 및 패턴 제어가 가능한 초정밀 미세가공으로 나노구조의 표면형상을 제어하는 리소그래피(lithography) 방법이 있다. 리소그래피 기술은 보통

반도체 공정에서 미세 패턴을 제작하기 위해서 주로 사용된다. 일반적으로 가장 많이 사용되는 포토리소그래피(photolithography) 기법은 자외선(UV) 광소스와 패턴이 그려진 마스크를 이용하여 마이크로미터 크기의 패턴 제작에 주로 이용된다. 그러나 광물리학적 특성으로 인하여 2 μ m 미만의 정밀한 구조를 만드는 데에는 제약이 따르며 나노구조를 만들기 위해서는 특수한 기법들이 사용된다.

나노구조 가공을 위해서는 전자빔 리소그래피(e-beam lithography), 스캐닝 프루브 리소그래피(scanning probe lithography), 레이저 어블레이션 리소그래피(laser ablation lithography) 등이 사용된다. 이들은 소재 위에 선택적으로 전자빔, 레이저 등을 조사하는 것으로, 마스크가 필요없는 직접 기록 리소그래피 공정들이다. 전자빔 리소그래피는 현재 사용가능한 나노공정기술 중 정밀도 및 신뢰도 측면에서 가장 확실한 방법이다. 전자빔 리소그래피는 재료 표면의 전하 특성을 바꿀 수 있고, 고분자 어블레이션이 가능하다. 또한, 생체 재료에 적용하여 화학적으로 기능화된 표면개질, 나노구조 표면개질, 감광제를 이용한 모재 개질 등이 가능하다. 하지만, 전자빔 리소그래피는 초고진공 상태에서 공정이 이루어지며, 가공 비용이 비싸다는 단점이 있다. 따라서, 현재는 패턴을 복제하는 방식인 나노임프린팅(nanoimprinting)을 위한 마스터 또는 스템프 제작에 전자빔 리소그래피가 주로 활용되고 있다. 스캐닝 프루브 리소그래피의 한 방법인 딥펜 리소그래피는 탐침형 원자 현미경을 이용하여 가공할 수 있기 때문에 전자빔 리소그래피에 비해서 가격이 저렴하고 공정 방법이 쉽다. 또한 패턴을 제작한 후 바로 탐침형 원자 현미경을 이용하여 패턴의 형성 여부를 확인할 수 있는 등 다양한 장점을 갖는다. 반면, 탐침이 패터닝할 수 있는 전체 영역의 넓이가 다른 공정 기법들에 비해서 좁다는 단점을 가지고 있다. 레

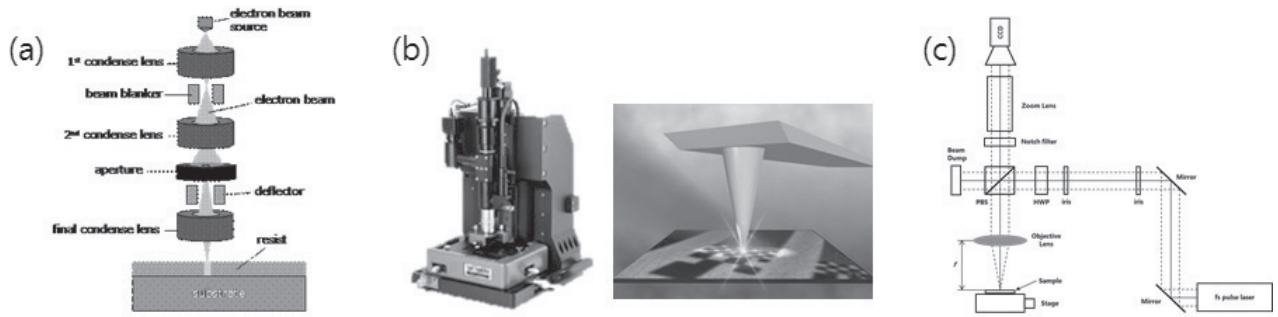


그림 5 (a) 전자빔 리소그래피 개념도; (b) 스캐닝 프루브 리소그래피 장비 및 탐침작동 개념도; (c) 레이저 패터닝 공정 장비 구조도

이저를 이용한 나노가공은 위 공정에 비하여 정밀도는 떨어지지만, 상대적으로 가공 비용과 시간이 적고, 진공과 같은 특수한 가공 환경을 요구하지 않는 장점을 가지고 있다. 특히 펨토초 레이저를 사용하는 경우 아주 짧은 펄스폭으로 인하여 나노초(nanosecond) 혹은 연속파(continuous) 레이저와 비교하여 가공 시 열과 쇼크로 인한 시료의 손상을 최소화할 수 있다. 따라서 가공 시 발생하는 잔재물과 시료의 형상 변화가 적다. 또한 아주 짧은 펄스폭으로 인해 단일 펄스는 아주 높은 에너지 밀도를 갖게 된다. 이는 물질의 비선형 광학 특성 중 하나인 다광자 흡수(multiphoton absorption)를 유발하여, 선형 광 흡수가 거의 없는 투명한 물체에서도 레이저 빔의 흡수를 유발한다. 이에 레이저가 집속된 매우 국부적인 영역에서만 영구적인 손상을 가할 수 있다. 이때 해당 영역은 실제 레이저 빔의 직경보다도 작기 때문에 나노미터 스케일의 패터닝이 가능하며, 레이저 빔이 집속된 부분에서만 나타나는 현상이기 때문에 3차원 패터닝 또한 가능하다.

가공 시간 및 비용 문제를 해결하기 위한 방법으로 콜로이달 리소그래피(colloidal lithography)와 블록공중합체 리소그래피(block copolymer lithography)와 같은 네추럴 리소그래피(natural lithography) 기법이 있다. 이 기법들은 응용력이 뛰어나고 사용하기에 쉬우면서 공정 비용이 저렴한 패터닝 기술로 넓은 영역의 공정에 유리하다. 하지만, 패턴의 형상을 사각, 육각 배열 등 규칙적인 배열밖에 만들지 못한다는 단점을 가지고 있다. 이와 같은 리소

그래피 기법을 이용하여 나노격자, 나노기둥, 나노기공과 같은 구조의 패턴을 만들 수 있다.

의료기기 시장규모 및 기술 전망

세계 의료기기 시장은 2012년 기준 360조 원으로 추정되며 매년 5.6%의 지속적인 성장률을 보이며 성장하여 2018년에는 500조 원 이상의 시장을 형성할 것으로 전망된다. (Deloitte Consulting LLC 2013) 국내 의료기기 시장은 2005~2010년 동안 연평균 9%의 빠른 성장을 보였으며 이는 국내 총생산(GDP) 성장률 6.2%에 비해 높은 수치이다. 국내 의료기기 시장의 규모는 2000년 매출액 기준 약 6조 8,000억 원 수준이다. 정부는 “의료기기산업육성방안”, 의료기기법 개정, FTA 대응방안 등을 추진하여 미래 성장동력으로서 의료기기 산업을 발전, 육성시키고자 노력하고 있다.

나노-바이오 융합기술은 현재 정형화되지 않은 상태로 산업화에 이르지 못해 경제적인 효과가 미미하다. 그러나 최근 학계에서는 새로운 패러다임을 제시하고 있으며 나노-바이오 융합기술의 무한한 가능성은 앞으로 새로운 개념의 제품, 새로운 산업의 원천기술을 확보하는 것으로 이어져 우리나라의 고부가가치 산업을 이끌어갈 수 있는 중요한 기술로 자리매김할 것이다.

의료산업 내에서 생체 적합성 나노구조를 이용하여 표면개질을 적용할 수 있는 분야는 치아, 골질환 치료용 임

플라판트와 스텐트가 대표적이다. 임플란트 표면개질을 위하여 모재의 표면조도를 개질하는 방법과 생체적합성 소재를 코팅하는 기술들은 이미 사용되고 있다. 그러나 나노가공을 이용하여 표면을 개질하는 기술은 연구단계에 머무르고 있다. 스텐트의 경우 고분자 코팅 등의 방법을 사용하여 약물을 탑재하는 제품은 있지만, 상용화 제품에 나노구조가공을 적용한 예는 아직 없다. 의료기기회사인 Biomet은 산 식각을 이용하여 임플란트 표면의 거칠기를 조절하고 표면적을 넓히는 방법을 제품에 적용하고 있다. Astra사는 블라스팅 기법을 임플란트 표면에 적용하여 제품을 생산하고 있다.

최근 나노구조와 세포간의 연관성이 밝혀지면서 나노 기술을 이용한 새로운 제품의 개발 가능성이 커지고 있다. 특히 골융합을 촉진시키고, 표피세포의 접근을 막으

며, 환자 개개인의 질병에 맞추어 설계된 지능형 기능성 임플란트에 대한 연구로 확장할 수 있다. 지능형 임플란트를 개발하기 위해서는 표면 거칠기를 조절하는 표면개질의 수준을 넘어서야 한다. 현재까지 개발된 초정밀 미세가공기술을 임플란트 표면에 적용하여 표면조도와 함께 표면형상도 나노스케일에서 조절하기 위한 연구가 진행되어야 한다. 동시에 나노구조와 세포와의 연관성에 관한 연구도 진행되어야 한다. 많은 연구 결과들이 나오고 있지만, 새로운 나노구조나 크기에 따른 세포의 새로운 기능을 찾는 수준에 그치고 있다. 세포가 나노구조를 감지하고 세포내 신호를 전달하여 새로운 기능을 수행하는 정확한 메커니즘 역시 현재까지 밝혀지지 않은 미개척 연구분야이다.