

조직 공학용 생분해성 고분자 : 총설

박병규

한국과학기술정보연구원 ReSEAT 프로그램

Biodegradable Polymers for Tissue Engineering : Review Article

Byoung Kyeu Park

ReSEAT Program, KISTI

(Manuscript received 31 August 2015; revised 25 October 2015; accepted 26 October 2015)

Abstract: Scaffolds play a crucial role in the tissue engineering. Biodegradable polymers with great processing flexibility and biocompatibility are predominant scaffolding materials. New developments in biodegradable polymers and their nanocomposites for the tissue engineering are discussed. Recent development in the scaffold designs that mimic nano and micro features of the extracellular matrix (ECM) of bones, cartilages, and vascular vessels are presented as well.

Key words: Biodegradable polymer, Tissue engineering, Scaffold, Bone, Cartilage, Vascular vessel

251

1. 서론

조직공학은 조직이식 및 자가 조직 보수의 한계를 극복하기 위해 1980년대 후반에 등장한 손상된 조직 및 기관을 보수 혹은 재생하는 유망한 접근법으로 지방족 에스테르 계 합성 생분해성 고분자인 polyglycolide (PGA) 메쉬 상의 연골세포의 성장 및 PGA 중공 섬유 내의 간 세포 배양이 최초로 시작된 이래 10년 이내에 실질적으로 인체 내 모든 장기에 조직공학이 적용되기 시작하였다[1]. 조직공학은 세포, 유전자, 단백질과 같은 바이오 인자를 스캐폴드로 알려진 다공성 분해성 임시 구조물에 이식하는 것으로 세포외기질 (extracellular material, ECM) 생성을 통해 새로운 조직을 생성한다[2]. 조직공학 과정에서 핵심적인 역할을 하는 스캐폴드는 조직의 원형 역할에 더하여 세포의 부착, 증식, 분열, 그리고 신 조직의 생성을 지원할 수 있어야 하므로 조성, 물리적 구조, 생물학적으로 기능하는 성분들 모두가 조직공학용 스캐폴드의 중요한 속성으로 가능한 한 ECM과

유사한 스캐폴드를 제작하는 것이 중요하다[3]. 이상적인 스캐폴드는 i) 조절 가능한 분해속도를 가진 무해한 분해생성물을 방출하는 생체적합성 생분해성 기질로서; ii) 영양소 및 폐기물의 이송을 원활히 하기 위해 서로 연결된 균일한 크기의 기공으로 이루어진 고 다공성 3-D 구조를 가지며; iii) 재생을 지지할 수 있는 안정된 형태를 가지며; iv) 세포와 잘 상호 반응할 수 있는 표면 화학 및 표면 형상을 가져야 한다[4].

금속, 세라믹, 고분자를 포함한 다양한 물질들이 스캐폴드용 소재로 개발되고 있지만, 가공성 및 생체적합성이 우수한 생분해성 고분자, 그 중에서도, 특히 잘 정의된 구조를 가지면서 천연고분자 사용 시 나타날 수 있는 면역반응의 염려가 없는 합성 생분해성 고분자가 가장 널리 사용되고 있다[5]. 천연고분자는 친수성이면서 세포신호 성분을 갖고 있어 세포의 부착, 증식, 분열을 증진시키며, 생체조직을 구성하는 성분과 일치 혹은 유사하여 생체적합성이 탁월한 장점이 있지만, 취약한 기계적 강도, 면역반응 및 감염의 우려, 제한적인 공급, 그리고 내열성이 나빠 가공이 상대적으로 어려운 문제가 있다. 이에 반해, 합성 생분해성 고분자는 그 분자구조, 분자량, 공중합 조성을 적절히 조절함으로써 분해 및 기계적 특성을 용도에 맞게 다양하게 변화시킬 수 있는 장점이 있지만, 그 주류를 이루는 폴리에스테르 계 생분해

Corresponding Author : Byoung Kyeu Park
ReSEAT Program, KISTI
TEL: +82-010-7135-0264, E-mail: pbkyeu@hotmail.com
이 연구는 미래창조과학부 과학기술진흥기금과 복권기금의 지원을 받아 수행되었음.

성 고분자의 경우 소수성으로 세포의 부착이 어렵고, 분해 생성물이 산성으로 국부적인 염증 유발 및 급격한 분해의 염려가 있다. 따라서 합성 생분해성 고분자와 천연고분자의 복합화를 통해 이 둘의 장점을 살리거나 혹은 생체적합성이 있는 인산칼슘 류(calcium phosphates, CaPs)와 같은 바이오 무기물을 첨가하여 강도 및 바이오 활성을 보장하거나, 더 나아가 바이오 활성 및 탄성과 같은 기능성 증진을 위한 새로운 기능성 생분해성 고분자의 합성이 지난 2세기 동안 광범위 하게 이루어지고 있다[3,6-7].

II. 조직공학용 주요 생분해성 고분자

조직공학용 스키펴드 제작에는 수술용 봉합사 소재로 60년대 말에 이미 FDA 승인을 받은 전술한 PGA를 시작으로 polylactide (PLA), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 그리고 polycaprolactone (PCL)과 같은 지방족 폴리에스테르(그림 1)가 가장 널리 사용되고 있다[2,8-9]. PGA는 다양한 형태의 부직포로 만들어져 현재 스키펴드에 가장 광범위하게 사용되고 있으며, 통상 체내에서 1-2개월 사이에 분해되어 기계적 강도를 잃는다. PLA는 그 반복 단위의 메칠 그룹 때문에 PGA에 비해 더욱 소수성을 띄어 분해에 수개월에서 1년까지도 걸린다. PLGA는 그 공중합비에 따라 PGA와 PLA 사이의 다양한 분해속도를 나타내고 유연하며 강인성이 우수하다. 한편, PCL은 분해속도가 더욱 느리지만 유리전이온도(Tg)가 낮아 상온 유연성이 우수하다(표 1)[11].

폴리에스테르 계 다음으로 많이 사용되는 폴리우레탄은 인조 심혈관 등의 소재로 널리 사용되고 있는데, 2000년 초에 독성이 매우 낮은 아미노산 계 diisocyanate 및 지방족 diisocyanate를 사용한 생분해성 폴리우레탄이 개발되어 부작용 없이 세포 접착 및 증식이 가능한 소재로 주목을 받고

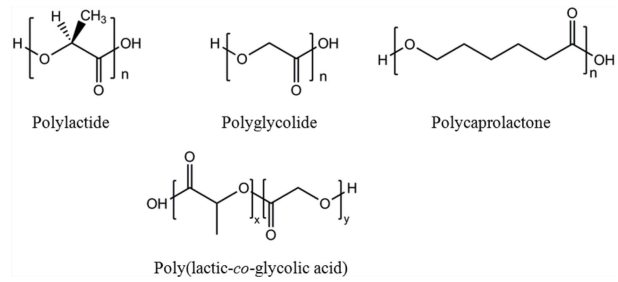


그림 1. 조직공학용 주요 합성 생분해성 고분자의 화학구조.
Fig. 1. Scheme showing the chemical structure of main biodegradable polymer used in biomedicine[10].

있다[12]. Poly(glycerol sebacate) (PGS)는 2002년에 연-조직 재생을 위해 처음 개발되었으며, 그 탄성체 특성을 살려 심근, 혈관, 신경, 연골, 각막과 같은 연-조직 재생을 주 타깃으로 하고 있으며, 생산 비용이 비교적 저렴하고, 가교도를 조절하여 기계적 특성 및 분해속도를 쉽게 조절할 수가 있다[13]. 폴리포스파젠 또한 비교적 최근에 개발된 합성 생분해성 고분자로 그 주쇄에 인 및 질소를 교호적으로 가지고 있어 측쇄를 바꿈으로써 다양한 특성을 가지는 생분해성 고분자의 합성이 가능하다. 최근에 탄성을 나타내는 폴리포스파젠이 개발되어 연-조직 조직공학에 적용이 시도되고 있다[14].

대표적인 천연고분자인 콜라겐은 동물 결합 세포의 주성분으로 다양한 폴리펩타이드로 구성되어 있으며, 특히 뼈 및 관절 연골 ECM의 주성분으로 뼈 및 연골 조직공학 용 스키펴드 소재로 적합하여, 콜라겐/무기물 복합재료가 뼈-이식 재료 FDA 승인을 받았다[15]. 키토산 또한 ECM 주성분 중의 하나인 glycosaminoglycans과 유사한 구조를 가지고 있으며 양전하를 띄기 때문에 음전하를 띄는 생체조직 표면의 부착성이 양호하고 항 세균성을 가지고 있어 창상 피

252

표 1. 전형적인 조직공학용 합성 생분해성 고분자의 분해 및 기계적 특성.

Table 1. Mechanical properties of typical polymers and copolymers for tissue engineering[11].

Materials	Compressive/tensile strength (MPa)	Young's modulus (GPa)	Elongation (%)	Melting point (°C)	Glass-transition temp (°C)	Loss of strength (months)	Loss of mass (months)
PLLA poly(L-lactide)	28-2300	4.8	5-10	175	60-65	6	24-68
PDLLA poly(DL-lactide)	29-150	1.9	3-10	165-180	40-69	1-2	12-16
PGA poly(glycolide)	350-920	12.5	15-20	200	35-40	1-2	6-12
85/15 DLPLG poly(DL-lactide-co-glycolide)					50-55		5-6
75/25 DLPLG poly(DL-lactide-co-glycolide)	41.4-55.2	2.0	3-10	Amorphous	50-55	1-2	4-5
65/35 DLPLG poly(DL-lactide-co-glycolide)					45-50		3-4
50/50 DLPLG poly(DL-lactide-co-glycolide)					45-50		1-2
PCL poly(ε-caprolactone)	23	0.4	300-500	57	50-60	9-12	>24

표 2. 연골 조직공학용 주요 생분해성 고분자의 장단점.

Table 2. Advantages and disadvantages of several natural and synthetic biodegradable polymers for cartilage tissue engineering[16]. Copyright Elsevier 2010. Reprinted with permission.

Polymers	Disadvantages	Advantages
Chitosan	Low tensile and compressive properties, low processability.	Antibacterial activity, low toxicity, good cell interaction, good biocompatibility, renewability, water solubility, stability to variations of pH.
Collagen	Low tensile and compressive properties, high degradation rate.	Low antigenicity, good cell adhesion, biological signaling, biodegradability.
Hyaluronic acid	Not support thermodynamically cell attachment. Hydrophilic surface.	No immunogenicity, good cell interaction.
Alginates	Hard processability, low tensile properties.	Injectable polymers, easily crosslinking under mild condition, high and tunable porosity scaffold, high diffusion rates of macromolecules, good cell incorporation.
Poly(ϵ -caprolactone)	Long term degradation application due to slow degradation rate, susceptible to undergo auto-catalyzed bulk hydrolysis, hydrophobic surface then no cell interaction.	FDA approval, easily processable.
Polyurethane	Acidic degradation byproducts in poly(ester urethanes) causing autocatalyzed degradation and <i>in vivo</i> inflammation.	Good tensile and compressive properties and also biological properties such as cell attachment, incorporation and supporting chondrocyte phenotype, and low infection.
PLGA	Low biological properties such as cell attachment, incorporation and supporting chondrocyte phenotype, releasing acidic degradation byproducts caused inflammatory response.	FDA approval, tailorable physicomechanical properties.

복제 및 인공피부 재생 등에 사용되고 있다. 한편, 알기네이트는 키토산과 반대로 음전하를 띄고 있어 금속이온과 결합하여 겔을 형성하기 때문 다량의 물을 흡수하고 지혈 효과를 발현하므로 창상 피복체에 주로 사용되고 있지만, 바이오 활성이 없는 단점이 있다. 히알루론산은 가교하여 겔 상태로 주로 사용하는데 키토산과 마찬가지로 다양한 조직 내 ECM의 주성분으로 세포 침투성이 좋아 스캐폴드 소재로 널리 사용되고 있다[1]. 이들 중에서 특히 연골 조직공학에 널리 사용되는 천연 및 합성 생분해성 고분자의 장단점을 표 2에 정리했다.

III. 조직공학용 스캐폴드 제작

화학적인 구조와 함께 스캐폴드의 미세 구조도 매우 중요하다. 스캐폴드에 요구되는 주요 사항의 하나는 균일한 분포의 연결된 기공을 가진 다공성 구조를 가지는 것으로, 간 재생에는 20 μm [17], 피부 재생에는 20-150 μm [18], 뼈 재생에는 200-400 μm [19]의 기공 크기가 적합한 것으로 문헌상에 보고되어 있다. 3-D 다공성 구조체를 제작하는 기술은 크게 전통적 및 진보적 기술로 구분된다. 전통적 기술로

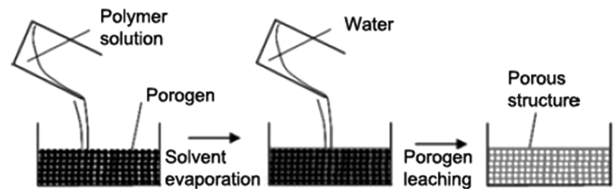


그림 2. 용매 캐스팅/입자 침출에 의한 다공성 스캐폴드 제작 개념도. Fig. 2. Scaffold preparation using solvent casting combined with the salt leaching technique[20].

는 용매 캐스팅/입자 침출, 열 유도 상분리, 가스 발포, 유화 동결건조, 용융 몰딩이 있으며, 이 중에서 용매 캐스팅/입자 침출(그림 2)이 가장 보편적으로 사용되고 있다. 용융 몰딩은 용매를 사용하지 않는 장점은 있지만 미 발포 표면이 형성되는 문제가 있으며, 용매를 사용하지 않는 또 다른 기술인 가스 발포는 기공 크기의 조절이 어렵고, 유화 동결건조 또한 용매를 사용하지 않지만 유화 안정성의 향상을 위해 계면활성제를 사용해야 한다. 전통적인 방법을 사용하면 대부분의 경우 200 μm 이하의 기공 크기를 가지는 다공성 고분자 구조체를 쉽게 만들 수 있지만, 스캐폴드 내부 구조 및 기공 연결성의 제어가 어려운 문제가 있다[12].

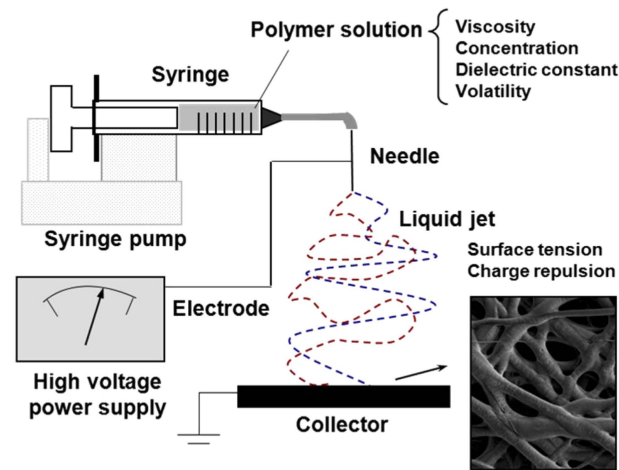


그림 3. 전기 방사 개념도.
Fig. 3. Schematic diagram showing the electrospinning process[10].

진보적 기술로는 전기방사 및 고속 프로토타이핑(3-D 프린팅)이 있다. 전기방사(그림 3) 및 3-D 프린팅은 매우 정교한 기술로서 새로운 조직구조를 모방할 수 있고, 또한 약물을 동시에 주입할 수 있어 주목을 받고 있다[21-22]. 전기방사를 사용하면 생체 ECM 구조와 유사한 탄성이 있는 망상 구조를 만들 수 있고, 또한 바이오 활성 물질과 함께 방사할 수도 있어 간엽성 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)와 같은 세포를 지지하기 위한 인공 ECM 조직 생산에 유용하다[23]. 3-D 프린팅에 사용할 수 있는 생분해성 고분자로는 PCL, PLGA, PLLA, PLGA/PCL를 위시하여 바이오 세라믹 복합재료인 PLGA/tricalcium phosphate (TCP), PCL/hydroxyapatite (HAp), PCL/TCP, PCL/PLGA/TCP 등 다양하지만, 고분자 입자의 결합체 역할을 하는 용매가 대부분의 잉크젯 헤드들을 녹이는 경우가 많아서, 비 생분해성 수지를 사용한 3-D 프린팅으로 주형용 몰드를 먼저 만들고 여기에 생분해성 수지를 주형하는 간접 3-D 프린팅 방법을 사용하기도 한다[22]. 광분해성 3-D 프린팅과 리소그래피를 조합한 입체 리소그래피로 고분자 구조물의 정밀한 공간 구성이 가능하고 전통적인 방법에 비해 높은 강도를 나타내는 다공성 고분자 구조물을 만들 수 있다. 예를 들어 methacrylate기를 부착한 광경화성 poly(trimethylene carbonate) (PTMC)를 사용하면 구조적으로 정교한 혈관, 연골, 그리고 뼈 조직 공학 용 다공성 스캐폴드(그림 3) 제작이 가능한 것으로 보고되어 있다[24]. 이들 스캐폴드 제작 방법 및 FDA 승인을 획득한 생분해성 폴리에스테르 계 수지를 조합하여 다양한 조직 및 기관 용 스캐폴드가 제작되어 시험되고 있는데, 그 한 예로 PCL을 사용한 경우를 표 3에 예시했다[2].

254

IV. 조직공학용 생분해성 기능성 고분자 개발동향

기능성 및 바이오 활성 증진을 위한 다양한 기능성 고분자들이 개발되고 있다. 먼저, 하이드로겔은 다량의 물을 흡수할 수 있는 가교된 친수성 고분자로 연-조직과 구조적으로 매우 흡사하여 조직공학용으로 많이 연구되고 있다. 특히, 세포 적재 하이드로겔을 사용하면 분해에 따라 기공의 수 및 크기가 증가하여 세포 분비물의 확산 및 퇴적에 유리하다. 하이드로겔 기재로는 알기네이트, 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 키토산, 히알루론산과 같은 천연고분자가 주로 사용되고 있다. 가교제 없이 이온결합 혹은 수소결합에 의해 형성되는 알기네이트, 키토산, 히알루론산 겔은 무해하고, 주입도 가능하기 때문에 조직공학용 세포 캡슐화체로도 널리 검토되고 있으며, 외상 치유용 스캐폴드에도 활용되고 있다. 이에 비해 글루타르알데히드로 가교한 콜라겐은 강도 부족, 면역 반응의 우려, 그리고 고가인 문제가 있다[25]. 합성 고분자 겔로는 poly(ethylene glycol) (PEG) 계인 Pluronic이 있지만, 생분해성이 없어 이를 해소하기 위해 효소분해성이 있는 펩타이드와 블록공중합 하거나 PLGA-*b*-PEG-*b*-PLGA나 PEG-*b*-PLLA-*b*-PEG와 같이 생분해성 고분자와의 블록공중합물을 만들기도 한다[26].

혈관, 피부, 심장 근육과 같은 연-조직의 재생 혹은 조직 공학에는 반복하중에 견딜 수 있는 유연한 탄성체가 적합하기 때문에 생분해성 탄성체에 대한 관심이 높아지고 있다[27]. Poly(ester-urethane)은 연-조직 조직공학에 사용되고 있는 대표적인 생분해성 탄성체로 그 블록 구조를 변화시킴으로써 다양한 특성을 발현하는 탄성체를 만들 수 있다. 50/50 PCL/PLA 공중합물, 1,4-BD, 1,4-BDI를 사용하여 합성한 poly(ester-urethane)으로 무릎 연골 재생을 위한 다공성 스캐폴드를 제작한 연구결과가 있으며[28], 지방족 diisocyanate인 HDI와 글리세롤, PCL triol, PEG를 사용하여 무 촉매로 무독성 생분해성 폴리우레탄 탄성체를 합성한 연구 결과도 나와 있다[29]. 블록공중합물로는 PTMC 계 공중합물인 PDLLA-*b*-PTMC-*b*-PDLLA가 잘 알려진 생분해성 탄성체의 하나인데, Maxon™ (Covidien, USA)라는 수술용 봉합사에 사용되고 있다[30]. 최근에는 형상기억 생분해성 블록공중합물을 스캐폴드 제작에 적용하려는 시도도 이루어지고 있다. PDLLA-*b*-PEG-*b*-PDLLA (PELA)/HAP로 제작한 스캐폴드를 그림 5와 같이 가열 변형시킨 후에 상온으로 냉각하여 만든 임시 형상을 다시 50°C로 가열하면 변형 전의 형상으로 회복된다[31]. 이런 형상기억 특성을 활용하면 스캐폴드의 인체 삽입이 용이해질 수가 있다. 광경화형 탄성체는 저온에서 경화가 일어나 가교되고 주입이 가능하기 때문에 관심을 모으고 있다. 한 예로 광경화형 poly(polyol sebacate)를 조직접착제 및 심근 재생에 사

표 3. 다양한 방법으로 제작한 PCL 계 스캐폴드의 적용 예.

Table 3. Various applications of PCL-based scaffolds prepared using different techniques[2].

Fabrication method	Scaffold composition	Application
Solvent casting	PCL films	For the repair of gaps in Achilles tendons in a rat model
Solvent casting and particulate leaching	PGCL scaffold	Smooth muscle tissue engineering in mechanical dynamic environment
	PCL/hydroxyapatite composite scaffold	Tissue-engineered bone grafts
Particulate leaching and filament winding technology	PLDLA/PCL-T scaffold	Meniscus tissue engineering
	PCL/PLLA scaffold	Bone tissue engineering
Precoagulation evaporation	PCL scaffold	Blood vessel regeneration
Casting and freeze drying	PCL/collagen scaffold	Trachea tissue engineering
Extrusion-particulate leaching	PLCL scaffold	Mechano-active vascular tissue engineering
Extrusion	Fibrin-covered PCL scaffold	Tissue engineering of aortic valve
Centrifugation	PCL cylindrical scaffolds	Bone tissue engineering
Melt blending	PCL/polyurethane scaffold	Cardiovascular implants
Electrospinning	PCL nanofiber mesh	Bone tissue scaffolds
	PCL/collagen nanofibers	Skeletal muscle tissue engineering
	PCL scaffold with TGF- β 1 growth	Cartilage tissue factor engineering
	PCL nanofibrous scaffold	Articular cartilage tissue engineering
	PCL scaffolds	Cardiovascular tissue engineering Neural tissue engineering scaffolds
	PLCL scaffold	Vascular tissue engineering
	PCL/collagen scaffold	Tissue-engineered skin substitutes Axonal nerve regeneration
	PCL/PEO fibrous mats	Skin tissue engineering
	PCL/PLA nanofibers	Vascular tissue engineering
	PCL/chitosan nanofibers	Nerve tissue engineering
Multi-layering electrospinning	PCL/hydroxyapatite and PCL/CaCO ₃ scaffolds	Bone tissue engineering
	PCL/PLA scaffolds	Blood vessel tissue engineering
Electrospinning and melt blending	PLCL/collagen scaffold	Skin, bladder, ureter and blood vessel tissue engineering
Freeze drying and freeze gelation	PCL/ β -TCP scaffold	Bone tissue engineering
	PCL/PVA scaffold	Cartilage tissue engineering
Extrusion and fused deposition modelling	PCL scaffold	Ligament growth
	PCL scaffold	Bone tissue engineering
Selective laser sintering Rapid prototyping	PCL/TCP scaffold	Drug delivery of gentamycin sulfate on infected wounds
	PCL/ β -TCP scaffold	Bone graft substitute in spinal reconstructive surgery
	PCL/PEO scaffolds	Bone tissue engineering
	PCL scaffold	Bone tissue engineering
	PCL scaffold	Bone tissue engineering
	PCL/fucoidan scaffold	Bone tissue engineering

용한 연구 결과가 나와 있으며[32], PTMC 계 광경화형 탄성체로 제작한 다공성 P스캐폴드에 감마선을 조사하여 형태 안정성을 향상시킨 후에 인간 혈관 세포를 심어 동맥 혈관의 중간층을 재현한 연구결과도 나와 있다[24]. 불규칙 형상의 결합 및 손상의 치유에는 주입 가능한 스캐폴드의 사용이 유리하다. 그 한 예로 스타 형 PLLA는 자기 조립에 의해 주입 가능한 나노섬유상 중공 입자를 형성하는데, 연

골 세포를 첨가한 이 주입 가능한 물질을 연골 재생에 사용하면 우수한 연골 보수 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다[33]. 주입 가능한 겔에도 연골 세포를 탑재하여 동일한 목적에 활용할 수 있는데(그림 6), 관련한 최근 연구 사례로는 소 혈청 알부민을 탑재한 poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) (PHBV)/gelatin 고무 블렌드 하이드로겔이 있다[34].

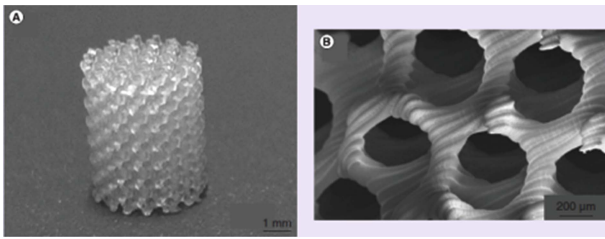


그림 4. 입체리소그래피에 의한 Poly(trimethylene carbonate) 스캐폴드.

Fig. 4. Poly(trimethylene carbonate) scaffold with a gyroid pore architecture built by stereolithography[24]. (A) photographic image and (B) SEM image. Copyright John Wiley and Sons 2011. Reprinted with permission.

1990년대에 와서 전기적 자극으로 세포의 접착, 증식, 분열 그리고 세포 활성을 조절할 수 있는 것으로 알려진 이후, 도전성 생분해성 고분자를 전기 자극에 민감한 신경, 뼈, 근육, 심장 조직 재생에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다 [21,35]. 특히, 피부, 근육, 혈관과 같은 조직의 ECM을 더 현실적으로 모방하기 위해서 탄성을 가진 도전성 생분해성 고분자도 개발되고 있는데, 한 예로 polyaniline/poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) 하이브리드를 전기방사하여 제작한 도전성 탄성 스캐폴드로 피부섬유 아세포의 접착을 증진시킨 사례가 보고되어 있다[36]. 그러나, 이들 도전성 고분자/생분해성 고분자 복합재료는 분해하여 염증 반응을 일으키는 잔해물을 남길 수 있어, 아닐린 올리고머와 PLA 혹은 PCL과의 다중 블록공중합물의 합성이 이루어지고 있다[37].

인체 조직의 주된 성분인 단백질은 3D 구조로 배열되어 있는 아미노산으로 구성되어 있는데, 이를 모방한 합성 폴리펩타이드가 그 생물학적 특성 때문에 봉합사, 지혈제, 그리고 조직공학 스캐폴드용 소재로 주목을 받고 있다[38]. 초

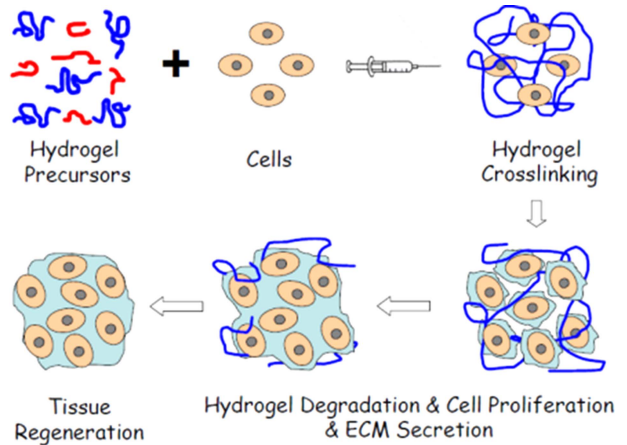


그림 6. 주입가능 히드로겔의 조직 재생 개념도.

Fig. 6. Schematic illustration of injectable hydrogel for tissue regeneration approaches[26].

기에 검토된 합성 폴리펩타이드로는 합성이 용이한 수용성 poly(L-lysine) 및 poly(L-aspartic acid)가 있다. 그러나 이들은 바이오 활성이 약하고, 다른 이온성 고분자와 결합하여 석출되는 문제가 있어 공중합 폴리펩타이드인 poly(α-amino acid-co-N-carboxyanhydride) 하이드로겔이 개발되어 조직공학에 이용되고 있다[39]. 펩타이드 올리고머는 효소분해 특성을 가지고 있어 하이드로겔의 분해성 가교 링 크로도 흔히 사용되고 있다. PEG와 펩타이드 올리고머와의 BAB형 블록공중합물을 가교하여 하이드로겔을 만들면 콜라겐 및 다른 ECM 물질과 유사하게 세포에서 분비되는 효소에 의해 분해된다[40]. 또한, 하이드로겔에 공유 결합된 세포 접착 리간드 (폴리펩타이드)는 전-조골세포의 부착, 증식, 분열의 제어를 가능하게 한다. 한 예로 Arg-Gly-Asp (RGD) 펩타이드를 함유하는 하이드로겔은 근육 세포의 접

256

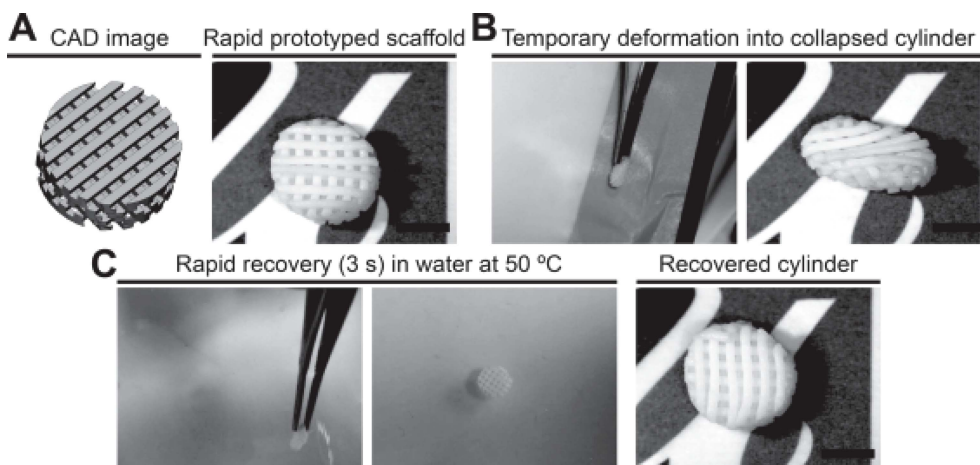


그림 5. PELA/HAp 스캐폴드의 형상기억 특성.

Fig. 5. Shape-memory properties of cylindrical PELA/HAp scaffold[31]. Copyright 2014 John Wiley and Sons. Reprinted with permission.

착 및 증식을 조절하고 아울러 접착 단백질의 발현 및 근육 생성 세포의 분열을 크게 증진시키는 것으로 나타났다[41].

합성 생분해성 고분자의 바이오 활성을 증진시키는 가장 일반적인 방법의 하나로 스캐폴드 표면에 바이오 활성 물질과 공유 결합할 수 있는 아민기나 카복실기와 같은 기능기를 도입하는 방법이 전통적으로 사용되고 있다[42]. 그러나 이 방법으로는 그 과정에서 바이오 활성 물질이 활성을 잃을 염려가 있다. 최근에 PCL 표면을 이온성고분자인 poly(sodium styrene sulfonate)로 그래프팅하여 적절한 친수성을 부여함으로써 세포 접착성을 증진시킨 사례가 보고되어 있다[43].

V. 인체 조직 별 조직공학 개발 현황

1. 뼈 조직공학

미국에서만 매년 150만의 뼈 이식이 이루어지고 있으며 [44], 2010년 기준 전 세계 뼈 이식 대체재 시장은 19억\$로 2017년에는 33억\$에 이를 것으로 예상되고 있으며, 뼈 이식 대체재 가격은 100\$/g 수준으로 상당히 고가이다[45]. 뼈는 인체의 모든 조직 중에서 재생 가능성이 가장 높은 조직으로 조직공학에 많이 연구되고 있다. 뼈 기질은 콜라겐 I 및 CaPs로 이루어진 유기무기 복합재료로 50-90%의 연결된 기공을 갖고 있는 스펀지 뼈와 골 신경 및 혈관을 내포하는 골원을 가지고 있으면서 주로 뼈 표면에 위치하는 콤팩트 뼈의 두 종류로 나눌 수 있다[44]. 표 4에 이들의 물성을 정리 했다. 뼈 조직공학에는 기공 크기 350 μm (연골의 경우에는 100 μm) 및 기공도 50-90%를 갖는 스캐폴드

표 4. 뼈 종류별 기계적 특성.

Table 4. Mechanical properties of bone[11].

Property	Cortical bone	Cancellous bone
Tensile strength (MPa)	50-150	10-100
Compressive strength (MPa)	130-230	2-12
Young's modulus (GPa)	7-30	0.02-0.5
Strain to failure (%)	1-3	5-7
Shear strength (MPa)		53-70
Shear modulus (GPa)		3

가 통상 사용되며, 스캐폴드에는 세포의 부착, 증식 및 ECM 형성을 허용하는 능력인 골전도도, 생분해적 혹은 기계적 자극으로 뼈 생성을 촉발하는 능력인 골유발도, 조골세포 혹은 MSC의 저장조 역할을 하는 능력인 골생성도가 요구된다. 뼈 생성을 촉진하기 위해 세포 이외에도 다양한 뼈 형질생성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP)이 스캐폴드에 탑재되며, 스캐폴드가 이들의 방출제어 캐리어 역할을 하기도 한다[10,46].

뼈 조직공학용 스캐폴드 제작에는 전술한 다양한 방법들이 사용되고 있지만, 뼈 ECM 섬유상 구조와 유사한 구조를 쉽게 만들 수 있는 전기방사에 의한 나노섬유상 스캐폴드가 세포 접착, 이행, 증식, 분열과 같은 세포 기능을 향상시킬 수 있어 특별히 관심을 받고 있다[47]. 콜라겐 및 키토산과 같은 천연고분자는 ECM과 유사한 우수한 생물학적 기능을 갖고 있고, HAp로 대표되는 CaPs는 우수한 골전도도, 생체흡수성, 생체적합성을 갖고 있어 이들을 조합한 나노복합재료가 뼈 조직공학용 스캐폴드 소재로 주목을 받고 있다. 상업용 뼈 조직공학 스캐폴드에는 콜라겐/CaPs가 주로 사

표 5. 뼈 조직공학 스캐폴드 용 다공성 나노복합재료.

Table 5. Porous biocomposites used for bone tissue engineering[11].

Biocomposite		Percentage of ceramic (wt.%)	Porosity (%)	Pore size (μm)	Strength (MPa)	Modulus (MPa)	Ultimate strain (%)
Amorphous CaP	PLGA	28 to 75	75	>100		65	
β -TCP	Chitosan-gelatin	10 to 70		322 to 355	0.32 to 0.88	3.94 to 10.88	
HA	PLLA	50	85 to 96	100 \times 300	0.39	10 to 14	
	PLGA	60 to 75	81 to 91	800 to 1800	0.07 to 0.22	2 to 7.5	
	PLGA		30 to 40	110 to 150		337 to 1459	
	Collagen	Variable	~0	~0	34-60	0.44-2.82	
Bioglass	PLG	75	43	89	0.42	51	
	PLLA	20 to 50	77 to 80	Approximately 100 (macro); approximately 10 (micro)	1.5 to 3.9	137 to 260	1.1 to 13.7
	PLG	0.1 to 1		50 to 300			
	PDLLA	5 to 29	94	Approximately 100 (macro); 10 to 50 (micro)	0.07 to 0.08	0.65 to 1.2	7.21 to 13.3
Phosphate glass A/W	PLA-PDLLA	40	93 to 97	98 to 154	0.017 to 0.020	0.075 to 0.12	
	PDLLA	20 to 40	85.5 to 95.2				
Bioglass	PGS	90	>90	300 to 500	0.4 to 1.0		

표 6. 생분해성 고분자/CaPs 나노복합재료 스캐폴드 동물 시험 사례.

Table 6. Recent in vivo studies of biodegradable polymer/CaP nanocomposite scaffolds[48]. Copyright 2015 John Wiley and Sons. Reprinted with permission.

Nanocomposite scaffolds	Animal model	Results
Chitosan/nanofibrous Hap	SD rat cranium defect	Bone regeneration in vivo after 10 and 20 weeks of implantation
SF/nano CaP	Wistar rat femur defect	New bone ingrowth after 3 weeks of implantation, without inflammatory response
PEG-PCL-PEG copolymer/collagen/ nano HAp	Rat muscle	Slight inflammatory response at 7 days post-surgery due to the degradation of the implant, indicating a good biocompatibility and biodegradability.
Pullulan and dextran/ nano-HAp	Rat femoral condyle	Dense mineralized tissue increasing from 15 to 90 days of implantation
PEG-PCL-PEG copolymer/collagen/ nano HAp	New Zealand white rabbit cranial defect	New bone tissue formation initially from the edge of the defects and the surface of the native bone and grew towards the center
HAp/SF	Rabbit	New bone formation
Calcium sulfate hemihydrate/ collagen/ nano-HAp	Rabbit femoral condyle	New bone formation after 12 weeks of implantation.
Pullulan and dextran/ nano-HAp	Goat mandibular defect	Dense mineralized tissue after 6 months of implantation. Dense lamellar collagen network
Pullulan and dextran/ nano-HAp	Goat tibial ostectomy	Dense mineralized tissue and regeneration of cortical bone after 6 months of implantation

용되고 있으며, 이 밖에도 다양한 생분해성 고분자/CaPs 나노복합재료가 시험되고 있는데, 대표적인 예로는 콜라겐/HAp, 실크 피브린(SF)/TCP, 젤라틴/HAp 등 나노복합재료 및 SF/TCP/PLGA 하이브리드 나노복합재료를 들 수 있다 [45,48].

바이오 활성이 결여되어 있는 합성 생분해성 고분자의 경우 HAp와 조합함으로써 바이오 활성의 증진 및 분해생성물인 산의 중화와 같은 상승효과가 발생된다[48]. 생분해성 합성 고분자로는 콜라겐 I 연신 섬유 (인장탄성률 3-7 GPa)와 인장탄성률이 유사한 PLLA(인장탄성률 4.8 GPa), PGA(인장탄성률 12.5 GPa) 그리고 이들의 공중합물인 PLGA가 주로 사용되고 있다(표 1 참조). 표 5에 이들을 사용하여 제작한 다공성 나노복합재료들의 특성을 예시했다[11]. 이 밖에도 PLGA와 콜라겐의 블렌드를 사용한 PLGA/콜라겐/HAp[49], PLLA와 PCL의 삼원 블록공중합물을 사용한 PLLA-*b*-PCL-*b*-PLLA/HAp[50] 등 다양한 합성 생분해성 고분자/HAp 나노복합재료가 사용되고 있다. 표 6에 생분해성 고분자/CaPs 계 나노복합재료 스캐폴드의 생체 내 최근 전 임상 시험 사례를 정리 했다. 한시적인 기능을 수행하면서 천연 뼈의 형상 및 계층 구조를 완전히 모방할 수 있는 천연 나노복합재료 스캐폴드는 아직도 완성되지 않았지만, 실크섬유(SF) 및 콜라겐과 CaPs를 조합한 나노복합재료가 전임상 단계에서 많은 가능성을 보여주고 있다[48].

CaPs 이외에도 표면에 뼈 무기질과 유사한 하이드록시카보네이트 아파타이트를 형성하여 뼈 조직과의 접착력이 좋으면서 바이오 활성이 우수한 바이오 유리 및 나노기공 실리카도 사용되고 있다. 특히, 졸-겔 생성 실리카 계 유리 나노입자는 화학구조가 균일하고 제어된 아파타이트 형성을

통해 바이오 활성 및 강도 보강 효과를 동시에 발현하므로 젤라틴, 키토산, 콜라겐과 같은 천연고분자의 보강재로 많이 사용되고 있다[51]. 최근에 합성 생분해성 고분자 탄성체인 PGS/나노 실리카 유리 하이브리드로 제작한 스캐폴드가 증진된 인장강도(1-5 MPa vs PGS 0.25-1.45 MPa) 및 인장탄성률(2-32 MPa vs PGS 0.3-1.5 MPa)를 발현하고, 또한 이를 인공 체액 내에 침적하면 1일 내에 생물학적 아파타이트가 스캐폴드 표면에 생성되고, 그리고 조골세포의 증식이 증진되는 것으로 보고되어 있다[52]. 합성 생분해성 고분자의 바이오 활성 증진을 위해 나노기공 실리카도 사용되고 있는데, 전기방사 PLGA/메조기공 실리카 멤브레인에 MSC를 탑재하면 세포의 정착 및 증식이 증진되고, 우수한 뼈 생성이 유발되며, 나노기공 실리카가 유전자 조작 rh-BMP 2의 적재 효율이 증진되고, 또한 실리카 멤브레인이 제어방출 캐리어로도 기능하는 것으로 나타났다[53].

탄소나노섬유(CNT)의 사용은 현재 CNT의 세포독성에 대한 상반된 연구결과들이 발표되고 있어 논란의 여지가 있지만, 생체독성을 나타내지 않는 CNT를 제조할 수 있다면 CNT 메쉬를 조직공학에 사용할 수가 있다[54]. 특히, 전기전도도가 우수한 CNT 나노복합재료가 전기적인 자극을 전도할 수 있어 세포성장을 촉진할 수 있는 유용한 수단이 될 수 있다. 한 예로 PLLA/MWCNT 나노복합재료가 교호적인 전기 자극을 가하면 조골세포의 증식이 증진된다[6]. 또한, 가교 poly(propylene fumarate) (PPF)/CNT의 압축강도는 경질 뼈의 그것에 근접하며 세포독성 및 생체적합성 또한 양호한 것으로 보고되어 있다[55].

스캐폴드의 강도는 조직공학 대상 조직의 그것과 유사한 것이 좋다는 것이 통념이지만, 최근에 이러한 통념을 깬 연

구결과가 나와 있다. 유연한 탄성체 (인장탄성률 280 kPa, 신률 270%)인 PGS는 전술한 바와 같이 연-조직 조직공학 스캐폴드에 사용되고 있는데, PGS 스캐폴드를 토끼에 이식하면 PGS의 유연한 탄성이 뼈 생성 및 ECM 기질의 퇴적, 그리고 궁극적으로 뼈 성숙이 일어 날 수 있는 하중변환 환경을 허용하는 것으로 나타났다[56]. 한편, 뼈 및 혈관 조직을 가장 잘 모사할 수 있는 스캐폴드를 설계하기 위해서 셀에는 조골세포를, 코어에는 내피세포를 함유하는 코어-셸 2중 구조의 PCL 스캐폴드를 사용하면 뼈 조직 및 혈관 조직이 동시에 생성되는 것으로 보고되어 있다[57].

항암제를 탑재한 소위 일루팅 스캐폴드에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있는데, 한 예로 암이 전이된 뼈를 제거한 후에 뼈 조직 재생 및 항암치료를 위해 3-D 프린팅으로 제작한 PCL 다공성 구조체를 키토산/항암제(Doxorubicin) 적재 클레이 초산 용액으로 1:1로 혼합하여 제작한 스캐폴드(Desclmr-DOX)를 쥐에 이식하면 뼈 재생 지지체 역할을 함은 물론 4주간 항암 효과가 지속되는 것으로 보고되어 있다. 실용화된 사례로는 뇌 종양 치료용 Gliadel Wafer가 있는데, 치료 효과는 일반 약물전달 시스템을 사용하는 것과는 별 차이가 없으면서 환자의 고통이 대폭 해소되는 것으로 알려져 있다[58].

암에 의해 손상된 뼈를 보수하기 위해 사용되는 주입 가능한 종래의 PMMA 시멘트는 포트라이프가 짧고, 경화 시에 발열이 심하며, 비 생분해성으로 단량체의 독성 유발 가능성이 있으며, 스트레스 차단 효과를 나타낸다. 최근에 저온에서 경화하여 스폰지 뼈와 유사한 물성을 발현하는 주입 가능한 PPF-co-PCL/HAp 나노복합재료가 전-조골세포의 접착, 증식, 성숙을 유발하는 것으로 확인되었다[59]. PPF 및 PCL의 분자량 및 공중합 비를 조절하여 다양한 물성, 분해특성, 포트라이프, 가교 온도를 나타내는 주입 가능한 뼈 보수 및 재생용 생분해성 고분자 시멘트의 제조 가능성을 보여주는 연구결과이다.

2. 관절 연골 조직공학

관절 연골은 구조가 복잡하고 혈관이 거의 없어 영양 공급이 어렵고, 또한 지지 세포가 치유보다는 보수 역할만 하므로 조직공학에 의한 보수 및 재생이 어렵다. 관절 연골 손상을 치유하기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있는데, 이 중에서 MSC 및 성장인자를 탑재한 스캐폴드가 향후의 방향으로 실제 시술 및 비용 측면에서 활용 가능한 줄기세포 및 성장인자를 탑재한 스캐폴드의 임플란트가 가까운 장래에 가능해질 것으로 기대되고 있다. 그러나 매트릭스 및 바이오 인자의 생분해성, 생체적합성, 그리고 바이오 기계적 특성이 MSC의 분열 및 성장에 미치는 영향은 아직 미해결 과제로 남아있다[60].

연골조직은 콜라겐 및 콘드로이틴 설페이트를 주요 성분으로 하고 있다. 이를 모방한 스캐폴드 소재 개발이 일차적으로 이루어지고 있는데, 콜라겐의 약점인 높은 분해속도 및 낮은 강도를 보강하기 위해서 콜라겐/키토산, 콜라겐/키토산/히알루론산, 그리고 콜라겐/HAp/콘드로이틴 설페이트와 같은 타 천연고분자 및/혹은 바이오 활성 무기재료와의 복합화가 시도되고 있다[61]. 강도 보강을 위해 바이오 활성 무기 재료를 첨가한 하이드로겔의 사용도 시도되고 있다. hydroxy-propylmethylcellulose/메조기공 실리카 나노섬유 복합재료 하이드로겔이 연골 조직을 모방한 유효한 ECM을 생성하는 것으로 나타났다[62]. 또한, 분해속도 및 강도를 최적화하고 바이오 활성을 부여하기 위해 천연고분자로 개질한 합성 생분해성 고분자를 사용하기도 한다. 키토산으로 개질한 poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) (PLCL) 스캐폴드를 사용하면 세포 부착 및 분포가 좋아져서 연골세포의 증식이 촉진된다[63]. 합성 생분해성 고분자 탄성체인 poly(mannitol sebacic acid) (PMS)를 사용하여 만든 PMS/셀룰로오스(CNC) 나노복합재료를 만들면 CNC 함량 1.5-10 wt%, mannitol과 sebacic acid 산 비율 1:2, 그리고 낮은 수준의 가교로 인간의 연성 탄성 조직과 유사한 인장탄성률(0.7-200 MPa)을 발현하며 잔존 OH기는 반응성기로 작용한다[64].

관절 연골은 그 조성, 구성, 기질, 세포 형태, 밀도, 대사 활성, 콜라겐 섬유 집합에 있어 이방성을 나타내는 경우가 많아(그림 7) 재생을 어렵게 하는데, 이를 재현하기 위한 연구가 최근에 이루어지고 있다. 콘드로이틴 설페이트 및 줄기세포를 함유하는 기질에 metalloproteinase 펩타이드를

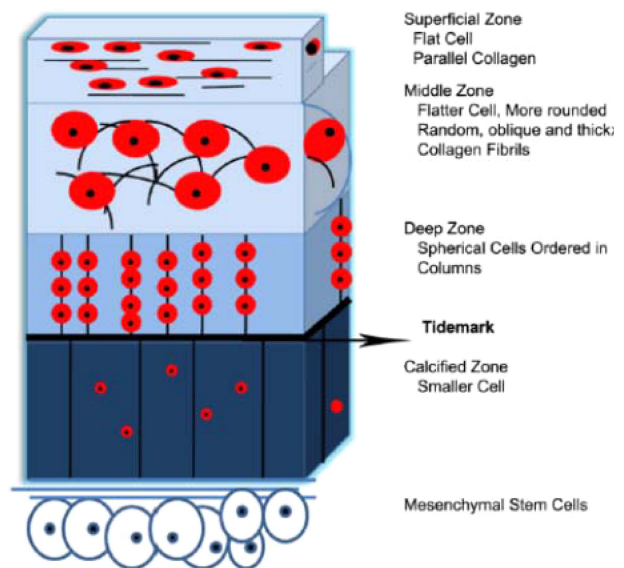


그림 7. 정상적인 관절 연골의 계층구조 모식도.

Fig. 7. Zonal organization in normal articular cartilage, the black lines and the red solids represent collagen fibrils and chondrocytes, respectively[7].

첨가한 PEG 하이드로겔을 층층으로 조립하여 제작한 3-D 스캐폴드를 사용하면 위치-특정 연골세포의 증식 및 복합조직 구조를 재생할 수 있는 것으로 보고되어 있다[65]. 골연골 조직공학에서도 구조 및 화학적 조성이 다른 2중층 구조의 스캐폴드의 사용이 시도되고 있다. 실리콘 및 우레탄에 널리 사용되고 있는 구-템플릿 기술을 사용하여 정확한 입자크기 및 입자 연결을 구현한 사례가 최근에 보고되어 있다. 뼈 생성을 위해 1층에는 38 μm PHEMA 하이드로겔/HAp 복합재료, 2층에는 관절연골 생성을 위해 200 μm PMEHA 하이드로겔/히알루론산을 사용한 2층 구조의 스캐폴드에 MSC로 분열한 연골세포를 탑재하면 4주 후 기계적 특성 및 세포독성이 없는 골 연골을 생성하는 것으로 나타났다[66]. 불규칙한 형상의 연골 재생도 시도되고 있다. 실리콘 틀을 사용하여 PLGA 매쉬 상에 콜라겐 I을 주입하여 제작한 불규칙한 형상의 PLGA(90:10)/콜라겐 하이브리드 스캐폴드에 소뼈 세포를 탑재하여 쥐에 이식하면, 4주 후에 균일한 세포 분포 및 연골 형태의 콜라겐 II ECM 기질을 다량 생성하고, 관절 연골의 인장탄성률의 62.76%를 유지하는 것으로 보고되어 있다[67].

연골 조직공학 스캐폴드용 생분해성 고분자 블렌드 및 나노복합재료 관련한 수많은 흥미 있는 논문들이 발표되고 있지만 대부분의 연구결과는 인체 임상시험과는 거리가 멀다. 인체 임상은 현재까지 콜라겐/CaPs 스캐폴드 한 건에 대해서만 진행되고 있을 뿐이며[15], 관절 연골 조직 각 부위의 특성 및 기능을 정확히 모방하면서 장기적 사용 시에 염증 반응을 유발하지 않고 그 기능을 유지하는 생분해성 고분자를 사용한 이방성 스캐폴드의 제작은 아직 실현되고 있지 않고 있다[68].

3. 혈관 조직공학

전 세계적으로 연간 약 60만 건의 동맥 바이패스 시술이 이루어지고 있지만, 천연 혈관의 구조 및 기능을 완전히 재현하는 방법은 아직 확립되어 있지 않다. 특히, 수세기에 걸친 노력에도 불구하고 불소수지 나 폴리우레탄 등과 같은 비 생분해성 수지로 제작한 6 mm 이하의 소 구경 인조 혈관의 이식은 혈전 생성 및 컴플라이언스 불일치로 성공률이 겨우 20-30% 수준에 머물고 있다. 혈전 생성 방지를 위한 헤파린 및 피브리노를 인조 혈관 내부에 코팅하는 방법은 코팅 층의 장기 내구성에 문제가 있다[69].

혈관은 콜라겐 섬유가 배향되어 있는 구조로 되어 있는데, 이를 모방한 조직공학에 의한 혈관 배양이 1986년 소 콜라겐 겔 스캐폴드를 사용하여 성공적으로 이루어진 이래, 콜라겐 겔, 피브리노 겔, 천연 유연근육세포, 생분해성 고분자 등 다양한 물질들이 혈관 조직공학 스캐폴드용 소재로 검토되고 있으며, 그 제작에는 천연혈관과 유사한 미세구조를 손

쉽게 형성할 수 있는 전기 방사가 주로 사용되고 있다[70]. 가교 콜라겐 겔 및 피브리노 겔의 경우에는 강도의 문제, 천연 유연근육세포 시트의 경우에는 비용 및 재생 속도의 문제, 합성 생분해성 고분자의 경우에는 바이오 활성의 문제가 있다. 이를 해결하기 위해서 천연고분자와 합성 생분해성 고분자의 블렌딩이 다양하게 시도되고 있는데, 합성 생분해성 고분자로는 천연 혈관의 신축성에 부응하기 위해서 탄성이 있는 폴리우레탄, PGS 그리고 PCL 등이 주로 사용되고 있다[71]. 또한, 타 조직공학과 마찬가지로 세포, 펩타이드, 헤파린 등과 같은 바이오 활성 물질 및 혈관내피 성장유전자 등과 같은 성장인자를 스캐폴드에 탑재하여 조직공학의 효율성을 높이는 시도도 광범위하게 이루어지고 있으며, 여기에 더하여 혈전 생성 방지를 위해 혈관내피 층을 형성하는 혈관내피세포의 탑재도 시도되고 있다[72]. 체외에서 생체와 유사한 바이오 기계적 조직 성장 환경을 조성하여 천연 혈관의 구조 및 기능을 재현하고, 콜라겐 섬유의 배향을 통한 기계적 강도 향상을 위해서 바이오 반응기도 혈관 조직공학의 유용한 수단으로 활용되고 있다[71].

스캐폴드에 바이오 활성 물질인 펩타이드를 탑재한 사례로는 전기방사 PCL 스캐폴드에 Arg-Gly-Asp (RGD) 펩타이드를 탑재하여 쥐에 이식하여 혈관내피 성장을 촉진시킨 연구결과가 나와 있다[73]. 줄기세포인 MSC를 탑재한 예로는 헤파린과 결합할 수 있는 기능기를 보유한 α,β -poly(N-2-hydroxyethyl-2-aminoethylcarbamate)-D,L-aspartamide-g-PLA와 PCL의 블렌드(PHEA-PLA-PCL) 전기방사 스캐폴드(그림 8)에 조골세포에서 추출한 MSC를 심어서 생체에 시험한 사례가 있다[74]. 혈전 방지를 위해 내피세포를 탑재한 사례로는 전기방사 키토산/PCL 나노섬유 스캐폴드에 외부성장 내피세포를 탑재한 후에 이를 개에 이식하여 콜라겐 및 엘라스틴으로 된 혈관내피를 형성시킨 연구결과가 나와 있다[75]. 내피 생성을 촉진하기 위해서 스캐폴드 기재 표면을 개질하기도 한다. 한 예로 PLLA 스캐



그림 8. 혈관 조직공학 용 PHEA-PLA-PCL 스캐폴드.
Fig. 8. Tubular PHEA-PLA-PCL scaffold[70].

폴드 표면을 poly(vinyl acetic acid)로 CVD 처리하여 반응성을 도입한 후에 여기에 fibronectin을 고정화한 사례가 있다[76].

세포 탑재는 고비용 및 장시간이 소요되는 공정으로, 세포 탑재가 없는 스캐폴드에 의한 혈관 조직공학도 시도되고 있다. 한 예로 무세포 PGS/PCL 스캐폴드를 쥐에 이식하면 3개월 후에 혈관 개통도 80%, 그리고 컴플라이언스 및 내압성이 우수한 혈관이 생성되는 것으로 보고되어 있다. 그러나 이 혈관은 초기 강도가 약한 문제가 있다[77]. 최근의 혈관 조직공학 사례로는 탄성체인 유화 실크 섬유(S-Silk)의 전기방사 스캐폴드는 항 혈전성을 증진시키는 물론 혈관 내피세포 및 유연근육세포의 정착 및 증식을 증진시키고 [78], 가교한 히알루론산/콜라겐 블렌드를 사용하여 유화 동결건조로 인간 혈관 ECM과 유사한 스캐폴드를 제작하면 히알루론산이 혈관내피세포의 증식 및 생존율의 증가에 기여하는 것으로 보고되어 있다[79]. 그러나 이러한 다양한 연구 결과에도 불구하고 이들을 임상에 적용한 사례는 아직 보이지 않고 있다.

VI. 결론 및 향후과제

스캐폴드 용 생분해성 고분자 연구의 큰 흐름은 천연 생분해성 고분자의 바이오 활성과 합성 생분해성 고분자의 우수한 기계적 특성을 조합한 블렌드 혹은 공중합물의 개발 및 바이오 활성을 가진 나노 무기입자를 사용한 생분해성 고분자 나노복합재료의 개발로 볼 수 있다. 여기에 더하여 조직공학의 효과성 및 효율성을 더욱 높이기 위하여 생분해성 고분자 스캐폴드에 다양한 세포 및 성장인자의 탑재, 그리고 최근에는 항암제와 같은 약물을 효과적으로 탑재하기 위한 노력들이 계속되고 있다. 그러나 그 동안의 많은 연구에도 불구하고 임상에까지 적용되는 생분해성 고분자가 아직 별로 나타나지 않고 있는데, 이는 동물 시험에서 인체로의 이행이 매우 어렵고, 또한 조직공학으로 천연 조직의 기능적 특성을 완전히 재생할 수 있기 위해서는 아직도 추가적으로 규명해야 할 많은 연구 과제들이 남아 있다는 것을 의미한다.

또한, 재생 대상 조직의 구조에 더욱 근접하는 조직 재생을 위해 혈관과 뼈의 동시 재생, 혈관 내피와 혈관 유연근육의 동시 재생, 연골과 뼈의 동시 재생 등을 위한 2중층 구조의 스캐폴드 개발 등도 활발히 이루어지고 있다. 여기에 더하여 조직공학의 비용을 낮추기 위해서 고가인 세포 및 바이오 인자의 사용량을 줄이거나 그 사용 효율을 높이기 위해 무 세포 스캐폴드 및 성장인자의 제어방출이 가능한 스캐폴드의 적용도 시도되고 있다. 그러나 현재의 조직공학 기술로는 그 생성 가능한 조직의 크기가 실제 조직 손상의

크기에 훨씬 못 미치는 수 mm 크기에 지나지 않아 이를 해결하는 것이 또한 조직공학의 큰 과제로 남아있다.

Reference

- [1] Asti A and Gioglio L, "Natural and synthetic biodegradable polymers: different scaffolds for cell expansion and tissue formation", *Int J Artif Organs*, vol. 37, no. 3, pp. 187-205, 2014.
- [2] Mkhabela VJ and Ray SS, "Poly(ϵ -caprolactone) nanocomposite scaffolds for tissue engineering: a brief overview", *J Nanosci Nanotech*, vol. 14, no. 1, pp. 535-545, 2014.
- [3] Guo B and Ma PX, "Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: a brief review", *Sci China Chem*, vol. 57, no. 4, pp. 490-500, 2014.
- [4] Holzwarth JM and Ma PX, "3D nanofibrous scaffolds for tissue engineering", *J Mater Chem*, vol. 21, pp. 10243-10251, 2011.
- [5] Tian HY, Tang ZH, Zhuang XL, Chen XS and Jing XB. "Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application", *Prog Polym Sci*, vol. 37, pp. 237-280, 2012.
- [6] Okamoto M and John B, "Synthetic biopolymer nanocomposites for tissue engineering scaffolds", *Prog Polym Sci*, vol. 38, pp. 1487-503, 2013.
- [7] Doulabi AH, Mequanint K and Mohammadi H, "Blends and nanocomposite biomaterials for articular cartilage tissue engineering", *Materials*, vol. 7, pp. 5327-5355, 2014.
- [8] Virlan MJR, Miricescu D, Totan A, et al, "Current uses of poly(lactic-co-glycolic acid) in the dental field: a comprehensive review", *J Chem*, vol. 2015, Article ID 525832, 12pages.
- [9] Davachia SM and Kaffashia B, "Poly(lactic acid) in medicine", *Polymer-Plastics Tech Eng*. vol. 54, no. 9, pp. 944-967, 2015.
- [10] Llorens E, et al, "Nanomembranes and nanofibers from biodegradable conducting polymers", *Polymers*, vol. 5, no. 3, pp. 1115-1157, 2013.
- [11] Velasco MA, Narváez-Tovar CA and Garzón-Alvarado DA, "Design, materials, and mechanobiology of biodegradable scaffolds for bone tissue engineering", *BioMed Res Intern*, Article ID 729076, pp. 1-21, 2015.
- [12] Janik H and Marzec M, "A review: Fabrication of porous polyurethane scaffolds", *Mater Sci & Eng Part C*, vol. 48, pp. 586-591, 2015.
- [13] Masoumi N, Johnson KL, Howell MC and Engelmayer GC. "Valvular interstitial cell seeded poly(glycerol sebacate) scaffolds: toward a biomimetic *in vitro* model for heart valve tissue engineering", *Acta Biomater*, vol. 9, pp. 5974-5988, 2013.
- [14] Nichol JL, Morozowich NL and Allcock HR. "Biodegradable alanine and phenylalanine alkyl ester polyphosphazenes as potential ligament and tendon tissue scaffolds", *Polym Chem*, vol. 4, pp. 600-606, 2013.
- [15] Doppalapudra S, Jain A, Khan W and Domb AJ, "Biodegradable polymers-an overview", *Polym Adv Technol*, vol. 25, pp. 427-435, 2014.
- [16] Puppi D, Chiellini F, Piras AM and Chiellini E, "Polymeric

- materials for bone and cartilage repair”, *Prog Polym Sci*, vol. 35, pp. 403-440, 2010.
- [17] Yang S, Leong KF, Du Z, and Chua CK, “The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors”, *Tissue Eng*, vol. 7, pp. 679-689, 2001.
- [18] Yannas IV, Lee E, Orgill DP, Skrabut EM and Murphy GF, “Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 86, pp. 933-937, 1989.
- [19] Burg JL, Porter S and Kellam JF, “Biomaterial developments for bone tissue engineering”, *Biomaterials*, vol. 21, pp. 2347-2359, 2000.
- [20] Zhu N and Chen X, “Biofabrication of tissue scaffolds”, *Adv Biomater Sci and Biomed Appl*. InTECH, 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/54125>.
- [21] Guimard NK, Gomez N, Schmidt CE. “Conducting polymers in biomedical engineering”, *Prog Polym Sci*, vol. 32, no. 2, pp. 876-921, 2007.
- [22] Chia HN and Wu BM, “Recent advances in 3D printing of biomaterials”, *J Biological Eng*, vol. 9, no. 4, DOI 10.1186/s13036-015-0001-4, 2015.
- [23] Jayasinghe SN, “Cell electrospinning: a novel tool for functionalising fibres, scaffolds and membranes with living cells and other advanced materials for regenerative biology and medicine”, *Analyst*, vol. 138, pp. 2215-2223, 2013.
- [24] Schuller-Ravoo S, Feijen J and Grijpma DW. “Preparation of flexible and elastic poly(trimethylene carbonate) structures by stereolithography”, *Macromol Biosci*, vol. 11, pp. 1662-1671, 2011.
- [25] Zhao W, Jin X, Cong Y, Liud Y and Fu J, “Degradable natural polymer hydrogels for articular cartilage tissue engineering”, *J Chem Technol Biotechnol*, vol. 88, pp. 327-339, 2013.
- [26] Tan H and Marra KG. “Injectable, biodegradable hydrogels for tissue engineering applications”, *Materials*, vol. 3, pp. 1746-1767, 2010.
- [27] Bat E, Zhang Z, Feijen J, et al, “Biodegradable elastomers for biomedical applications and regenerative medicine”, *Regen Med*, vol. 9, no. 3, pp. 385-398, 2014.
- [28] Guan JJ, Fujimoto KL, Sacks MS and Wagner WR. “Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications”, *Biomaterials*, vol. 26, pp. 3961-3971, 2005.
- [29] Barrioni BR, et al. “Synthesis and characterization of biodegradable polyurethane films based on HDI with hydrolyzable crosslinked bonds and a homogeneous structure for biomedical applications”, *Mater Sci & Eng Part C*, vol. 52, pp. 22-30, 2015.
- [30] Zhang Z, Grijpma DW and Feijen J, “Triblock copolymers based on 1,3-trimethylene carbonate and lactide as biodegradable thermoplastic elastomers”, *Macromol. Chem. Phys.* vol. 205, pp. 867-875, 2004.
- [31] Kutikov AB, Reyer KA and Song J, “Shape-memory performance of thermoplastic amphiphilic triblock copolymer poly(D,L-lactic acid-co-ethylene glycol-co-D,L-lactic acid) (PELA)/hydroxyapatite composites”, *Macromol Chem Phys*, vol. 215, no. 24, pp. 2482-2490, 2014.
- [32] Ifkovits JL, Devlin JJ, Eng G, Martens TP, Vunjak-Novakovic G and Burdick JA. “Biodegradable fibrous scaffolds with tunable properties formed from photo-cross-linkable poly(glycerol sebacate)”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 1, pp. 1878-1886, 2009.
- [33] Liu XH, Jin XB and Ma PX, “Nanofibrous hollow microspheres self-assembled from star-shaped polymers as injectable cell carriers for knee repair”, *Nat Mater*, vol. 10, pp. 398-406, 2011.
- [34] Pacheco DP, et al, “Development of an injectable PHBV microparticles-GG hydrogel hybrid system for regenerative medicine”, *Intern J Pharm*, vol. 478, no. 1, pp. 398-408, 2015.
- [35] Qazi, TH, Rai R and Boccaccini AR, “Tissue engineering of electrically responsive tissues using polyaniline based polymers: A review”, *Biomaterials*, vol. 35, no. 33, pp. 9068-9086, 2014.
- [36] Jeong SI, Jun ID, Choi MJ, et al, “Development of electroactive and elastic nanofibers that contain polyaniline and poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone) for the control of cell adhesion”, *Macromol Biosci*, vol. 8, pp. 627-637, 2008.
- [37] Huang LH, Zhuang XL, Hu J, et al, “Synthesis of biodegradable and electroactive multiblock, polylactide and aniline pentamer copolymer for tissue engineering applications”, *Biomacromolecules*, vol. 9, pp. 850-858, 2008.
- [38] Altunbas A and Pochan DJ, “Peptide-based and polypeptide-based hydrogels for drug delivery and tissue engineering”, *Top Curr Chem*, vol. 310, pp. 135-167, 2012.
- [39] Li LQ, Charati MB and Kiick KL, “Elastomeric polypeptide-based biomaterials”, *Polym Chem*, vol. 1, pp. 1160-1170, 2010.
- [40] Yang JY, Jacobsen MT, Pan HZ and Kopecek J, “Synthesis and characterization of enzymatically degradable PEG-based peptide-containing hydrogels”, *Macromol Biosci*, vol. 10, pp. 445-454, 2010.
- [41] Jun I, Park KM, Lee DY, Park KD and Shin H, “Control of adhesion, focal adhesion assembly, and differentiation of myoblasts by enzymatically crosslinked cell-interactive hydrogels”, *Macromol Res*, vol. 19, pp. 911-920, 2011.
- [42] Ikada Y. “Surface modification of polymers for medical applications”, *Biomaterials*, vol. 15, pp. 725-736, 1994.
- [43] Huot S, et al. “Increasing the bioactivity of elastomeric poly(ϵ -caprolactone) scaffolds for use in tissue engineering”, *Bio-Med Mater & Eng*, vol. 23, no. 4, pp. 281-288, 2013.
- [44] Jahangir AA, Nunley RM, Metha S and Sharan A, “Bone-graft substitutes in orthopaedic surgery”, *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 2, 2008.
- [45] Razak SIA, Sharif NFA and Rahman WAWA, “Biodegradable polymers and their bone applications, a review”, *Intern J Basic & Appl Sci*, vol. 12, no. 1, pp. 31-39, 2012.
- [46] Sheikh Z, Javaid MA, Nader N and Hashmi R, “Bone regeneration using bone morphogenetic proteins and various biomaterial carriers”, *Materials*, vol. 8, pp. 1778-1816, 2015.
- [47] Chae T, Yang H, Leung V, Ko F and Troczynski T, “Novel biomimetic hydroxyapatite/alginate nanocomposite fibrous scaffolds for bone tissue regeneration”. *J. Mater Sci Mater Med*, vol. 24, pp. 1885-1894, 2013.
- [48] Pina S, Oliveira JM and Reis RL, “Natural-based nanocomposites for bone tissue engineering and regenerative medicine; a review”, *Adv Mater*, vol. 27, pp. 1143-1169, 2015.
- [49] Ngiam M, Liao SS, Patil AJ, Cheng ZY, Chan CK and Ramakrishna S, “The fabrication of nano-hydroxyapatite on PLGA and PLGA/collagen nanofibrous composite scaffolds and their effects in osteoblastic behavior for bone tissue engineering”, *Bone*, vol. 45, pp. 4-16, 2009.

- [50] Torabinejad B, Mohammadi-Rovshandeh J, Davachi SM and Zamanian A “Synthesis and characterization of nanocomposite scaffolds based on triblock copolymer of L-lactide, epsilon-caprolactone and nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering”, *Mater Sci & Eng C*, vol. 42, pp. 199-210, 2014.
- [51] Heinemann S, et al, “Calcium phosphate phases integrated in silica/collagen nanocomposite xerogels enhance the bioactivity and ultimately manipulate the osteoblast/osteoclast ratio in a human co-culture model” *Acta Biomater.*, vol. 9, pp. 4878-4888, 2013.
- [52] Zhao X, Wu Y, Du Y, et al, “A highly bioactive and biodegradable poly(glycerol sebacate)-silica glass hybrid elastomer with tailored mechanical properties for bone tissue regeneration”, *J Mater Chem Part B*, vol. 3, no. 16, pp. 3222-3233, 2015.
- [53] Zhou PY, et al, “Organic/Inorganic composite membranes based on poly(L-lactic-co-glycolic acid) and mesoporous silica for effective bone tissue engineering”, *ACS Appl Mater & Inter*, vol. 6, no. 23, pp. 20895-20903, 2014.
- [54] Newman P, Minett A, Ellis BR, et al. “Carbon nanotubes: Their potential and pitfalls for bone tissue regeneration and engineering”, *Nanomed-Nanotech Bio & Med*, vol. 9, no. 8, pp. 1139-1158, 2013.
- [55] Farshid B, Lalwani G and Sitharaman B, “In vitro cytocompatibility of one-dimensional and two-dimensional nanostructure-reinforced biodegradable polymeric nanocomposites”, *J Biomed Mater Res Part A*, vol. 103, no. 7, pp. 2309-2321, 2015.
- [56] Zaky SH, et al, “Poly(glycerol sebacate) elastomer: A novel material for mechanically loaded bone regeneration”, *Tissue Eng Part A*, vol. 20, no. 1-2, pp. 45-54, 2014.
- [57] Chen X, Ergun A, Gevgilili H, et al. “Shell-core bi-layered scaffolds for engineering of vascularized osteon-like structures”, *Biomaterials*. vol. 34, pp. 8203-8212, 2013.
- [58] Sun M, Wang M, Chen M, et al. “A tissue-engineered therapeutic device inhibits tumor growth in vitro and in vivo”, *Acta Biomater*, 2015, vol. 18, pp. 21-29, 2015.
- [59] Becker J, Lu L, Runge MB, et al, “Nanocomposite bone scaffolds based on biodegradable polymers and hydroxyapatite”, *J Biomed Mater Res Part A*, vol. 103, no. 8, pp. 2549-2557, 2015.
- [60] Lyon R and Liu XC, “Future treatment strategies for cartilage repair”, *Clin Sports Med*, vol. 33, no. 2, pp. 335-352, 2014.
- [61] Lin YC, Tan FJ, Marra KG Jan SS and Liu DC, “Synthesis and characterization of collagen/hyaluronan/chitosan composite sponges for potential biomedical applications”. *Acta Biomater*, vol. 5, pp. 2591-2600, 2009.
- [62] BuchtováN, et al. “Nanocomposite hydrogels for cartilage tissue engineering: Mesoporous silica nanofibers interlinked with siloxane derived polysaccharide.” *J. Mater. Sci., Mater. Med*, vol. 24, pp. 1875-1884, 2013.
- [63] Yang Z, Wu Y, Li C, Zhang T, Zou Y, Hui JH, Ge Z and Lee EH, “Improved mesenchymal stem cells attachment and in vitro cartilage tissue formation on chitosan-modified poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone) scaffold”, *Tissue Eng*. vol. 18, pp. 242-251, 2012.
- [64] Sonseca A, Sahuquillo O, Foster and Giménez E, “Mechanical properties and degradation studies of poly(mannitol sebacate)/cellulose nanocrystals nanocomposites”, *RSC Adv*, vol. 5, no. 69, pp. 55879-55891, 2015.
- [65] Nguyen L.H, Kudva AK, Saxena NS and Roy K, “Engineering articular cartilage with spatially-varying matrix composition and mechanical properties from a single stem cell population using a multi-layered hydrogel.” *Biomaterials*, vol. 32, pp. 6946-6952, 2011.
- [66] Anna G, Oldinski RA, Stephen, Florczyk SJ, Bryers JD, Zhang M and Ratner BD, “Integrated bi-layered scaffold for osteochondral tissue engineering”, *Adv Healthcare Mater*, vol. 2, no. 6, pp. 872-883, 2013.
- [67] Dai W, Yao Z, Dong j, Kawazoe N, Zhang C and Chen G, “Cartilage tissue engineering with controllable shape using a poly(lactic-co-glycolic acid)/collagen hybrid scaffold”, *J Bioactive & Compatible Polym*, vol. 28, no. 3, pp. 247-257, 2013.
- [68] Kon E, et al, “A novel nano-composite multi-layered biomaterial for treatment of osteochondral lesions: technique note and an early stability pilot clinical trial”, *injury*, vol. 41, pp. 693-701, 2010.
- [69] Ricotta JJ, “Vascular conduits: an overview,” in *Vascular Surgery*, R. B. Rutherford, Ed. pp. 688-695, Elsevier-Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2005.
- [70] Abruzzo A, et al. “Using polymeric scaffolds for vascular tissue engineering”, *Intern J Polym Sci*, Article ID 689390, 9 pages, 2014.
- [71] Huang AH and Niklason LE, “Engineering of arteries in vitro”, *Cell & Molecular Life Sci*, vol. 71, no. 11, pp. 2103-2118, 2014.
- [72] Melchiorri AJ, Hibino N and Fisher JP, “Strategies and techniques to enhance the in situ endothelialization of small-diameter biodegradable polymeric vascular grafts”, *Tissue Eng Part B*, vol. 19, no. 4, p.292-307, 2013.
- [73] Zheng W, Wang Z, Song L et al., “Endothelialization and patency of RGD-functionalized vascular grafts in a rabbit carotid artery model”, *Biomaterials*, vol. 33, no. 10, pp. 2880-2891, 2012.
- [74] Jia L, Prabhakaran MP, Qin X and Ramakrishna S, “Stem cell differentiation on electrospun nanofibrous substrates for vascular tissue engineering”, *Mater Sci & Eng Part C*, vol. 33, pp. 4640-4650, 2013.
- [75] Zhou M et al, “Development and in vivo evaluation of small-diameter vascular grafts engineered by outgrowth endothelial cells and electrospun chitosan/poly(epsilon-caprolactone) nanofibrous scaffolds”, *Tissue Eng Part A*, vol. 20, no. 1-2, pp. 79-91, 2014.
- [76] Xu H, Deshmukh R, Timmons R and Nguyen KT, “Enhanced endothelialization on surface modified poly(L-lactic acid) substrates”. *Tissue Eng Part A*, vol. 17, pp. 865-876, 2011.
- [77] Wu W, Allen RA and Wang Y, “Fast-degrading elastomer enables rapid remodeling of a cell-free synthetic graft into a neoartery”, *Nat Med*, vol. 18, no. 7, pp. 1148-1153, 2012.
- [78] Wang J, Wei Y, Yi H, Liu Z, Sun D and Zhao H, “Cytocompatibility of a silk fibroin tubular scaffold”, *Mater Sci & Eng Part C*, vol. 34, pp. 429-436, 2014.
- [79] Zhu C, Fan D and Wang Y, “Human-like collagen/hyaluronic acid 3D scaffolds for vascular tissue engineering”, *Mater Sci & Eng Part C*, vol. 34, pp. 393-401, 2014.