

## 3D 바이오 프린팅 기술 현황과 응용

김성호<sup>1,2</sup>, 여기백<sup>1,2</sup>, 박민규<sup>2</sup>, 박종순<sup>2</sup>, 기미란<sup>1</sup>, 백승필<sup>1\*</sup>

### Status and Prospect of 3D Bio-Printing Technology

Sung Ho Kim<sup>1,2</sup>, Ki Baek Yeo<sup>1,2</sup>, Min Kyu Park<sup>2</sup>, Joung Soon Park<sup>2</sup>, Mi Ran Ki<sup>1</sup>, and Seung Pil Pack<sup>1\*</sup>

Received: 20 October 2015 / Revised: 20 November 2015 / Accepted: 12 December 2015

© 2015 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

**Abstract:** 3D printing technology has been used in various fields such as materials science, manufacturing, education, and medical field. A number of research are underway to improve the 3D printing technology. Recently, the use of 3D printing technology for fabricating an artificial tissue, organ and bone through the laminating of cell and biocompatible material has been introduced and this could make the conformity with the desired shape or pattern for producing human entire organs for transplantation. This special printing technique is known as “3D Bio-Printing”, which has potential in biomedical application including patient-customized organ out-put. In this paper, we describe the current 3D bio-printing technology, and bio-materials used in it and present it's practical applications.

**Keywords:** 3D bio-printing, Tissue engineering, Scaffold, Bio-material, Biomedical science application

#### 1. INTRODUCTION

3D 프린팅 기술은 3차원 모델링을 통해서 얻은 데이터를 이용하여 적층가공 방식을 통해서 원하는 제품을 가공하는 기술로서 1986년도에 찰스 헐에 의해 개발된 광 경화 수지 표

면에 자외선 광을 조사하여 경화에 의해 생긴 층을 겹겹이 적층하는 광조형법 (stereolithography; SLA)과 1980년대 후반 미국 스토라타시스 사의 스코트 클랩프에 의해 고체 필라멘트를 녹여서 한층 한층 쌓아가며 3차원으로 프린팅 하는 방식인 용융압출조형 (fused deposition modeling; FDM) 방식이 고안되었다 [1]. 이후에 산업에 있어서 생산의 형태가 공장 중심 대량생산에서 소비자에 맞게 다품종 소량 생산으로 바뀌면서 3D 프린팅 기술은 많은 부분에서 사용되기 시작하였다. 이를 시작으로 최근 미국이나 유럽, 일본 등에서 3D 프린팅 기술을 이용한 기반기술 및 응용기술이 활발하게 이루어지고 있다. 3D 프린팅 기술이 연구되고 응용기술이 늘어나면서 연구 및 의공학 분야에서도 관심을 갖기 시작하였다. 3D 바이오 프린팅은 3D 프린팅의 기술 중 한가지로 살아있는 세포를 원하는 구조 및 패턴으로 배열하여 조직이나 장기를 제작하는 기술이다. 현재 피부나 장기, 뼈 이식의 경우 대부분 기증을 받아서 사용하는데 이식의 경우 적합한 조직이나 장기를 찾기가 어려우며 이식 받더라도 자가면역 반응에 의한 문제점이 많다. 이러한 문제점을 극복하기 위해서 조직공학 및 지지체 분야에서 생분해성, 생체 적합성을 가진 고분자 물질을 이용하여 인공 뼈, 치과 보철, 인공 혈관, 인공 피부, 인공 장기, 바이오 칩 등 다양한 인공 대체물을 제작하는 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 3D 바이오 프린팅 기술을 사용하기 위해서는 여러 분야의 연구가 필요하다. 사람의 조직이나 장기는 그 역할이 다 다르기 때문에 단순히 생체재료, 의공학 분야의 연구뿐만 아니라 세포나 역학, 공학 분야도 연구를 같이 진행해야 한다. 조직이나 세포에 적합한 특성 및 구조적 특징을 연구해야 하며 소재에 있어서 가공성이나 생체적합성, 기능성, 생분해성을 고려한 연구를 진행해야 한다 [2]. 또한 3D 바이오 프린터를 사람들에게 더 쉽고 안전하게 공급하기 위해서는 기본적으로 3D 프린팅 기술도 지속

<sup>1</sup>고려대학교 과학기술대학 생명정보공학과

<sup>1</sup>Department of Biotechnology & Bioinformatics, Korea University, Seochang-ri, Jochiwon-eup, Sejong, Korea

Tel: +82-44-860-1419, Fax: +82-44-860-1598

e-mail: spack@korea.ac.kr

\*<sup>2</sup>Sejong Bio, 2, Dolmaru 5-gil, Jochiwon-eup, Sejong, Korea

<sup>2</sup>Sejong Bio, 2, Dolmaru 5-gil, Jochiwon-eup, Sejong, Korea

적으로 발전 해야 한다. 3D 바이오 프린팅 기술의 발전은 단순히 사람에게 이식하기 위한 조직 및 장기, 뼈를 제공하는 것 뿐만 아니라 의학기술에 있어서도 많은 발전을 가져 올 것이다 [3]. 의학 분야에 있어서 수술의 사전 준비를 위한 조직을 생산할 수 있게 되며, 새로운 약물을 개발할 때 그 약물에 대한 효능 및 부작용을 사람이 아닌 인공장기를 통해서 쉽게 확인이 가능하고, 약물의 독성 역시 사람에게 미치는 영향을 더 쉽게 연구할 수 있다. 본 논문에서는 현재 사용되고 있는 3D 바이오 프린팅 기술 및 사용되는 소재, 응용분야를 소개하고 향후 3D 바이오 프린팅 분야의 발전 방향 등에 대해 전망하고자 한다.

## 2. 바이오 프린팅에 사용되는 소재 특성

### 2.1. 인쇄가능성

생체재료 분야에 있어서 알맞은 재료의 선택은 중요하다. 각 기술에 따라서 재료의 선택이 달라지며 재료의 농도도 바뀌게 된다. 바이오 프린팅을 할 때 점도가 매우 중요한데 점도를 고려 하지 않으면 프린팅 하는 과정 중에 노즐이 막힐 수도 있으며 프린트 후 너무 낮은 점성 때문에 구조를 유지 못하는 경우가 있다. 각각의 바이오 프린터 마다 사용 가능한 점도의 범위가 다르며 재료에 따라서 사용되는 점도 역시 다르다 (Table 1). 점도에 따라서 만들어지는 제품의 세포부착성은 다 다르며 재료 선택 시 점도 외에 세포에 미치는 영향도 고려해야 한다. 이러한 이유로 인하여 사용되는 바이오 프린팅 기술에 따라서 알맞은 재료를 선택하는 것이 중요하다 [3].

### 2.2. 생체 적합성

생체적합성은 매우 중요한 사항이다. 자가이식을 제외한 동종이식이나 타종이식의 경우 사람에게 맞는 조직이나 장기를 사용해야 한다. 적합하지 않으면 자가면역반응에 의해서 원래의 기능을 상실한다. 자가면역반응이 일어나지 않고 세포의 활성이나 기능, 신호전달에 도움을 주기 위해서는 생체 적합성을 갖는 재료를 선택해야 한다. 바이오 프린팅 분야에서 말하는 생체적합성이란 거부반응이 없을 뿐만 아니라 조직이나 장기를 이루는 구성요소들이 생리활성 및 기능조절에 관여하는 것도 포함된다. 알맞은 생체 적합성을 얻기 위

해서 보통 생물유래 천연고분자나 합성고분자를 많이 사용하며 이것을 재료로 각종 제품을 만든다 [2-4].

### 2.3. 생분해성 및 부산물

세포가 성장하면서 세포외 기질을 형성하고 세포가 성장할 공간을 확보하기 위해서 바이오 프린터로 만든 지지체나 조직은 분해된다. 세포가 성장할 공간을 확보하기 위해서는 만들어진 지지체나 조직의 분해속도를 알아야 하고 조절할 수 있어야 하며 분해 속도와 새로운 조직이 형성되는 속도가 같아야 한다. 만들어진 지지체가 새로운 조직이 형성 되기 전에 분해가 되면 알맞은 구조를 형성하지 못하게 되고 세포가 기능에 맞게 분화하는데 문제가 생기며 새로 형성되는 장기가 원래의 기능을 하지 못하게 된다. 지지체 분해속도가 새로운 조직 형성 속도보다 느리다면 새로운 조직의 형성을 방해하는 역할을 한다. 일반적으로 생체적합성을 가진 지지체가 생분해성을 갖고 있으면 된다고 생각하지만 지지체가 분해 되면서 나오는 분해산물도 중요하다. 우선 분해산물은 독성이 없어야 하며 신진대사에 사용되어 빠르게 대사 되어야 한다. 분해산물이 독성을 갖고 있으면 우리 몸에 존재하는 단백질이나 작은 분자와 결합하여 기능을 방해할 수 있으며 pH의 변화를 줄 수도 있고 면역글로불린의 생성을 유도해서 체온에 영향을 줄 수 있다 [3]. 금속 지지체의 경우 우리 몸에서 생분해성이 없으며 표면이 산화되어 금속이온을 방출하여 단백질의 기능을 저해한다. 이것을 방지하기 위해서 일반적으로 생물 유래 천연고분자나 합성고분자를 사용하는데 천연고분자나 합성고분자는 탄수화물이나 아미노산으로 구성되어 있으며 최종산물이 당이나 아미노산, 몸에 존재하는 산이기 때문에 분해 후에 우리 몸에서 빠르게 흡수되어 사라진다 (Table 2).

### 2.4. 기계적 물성

물리적 특성은 3D 바이오 프린팅 기술에 있어서 중요하다. 지지체나 장기, 조직의 경우 몸 내부에서 3차원 구조를 유지하는 것이 중요한데 형태를 유지하지 못하면 그 구조와 기능을 잃어서 이식한 것이 원래의 기능을 하지 못하게 된다. 재료의 선택도 중요하다. 재료의 종류에 따라 갖는 물리적 특성이 다르며 우리 몸의 부위나 역할에 따라 갖는 물리적 특성이 다르기 때문에 각 기능에 맞는 재료를 선택하여 3차원 구조를 만드는 것이 중요하다. 혈관의 경우 내부 압력이 높

Table 1. 3D Bio-printer type

	Bio-printer type			
	Inkjet	Microextrusion	Laser assisted	Fused deposition modeling
Material	Natural polymer Synthetic polymer	Natural polymer Synthetic polymer	Natural polymer Synthetic polymer	Synthetic polymer
Viscosity	3.5-12 mPa/s	30-6×10 <sup>7</sup> mPa/s	1-300 mPa/s	-
Preparation time	Low	Medium	High	Low
Printing speed	Fast	Slow	Medium	Fast
Cell viability	Medium	Low	High	Low
Printer cose	Low	Medium	High	Low

**Table 2.** Biomaterial used in bio-printer

	Natural polymer	Synthetic polymer
Advantage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High biocompatibility</li> <li>• High bioactive</li> <li>• High cell viability</li> <li>• Low cytotoxicity</li> <li>• High workability</li> <li>• ECM reproduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High biocompatibility</li> <li>• Degradation speed control</li> <li>• High mechanical properties</li> <li>• Low thermal denaturation               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low cytotoxicity</li> </ul> </li> <li>• FDA approval material</li> </ul>
Disadvantage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low mechanical properties</li> <li>• Required the cross-linking</li> <li>• Thermal denaturation</li> <li>• Rapid degradation rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low bioactive</li> <li>• Low cell viability</li> <li>• Low workability</li> </ul>
Degradation product	Glucose, Amino acid	Ethylene oxide, Lactic acid, Glycolic acid, Alcohol

으므로 그 압력을 버틸 수 있고 모양의 변형이 쉽도록 높은 탄성력을 가진 재료로 만들어야 하며 뼈의 경우 하중을 견딜 수 있는 단단한 소재로 제작해야 한다 [5].

## 2.5. 생체 모방

생체 모방 공학은 의학, 산업, 환경 등의 분야에서 새로운 기술적 해결법을 위해서 생물학적 이론을 적용한 것이다. 3D 바이오 프린팅기술 역시 마찬가지이다. 사람의 경우 몸에 문제가 생기거나 상처가 생기면 이 부분을 치료하고 회복하기 위해서 세포나 조직, 세포외 기질을 똑같이 복제, 생산한다. 이것을 3D 프린팅에 응용하여 적용한 것이 3D 바이오 프린팅이다. 이것을 실현시키기 위해서는 매우 작은 세포집합체를 복제하는 것이 필요하며 이 세포집합체가 생존하기 위한 환경을 이해하고 재현하는 것이 필수적이다. 같은 세포라도 환경에 따라서 그 기능이 다르기도 하기 때문에 필요한 미세 환경을 이해하고 재현해야 원하는 생리활성을 얻을 수 있다. 구조와 기능에 따른 세포의 종류도 알아야 하며 세포의 성장이나 분화에 영향을 주는 인자도 알아야 한다. 바이오 프린터 기술을 향상시키기 위해서는 여러 분야의 연구를 복합적으로 진행해야 한다. 혈관이나 뼈 장기, 피부 등을 재현하기 위해서 세포의 활성뿐만 아니라 주변 환경이 갖는 특징이나 우리 몸의 환경을 물리화학적으로 이해할 필요가 있기 때문에 공학, 의학, 유체역학, 생체재료학, 세포생물학 등 여러 분야의 연구가 필요한 것이다. 여러 분야의 복합적인 연구가 진행 되어 우리가 원하는 조직이나 구조를 재현하고 그 기능을 재현할 수 있다 [3, 6].

## 3. 3D 바이오 프린팅에 사용되는 소재

### 3.1. 자연유래 고분자

3D 바이오 프린팅에서 사용되는 재료는 크게 2가지로 구분이 가능하다. 첫번째로 자연유래 고분자이다. 여기에 포함되는 대표적인 재료로 젤라틴, 키토산, 콜라겐, 히알루론산, 알지네이트, 아가, 젤란검, 피브린, 케라틴, 셀룰로오스 등이 존

재한다 [7]. 이런 천연고분자 물질의 장점으로는 가공 및 조형이 쉽고 생체적합성이 높으며 인체에 도입 되었을 때 대부분 좋은 생리활성을 갖고 세포부착성이 좋으며 면역반응이 일어나지 않아서 생체모방 ECM을 제작하기에 좋다 [8]. 단점으로는 내열성이 낮아 열에 의한 변성이 쉽게 일어나고 기계적 물성이 낮아서 물리적 힘에 의해서 구조나 형태가 쉽게 변형되며 몸에서 빠르게 분해되기 때문에 분해속도 조절이 어렵다. 이러한 문제점을 극복하기 위해서 일반적으로 화합물이나 자외선을 이용하여 가교를 시켜서 물성을 확보하게 된다. 하지만 가교에 사용되는 화합물은 일반적으로 세포에 독성을 갖고 있고 자외선의 경우 세포의 활성을 낮추거나 사멸하게 한다 (Table 2). 일반적으로 천연고분자는 하이드로겔이나 인공피부, 약물 전달체 제작에 사용된다.

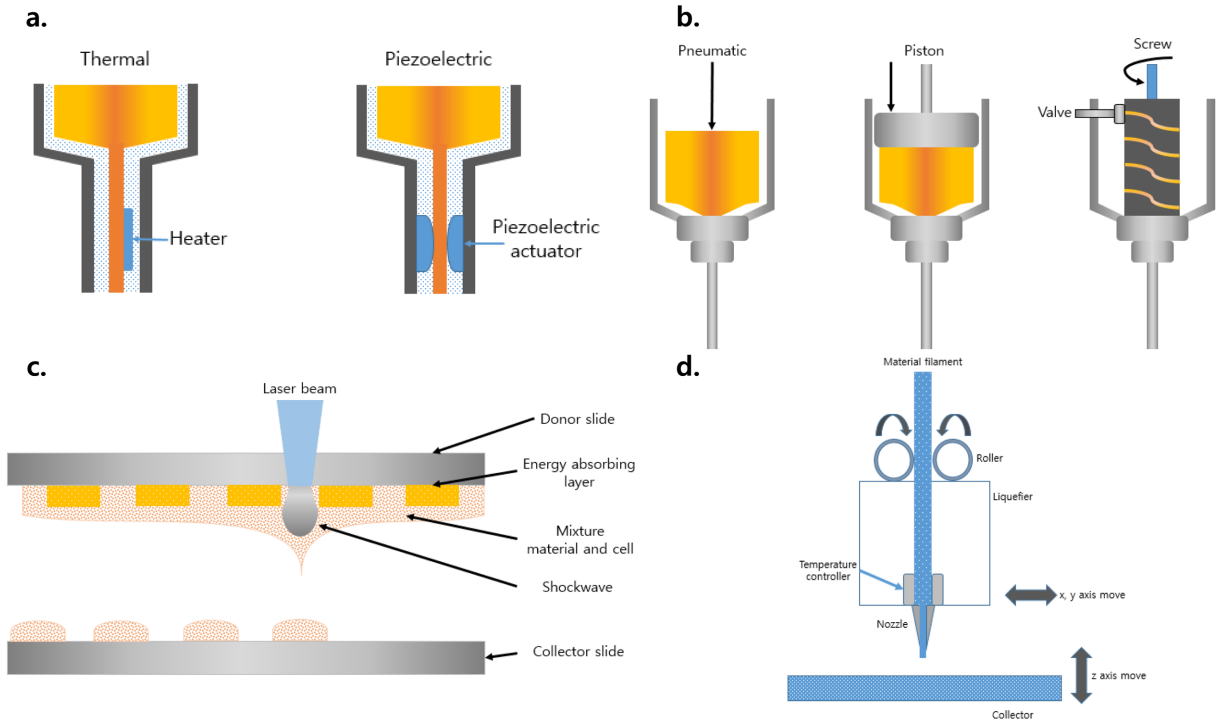
### 3.2. 합성 고분자

합성고분자는 보통 PLA (Poly lactic acid), PEG (Poly ethylene glycol), PVA (Poly vinyl alcohol), PLLA (Poly L lactic acid), PLGA (Poly lactic-co-glycolic acid), PCL (Poly-caprolactone) [9] 등이 존재한다. 천연고분자의 경우 하이드로겔 상태로 만드는 것이 쉽다. 이에 비해서 합성고분자는 형태를 만들기 위해서 열을 가하거나 유기용매로 녹인 후 형태를 만들어야 하기 때문에 천연고분자에 비해서 가공이 어렵고 생리활성이 떨어진다. 합성고분자들은 일반적으로 생분해성 고분자이기 때문에 사람의 신체 내에서 분해가 되며 분해산물 역시 세포 독성을 갖지 않는다. 또한 천연고분자에 비해서 기계적 물성이 좋아서 구조나 형태를 만들 때 필요한 물성이나 강도를 확보하기가 좋고 인체 내에서 분해 속도를 조절하기 좋다. 또한 FDA 승인이 되어 의료용 재료로 사용하기 적합하다(Table 2).

## 4. 3D 바이오 프린팅 방법

### 4.1. 잉크젯 바이오 프린팅 방식

잉크젯 (Inkjet) 프린터는 일반적으로 가장 많이 사용되는 3D 프린터이며 이 기술은 여러 분야에서 사용되는 기술이다. 최



**Fig. 1.** Bio-printer dispenser type. (a) Inkjet bio-printer, (b) Microextrusion bio-printer, (c) Laser assisted bio-printer, (d) Fused deposition modeling bio-printer.

초의 잉크젯프린터는 상업적으로 사용 가능한 2차원 기반으로 개발되었다 [10]. 잉크젯프린터를 3D 잉크젯 바이오 프린터로 만들기 위해서 잉크를 생체재료로 바꾸고 종이역할을 하는 부분이 움직이는 stage로 교체되었다. 3D 잉크젯 바이오 프린터는 정확도와 속도부분에서 문제점을 해결하기 위해서 많은 연구가 되고 있으며, 이를 통해서 크게 두 종류의 3D 잉크젯 바이오 프린터가 개발되었다. 첫 번째로 열 조형 잉크젯프린터이다. 산업에서 사용되는 열 조형 잉크젯 프린터의 경우 재료를 분사하는 노즐 부분에서 200~300°C 열을 가해서 재료를 녹이는 방식이다. 이러한 경우 노즐에서 가해지는 온도가 너무 높아 자연유래 고분자나, 세포 및 생리활성을 위한 인자, 유전물질 등이 사멸하거나 변형, 파괴된다. 이것을 극복하기 위해서 3D 잉크젯 바이오 프린터는 보통 노즐 부분에 2 μs 주기로 40~45°C의 온도를 가해서 생체재료를 녹여 잉크 방울을 만든다 [11]. 3D 잉크젯 바이오 프린터의 장점으로는 장비의 가격이 저렴하다는 것과 사출속도가 빠르기 때문에 제품의 제작시간이 짧다는 것이다. 다른 바이오 프린터와 비교하면 제품에 들어가는 세포의 수는 적은 편이지만 비교적 낮은 점도를 갖는 재료를 사용해서 제품을 제작할 수 있어서 세포부착성은 높다 [12]. 하지만 단점으로는 일정하지 않은 세포 포장 (cell encapsulation) 과 그것에 따른 세포의 노출, 온도에 의한 생체재료의 변성, 일정하지 않은 잉크 방울 크기, 잉크 방울의 일정하지 않은 방향성이 있다 [13]. 재료의 점성 때문에 잉크 방울 한 개에 들어가는 세포

수도 제한적이고 노즐이 점도 때문에 자주 막힌다 [14,15]. 제품을 만든 후 가교를 통해서 구조와 물리적 특성을 유지해야 하는데 가교방법은 자외선을 이용한 방법과 화학약품을 이용한 방법이 있다. 자외선의 경우 가교를 하는 동안 세포가 사멸하거나 유전물질이 변성될 가능성이 있고 화학약품의 경우 가교에 사용되는 화학물질이 세포에 독성을 가지고 있다는 단점이 존재한다. 이러한 단점 때문에 3D 잉크젯 바이오 프린터는 많은 개선이 필요하며 현재는 잉크젯 바이오 프린터와 전기방사를 합친 전기방사-잉크젯 바이오 프린터가 개발되었다 [16,17].

두 번째 잉크젯 바이오 프린팅 기술로는 피에조 소자 또는 압전 소자를 이용한 피에조 방식 (piezoelectric) 3D 바이오 프린터가 있다. 이 경우 노즐에 존재하는 온도 조절기가 없고 대신 피에조 소자가 존재한다. 피에조 소자에 전압을 가하게 되면 모양이 변하면서 생기는 물리적 힘을 통해서 생체 재료를 일정한 주기로 잘라서 잉크 방울을 만든다 [18]. 피에조 3D 바이오 프린터의 경우 잉크 방울 크기 조절이 가능한 반면 일정한 물리적 충격을 받기 때문에 세포의 사멸을 유도한다.

**4.2. 미세압출 바이오 프린팅 방식**

미세 압출 (microextrusion) 3D 프린팅은 상업적인 부분에서 가장 많이 사용되는 방식이다. 미세압출 3D 바이오 프린터는 일반적으로 온도를 조절하여 생체재료를 다루는 부분과

dispenser, stage로 구성된다. dispenser와 stage가 x, y, z축으로 움직여서 제품을 적층 방식으로 제작하는데 내부에 설치된 비디오 카메라를 통해서 제작 과정을 조정하는 것이 가능하다. 장비 내부에 dispenser를 여러 개 설치해서 기기의 재설정 없이 한번에 여러 종류의 생체 재료를 이용하여 조직이나 장기, 뼈를 만드는 것이 가능하다. 미세압출 3D 바이오 프린터는 잉크젯과 달리 염주알 같은 bead를 만들어서 사출한다. dispenser가 생체재료를 bead형태로 만들어서 방출하여 적층 방식으로 구조를 만든다. 미세압출 3D 바이오 프린터의 dispenser는 크게 2종류가 존재하는데 pneumatic 방식과 mechanical 방식이 있다. Pneumatic dispenser의 경우 가스의 압력을 이용하여 재료를 사출하는 간접적인 방식이며 mechanical dispenser의 경우 피스톤이나 스크류를 이용하여 직접적으로 사출하는 방식이다. Pneumatic dispenser의 경우 간단한 구동방법을 가지고 있으나 공압에 따른 압력의 제한이 생긴다. mechanical dispenser의 경우 공간적으로 조절하기 좋으나 작고 복잡한 부품으로 구성되며 최대 압력에 제한이 있다. 미세압출방식은 매우 넓은 범위의 유체를 재료로서 사용 가능하다. 잉크젯방식의 경우 사용 가능한 점도의 범위가 한정적인 것에 비해서 미세압출방식은 넓은 범위의 점도를 사용할 수 있기 때문에 다양한 재료를 사용하는 것이 가능하다. 사출 형식도 방울 형태가 아니라 염주형태로 사출하기 때문에 방울보다 더 많은 세포를 주입하는 것이 가능하다 [14]. 이것 때문에 몇몇 연구팀은 세포만을 이용하여 3차원의 조직을 만들기도 하며 여러 종류의 세포를 가진 cell spheroid를 이용하여 3차원 구조를 만들기도 한다. Cell spheroids를 이용한 장점으로 조직화를 빠르게 해주며 복잡한 구조를 빠르게 형성하게 해준다 [19,20]. 단점으로는 높은 점성으로 인하여 잉크젯 바이오 프린팅 기술에 비해서 낮은 세포 부착성을 갖고 세포의 생존율도 낮은 편이다. 또한 높은 점도와 사출 압력 때문에 노즐이 자주 막힌다.

### 4.3. Laser assisted 바이오 프린팅 방식

Laser assisted 바이오 프린팅 방식은 기본적으로 laser를 이용해서 재료에 에너지를 전달하여 구조를 만드는 방식이다. 기본적으로 Laser assisted 바이오-프린터는 donor slide, energy-absorbing layer, collector slide로 구성되며 laser를 이용하여 bubble을 형성시켜서 구조를 만든다. Laser assisted 바이오-프린터는 노즐을 사용하지 않고 재료가 노출되어 있기 때문에 laser의 세기, 표면장력, 재료물질의 습도, 재료와 collector 사이의 거리, 재료의 두께와 점도에 영향을 받는다. 대신 노즐을 사용하지 않으므로 노즐이 막히는 문제는 없다. 보통 Laser assisted 바이오 프린터는 잉크젯에 비해서 다양한 종류의 재료를 사용할 수 있으며 더 높은 세포 부착성을 갖는다. 또한 laser를 사용하기 때문에 한 개의 bubble에 많은 양의 세포를 넣을 수도 있다 [21]. 하지만 단점으로는 원하는 모양을 얻기 위해서는 가교를 빠르게 진행시켜야 하며 여러 종류의 재료를 사용할 때 각 재료마다 다른 energy-absorbing layer를 사용해야 하기 때문에 비용이 많이 들고 제작 시간이 길

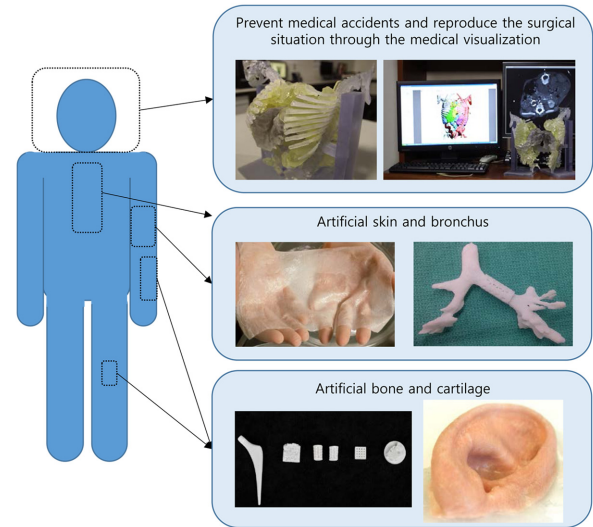


Fig. 2. 3D Bio-printer applications.

다는 것이 문제이다 [3,22,23].

### 4.4. 용융압출조형 바이오 프린팅 방식

용융압출조형 (Fused deposition modeling; FDM) 방식은 1980년에도에 개발되어 다양하게 사용되었다. 방식으로는 필라멘트로 이루어진 소재를 롤러를 이용하여 liquefier에 집어 넣고 liquefier에 설치되어 있는 온도조절기로 필라멘트를 녹인 후 노즐에서 collector로 분출한다. 보통은 열가소성 고분자 물질을 가공할 때 많이 사용되는 기술이나 용융압출조형 바이오 프린팅에서는 생체적합성을 가진 합성 고분자 물질을 가공할 때 많이 사용된다 [24]. 보통 합성고분자의 경우 녹는점은 매우 높지만 glass transition temperature는 낮아서 40~60°C에서 용융이 가능해서 용융압출조형 방식을 이용하여 사출하여 형태를 만드는 것이 용이하다. 장점으로는 장비의 가격이 저렴하며 여러 종류의 재료를 사용할 때 용이하다. 필라멘트 형태의 재료를 바꿔주기만 하면 재료를 바꿀 수 있기 때문에 여러 종류의 재료를 이용한 제품을 만드는 것이 용이하다. 단점으로는 노즐을 사용하기 때문에 막히는 현상이 있으며 필라멘트 형태의 재료를 사용해야 하기 때문에 천연고분자를 사용하기 어려우며 세포를 포함하는 조직을 만드는 것이 어렵다.

### 5. 3D 바이오 프린팅의 응용

현재 3D 바이오 프린팅 기술은 여러 분야에서 사용된다. 의료분야에서는 의료용 시각화를 예로 들 수 있다. 외과수술에 있어서 뇌나 심장 같이 혈관이 많고 복잡한 부분은 수술의 진행이 어려운데 MRI나 CT촬영을 통해서 수술 부위의 정보를 수집하고 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 모델을 만

들어 실제 수술과 비슷한 상황을 재현함으로써 수술을 더 효율적으로 집도할 수 있도록 도와줄 수 있으며 의료사고를 예방할 수 있다 [25,26]. 다른 활용 분야로는 지지체 분야가 존재한다 [27]. 현재 의료업계에서는 대부분 뼈에 생긴 손상이나 질병, 골절을 금속이나 세라믹, 동종이식을 통해서 치료한다. 하지만 이러한 치료는 치료기간이 길고 자가면역반응 같은 문제점을 동반한다. 이러한 문제점을 극복하기 위해서 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 생분해성을 가진 합성고분자나 천연 고분자를 이용하여 손상된 부위를 대체할 인공 뼈를 제작하고 필요한 성장인자와 세포를 이식한다. 이러한 방식으로 치료기간을 단축하고 뼈의 재생에 도움을 주는 지지체를 제작하고 있다. 3D 바이오 프린팅 기술은 조직이나 장기의 제작에도 사용되고 있다. 바이오 프린팅을 이용한 2차원 구조물로는 인공피부나 연골이 제작되고 있으며 3차원 구조물로 혈관 및 심장판막, 기관지, 신장 제작에도 사용되고 있다. 이 분야의 경우 아직 개발단계에 있고 많은 문제점을 가지고 있으나 각종 응급상황에서 응용되어 사용되고 있다.

## 6. 전망

현재 3D 바이오 프린팅 기술은 많은 문제점을 가지고 있으며 개선해야 하는 점이 많다. 바이오 프린팅 기술 및 재료, 세포 분야에서도 개선점이 필요하다. 하지만 3D 바이오 프린팅 기술은 아직 초기단계임에도 불구하고 사람에게 사용할 수 있는 지지체나 조직, 장기를 만들어 내고 있으며 이것들을 성공적으로 이식하고 있다. 기술적으로 개선 해야 할 부분으로 바이오 프린팅 기술의 해상도와 속도, 신뢰도 부분이 있으며 재료 부분에 있어서는 생체적합성을 가진 재료를 개발해야 한다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 우리 몸이 갖고 있는 생체환경을 이해해야 하며 신체 각각의 부위가 갖는 특징을 이해해야 한다. 신체부위에 따라서 세포의 종류와 구조가 틀리며 기능이 다르다. 단순히 그 조직을 대체하는 것이 아니라 그 조직이 재생하는데 도움을 주어야 하며 조직 재생 후에는 분해되어 사라져야 한다. 현재 3D 바이오 프린팅 기술에서 사용되는 재료는 대부분 천연 고분자로 이루어져 있다. 하지만 이러한 천연 고분자의 경우 높은 생리활성을 갖고 있는 반면에 물리적 강도가 매우 약해서 신체조직이 재생되는 동안 그 구조를 유지하기 힘들며 대부분 사람 유래가 아닌 동물 유래이기 때문에 FDA승인을 얻지 못한 재료가 많고 원료 단가가 높은 편이다. 이에 반해서 PLLA나 PLGA 같이 합성고분자의 경우 천연고분자에 비해서 생리활성은 떨어지나 인체에 비슷한 높은 기계적 물성을 확보할 수 있으며 소형 및 특정한 구조를 만드는 것이 유용하며 분해속도를 조절하는 것이 용이하다. 또한 FDA승인을 얻은 제품도 많이 나와있다. 약물 전달체 개발에 있어서도 합성고분자는 많이 사용된다. 특정부위 및 특정 기간에 약물을 방출하여 회복에 도움을 주거나 질병치료에 사용된다. 이러한 부분 역시 3D 바이오 프린팅 기술에 응용이 가능하다. 단순히 기계적 물성

을 제공하는 것이 아니라 각종 약물이나 성장인자를 합성고분자를 이용하여 제작한 제품에 적용함으로써 조직의 재생에 도움을 줄 수 있다. 현재 지지체나 인공장기가 직면한 혈관생성부분에 있어서도 제작 시에 혈관 성장인자를 도입하여 공간 확보 및 혈관생성의 유도를 통해서 세포를 더욱 효율적으로 생존시키고 조직 재생을 촉진할 수 있다. 이러한 부분에 있어서 PLLA나 PLGA 같은 합성고분자를 이용한 지지체나 조직재생용 구조물 제작은 의료분야에서 전망이 좋다. 현재 바이오 프린팅 기술은 대부분 실험실 단계에 머물러 있으나 지속적인 기술의 개량과 소재의 개발, 무해성 검증도 이루어질 것이다. 아직은 실제 장치와 비교하면 바이오 프린팅 기술로 제작한 구조물은 생물학적 기능이나 물리적 강도가 많이 떨어지나 지속적인 개발을 통해서 실제조직과 유사하게 개발 및 향상될 것이고 신체기능의 결손을 보완하는 수준까지 개발될 것으로 예상된다.

## Acknowledgements

본 연구는 미래창조과학부 과학벨트기능지구지원사업 기능지구 공동연구법인 설립 및 운영지원 사업 (과제번호 2015K000022) 및 세종바이오 기관주요사업의 지원으로 수행되었으며, 이에 관계자 여러분께 감사드립니다.

## REFERENCES

- Gross, B. C., et al. (2014) Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal. Chem.* 86: 3240-3253.
- Bose, S., M. Roy, and A. Bandyopadhyay. (2012) Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* 30: 546-554.
- Murphy, S. V. and A. Atala (2014) 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat. Biotechnol.* 32: 773-785.
- Williams, David F. (2008) On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 29: 2941-2953.
- Peltola, S. M., et al. (2008) A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Ann. Med.* 40: 268-280.
- Phillippi, J. A., et al. (2008) Microenvironments engineered by ink-jet bioprinting spatially direct adult stem cells toward muscle- and bone-like subpopulations. *Stem Cells* 26: 127-134.
- Skardal, Aleksander, et al. (2010) Photocrosslinkable hyaluronan-gelatin hydrogels for two-step bioprinting. *Tissue Eng. Part A* 16: 2675-2685.
- Gillette, B. M., J. A. Jensen, M. Wang, J. Tchao, and S. K. Sia (2010) Dynamic hydrogels: switching of 3D microenvironments using two-component naturally derived extracellular matrices. *Adv. Mater.* 22: 686-691.
- Park, J. S., et al. (2007) In vitro and in vivo test of PEG/PCL-based hydrogel scaffold for cell delivery application. *J. Control Release.* 124: 51-59.

10. Singh, M., H. M. Haverinen, P. Dhagat, and G. E. Jabbour. (2010) Inkjet printing-process and its applications. *Adv. Mater.* 22: 673-685.
11. Cui, X., et al. (2010) Cell damage evaluation of thermal inkjet printed Chinese hamster ovary cells. *Biotechnol. Bioeng.* 106: 963-969.
12. Xu, T., et al. (2006) Viability and electrophysiology of neural cell structures generated by the inkjet printing method. *Biomaterials* 27: 3580-3588.
13. Xu, T., et al. (2005) Inkjet printing of viable mammalian cells. *Biomaterials* 26: 93-99.
14. Nair, K., et al. (2009) Characterization of cell viability during bioprinting processes. *Biotechnol. J.* 4: 1168-1177.
15. Hunt, N. C., G. L. (2010) Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine. *Biotechnol. Lett.* 32: 733-742.
16. Xu, T., et al. (2013) Hybrid printing of mechanically and biologically improved constructs for cartilage tissue engineering applications. *Biofabrication* 5: 015001.
17. Park, S. H., et al. (2008) Development of dual scale scaffolds via direct polymer melt deposition and electrospinning for applications in tissue regeneration. *Acta Biomater.* 4: 1198-1207.
18. Kim, J. D., J. S. Choi, B. S. Kim, Y. C. Choi, and Y. W. Cho (2010) Piezoelectric inkjet printing of polymers: Stem cell patterning on polymer substrates. *Polymer* 51: 2147-2154.
19. Mironov, V., R. P. Visconti, V. Kasyanov, G. Forgacs, C. J. Drake, and R. R. Markwald (2009) Organ printing: tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials* 30: 2164-2174.
20. Derby, B. (2012) Printing and prototyping of tissues and scaffolds. *Science* 338: 921-926.
21. Guillotin, B., et al. (2010) Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell density and microscale organization. *Biomaterials* 31: 7250-7256.
22. Guillemot, F., et al. (2010) High-throughput laser printing of cells and biomaterials for tissue engineering. *Acta Biomater.* 6: 2494-2500.
23. Guillemot, F., et al. (2010) Laser-assisted cell printing: Principle, physical parameters versus cell fate and perspectives in tissue engineering. *Nanomedicine (Lond.)* 5: 507-515.
24. Zein, I., et al. (2002) Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials* 23: 1169-1185.
25. Jakab, K., et al. (2006) Three-dimensional tissue constructs built by bioprinting. *Biorheology* 43: 509-513.
26. Hockaday, L.A., et al. (2012) Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication* 4: 035005.
27. Lee, J. Y., et al. (2013) Customized biomimetic scaffolds created by indirect three-dimensional printing for tissue engineering. *Biofabrication* 5: 045003.
28. Shapeways, 3D Printing Helps Save and Separate Conjoined Texas Twins. <http://www.shapeways.com>. (2015).
29. Psfk, 3D Printing Skin Grafts to Heal Burns. <http://www.psfk.com>. (2014).
30. Michigan, U. O., Baby's life saved with groundbreaking 3D printed device from University of Michigan that restored his breathing. <http://www.uofmhealth.org>. (2013).
31. CNN, Artificial eyes, plastic skulls: 3-D printing the human body. <http://edition.cnn.com>. (2014).