

Convergence Research Review

융합연구리뷰

인간의 몸을 칩 속에서 구현하다

Human on a chip

—

3D 프린팅으로 생체 인공장기를 만들다

3D 바이오 프린팅



융합연구정책센터
Convergence Research Policy Center

목차

융합연구리뷰 | Convergence Research Review
2015 October vol.1 no.7

03 편집자주

04 인간의 몸을 칩 속에서 구현하다 Human on a chip

29 국가 R&D 사업 분석_Human on a chip

33 3D 프린팅으로 생체 인공장기를 만들다 3D 바이오 프린팅

57 국가 R&D 사업 분석_3D 바이오 프린팅

표지 이야기

인간의 폐를 모사한 Lung on a chip
(출처 : Harvard University Wyss Institute)



발행일 2015년 10월 5일

발행인 하성도

발행처 한국과학기술연구원 융합연구정책센터
02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
tel. 02-958-4984 | <http://crpc.kist.re.kr>

편집 (주)디자인플럼 tel. 051-202-9201



| 편집자주 |

인간의 몸을 칩 속에서 구현하다

Human on a chip

21세기 초 다양한 기술과 학문들이 융합되어 창조되는 과정에서 멤스(MEMS)기술과 생명분야의 융합을 바탕으로 바이오멤스 분야도 태동되게 되었다. 반도체 제조에 사용되던 기술이 마이크로미터 단위의 미세한 크기의 구조물을 만들던 기술에 적용되는 것을 넘어 이제는 조직과 세포로 융합하는 단계로 발전하게 되었다. 바이오멤스 분야는 그 모태인 반도체와 마이크로 구조물 제조공법에 기반한 바이오 센서 위주로 연구가 이루어졌다. 하지만 융합이 가속화되면서 멤스기술을 세포생물학 연구에 활용하는 시도가 이루어지기 시작하면서 바이오멤스는 한단계 다른 차원의 세계의 문을 열게 되었고, 그로 인해 마이크로 칩 내에서 간, 신장, 폐 등의 인체조직의 핵심 기능을 모사·구현하는 단계에 이르게 되었다.

이에 이번 호의 1부에서는 멤스기술과 생명분야의 융합에서 출발하여 의료분야까지 그 융합의 범위가 확대되어 가고 있는, 더 나아가 인간의 모든 장기를 통합 구현한 칩을 만들고자 하는 Human on a chip에 대해 다뤄보고자 한다. 본 리뷰를 통해 Human on a chip 분야의 최신 동향과 연구 방향, 산업적 가능성 등을 파악하여, 이제 막 꽃을 피우기 시작한 이 분야의 선도적 연구들이 대한민국에서 이루어지기를 기대해 본다.

3D 프린팅으로 생체 인공장기를 만든다

3D 바이오 프린팅

손상된 장기를 대체할 수 있는 인공장기 개발은 인류가 100세 이상의 삶을 꿈꾸며 살아가는데 있어 가장 중요한 요소 중의 하나이다. 특정 장기에 질병이 발생하여도 그 장기를 대체할 수 있다면, 복잡하고 어려운 치료법이 필요 없거나 매년 장기 수급의 어려움으로 죽음을 맞이 하는 환자들의 삶을 이어나가게 해 줄 수 있기 때문이다. 그러한 필요성 때문에 20세기 중반서부터 기계·전자공학자와 생명과학자, 의사들은 인공장기 개발을 위한 융합연구를 수행하여 왔다. 일부 연구결과물들은 실제로 활용되는 등 성과를 보이기도 하였지만 여전히 인공장기 개발은 난제로 남아있다. 그러던 이 분야에 3D 프린팅이라는 새로운 기술이 도입되면서 혁신적인 결과물들이 나오고 있다. 단순 수술 계획 수립 및 의료 교육용 모델 제작으로만 사용되던 기술이 뼈를 대체하는 삼입물 제작, 조직 재생을 위한 구조물 제작, 더 나아가 조직을 넘어 장기 자체를 만들어내고자 하는데 활용되고 있다.

이에 이번 호의 2부에서는 최근에는 제조업의 혁신을 가져올 것이라 평가 받고 있는 3D 프린팅 기술이 의료와 어떠한 혁신을 이미 가져왔는지에 대해 다뤄보고자 한다. 본 리뷰를 통해 3D 바이오 프린팅의 최신 동향 및 연구 내용, 방향은 물론 현재의 한계점들을 살펴봄으로써, 이를 극복할 수 있는 새로운 융합연구들이 활발히 이루어지기를 기대해 본다.

인체장기칩

Human organs-on-a-chip

미세공학과
세포생물학의
절묘한 만남

▣ • 펜실베니아대학교 바이오엔지니어링학과 허동은 교수

인체장기칩은 미세공학, 생체모방, 세포생물학 분야의 기술을 시너지 있게 접목하여 개발되는 신개념의 인체 대리모델이다. 장기칩 시스템은 기존의 세포배양 모델들이 구현하지 못하는 인체의 복잡한 생리학적 환경과 기능을 정확히 모사하여 기초 의학연구부터 약물스크리닝, 환경모니터링, 생필품개발, 의료기계 테스트 등의 다양한 분야에 유용하게 쓰일 수 있는 혁신적인 미래의 기술로 각광받고 있다. 이 리뷰 논문에서는 생체모사 시스템의 개발 배경과 최근 연구동향, 극복해야 할 문제점 및 미래의 잠재성에 대해서 살펴본다.

사람의 몸은 자연에 존재하는 가장 정교하고 복잡한 생물학적 시스템의 대표적인 예이다. 특정한 기능을 가지는 분화된 세포들이 다양한 조합과 패턴으로 군집을 이루어 조직을 형성하고, 조직들이 다른 종류의 조직과 만나 장기를 만들며, 장기들이 유기적으로 연결, 작동되어 결국은 생명유지를 가능하게 하는 놀라운 계층적(hierarchical) 시스템이다. 인체의 구조와 작동원리가 복잡해 보이기는 하지만 사실 인체 내에 존재하는 다양한 장기는, 마치 똑같은 모양의 레고 블럭을 쌓아서 건물모양의 구조체를 만들듯이, 핵심적인 기능을 담당하고 있는 기본 유닛들이 모여서 이루어진 집합체라고 할 수 있다.

장기의 기본 유닛들은 보통 여러 층의 조직으로 이루어져 있고 장기 내에서 생성되는 다양한 생화학적, 기계적 미세환경에 노출되어 있다. 예를 들어, 우리 몸에서 혈액 필터의 역할을 담당하고 있는 신장은 약 2백만 개의 네프론(nephron)이라는 기본 유닛이 모여서 만들어진 장기이며, 각각의 네프론은 물질의 여과와 재흡수의 기능을 담당하고 있는 다양한 상피조직과 혈관조직들로 구성되어 있다. 또한 이 조직들은 혈류와 여과액의 유동에 의해 생기는 유체역학적인 힘이나 물질의 흡수와 이동에 의해 생기는 화학적인 농도구배에 끊임없이 노출되어 있다. 유기적인 구조와 미세 환경들은 인체의 모든 장기들에 공통적으로 나타나며 우리 몸의 생리학적 기능을 가능하게 하고 조절하는데 핵심적인 역할을 한다. 역동적이고 다양하며 복잡하지만 항상성이 유지되는 놀라운 유기체, 이것이 바로 인체장기이다.

생명과학에서 개발된 기존 인체 모사 모델의 문제점

이제 이 글에서 소개하려는 장기칩 연구의 근본적인 이유가 되는 질문들을 던져 보도록 하겠다. 과연 인체의 장기에서 관찰되는 복합 조직구조와 역동적인 미세환경을 사람의 몸 밖에서 똑같이 모사할 수 있을까? 사실 이 질문은, Robert Hooke이 현미경을 발명하여 처음으로 세포의 존재를 확인한 1665년 이후로 생물학의 연구자들이 대면하고 있는 가장 근본적인 도전이기도 하다. 또한 우리 몸을 모사함으로써 어떤 일들이 가능해질까? 이 질문들에 대한 답을 찾기 위해서 먼저 현재 생명과학 분야에서 인체를 모사하기 위해 어떠한 방법들이 사용되고 있는지를 간단히 살펴해보도록 하자.

사람의 몸을 모사하기 위해 과학자들이 가장 흔히 쓰는 접근방법 중 하나는 폴리스티렌(polystyrene) 같은 경화성 플라스틱으로 만들어진 배양접시나 플라스크 안에 세포를 배양하고 다양한 외부자극에 대한 이들의 반응을 관찰함으로써 몸에서 일어나는 현상을 유추하는 것이다. 하지만 사람의 장기는 정적인 배양접시에 조성된 세포의 군집만으로는 절대 모사될 수 없는 복잡한 구조와 역동적인 환경 및 기능을 지니고 있다. 이러한 문제점은 지난 수십년간 생물공학의 다양한 분야에서 중대한 기술적 걸림돌이 되었으며, 역으로 지난 2-30년간 진행되어 온 새로운 세포배양기술 개발 연구에 큰 원동력으로 작용하였다.

최근 수년간 다양한 생명과학분야에서 자주 거론되고 있는 3차원 세포배양 모델은 이러한 연구의 가장 대표적인 성과로 뽑히고 있다[1-3]. 세포생물학과 고분자 공학을 바탕으로 탄생한 이 새로운 접근 방법은, 세포외 기질(extracellular matrix, 이하 ECM) 단백질로 만들어진 하이드로젤(Hydro gel) 안에 세포를 배양함으로써 인체내 세포들을 둘러싸고 있는 3차원 조직의 구조적, 기계적 성질을 좀 더 정확히 모사할 수 있게 해 준다는 큰 장점을 제공한다. 3차원 배양법은 세포의 분화

(differentiation)를 일으키고 그 결과로 발현되는 생리학적 구조와 기능을 장시간 유지하는데 있어서 기존의 2차원적 방법보다 훨씬 효과적인 것으로 보고되고 있다. 이 때문에 3차원 세포배양 모델들은 다양한 기초연구 및 응용과학 분야에서 많은 각광을 받으며 세포생물학의 신기술로 견고한 입지를 굳히고 있다.

하지만 이 접근방법도 극복하기 어려운 기술적 한계를 지닌 것으로 알려져 있다. 현존하는 3차원 배양모델들의 가장 중요한 문제점중 하나는, 인체내 세포들의 구조와 기능에 매우 중요한 영향을 끼친다고 알려진 복잡한 기계적, 생화학적 미세환경을 모사하지 못한다는 것이다. 몇 가지 예를 들어 보겠다. 결합조직(connective tissue)내에서 발생하는 간질성 흐름(interstitial flow)¹은 조직내 혈관 생성 및 스트로마세포(stromal cell)²들의 항상성 유지에 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 하지만 기존의 3차원 배양모델에서 생리학적 미세유동을 구현한다 것은 많은 기술적 어려움이 따른다. 비슷한 예로, 감염이나 염증에서 발생하는 면역 세포들의 조직침투는 주조직(host tissue)에서 생성한 화학주성인자(chemoattractant)의 농도구배에 의하여 일어나는데, 이 생화학적 환경을 3차원 세포배양 모델에서 모사하는 연구는 현재 초기 단계에 머물고 있다. 인체의 복잡성(complexity)을 체외에서 효과적으로 모사하는 일은 생명과학과 의학분야 전체가 극복해야 할 중요한 난제로 남아 있으며, 동시에 쥐와 같은 동물들을 인체의 대리모델로 사용하게 하는 불가피한 이유가 되고 있다.

동물모델을 이용한 연구는 지난 2~300년에 걸쳐 구축된 생명과학분야의 지식베이스를 이루는 근간이 되었으며 오늘날에도 다양한 분야에서 골드 스탠다드(gold standard)³로 사용되고 있다. 하지만 이 방법 또한 여러 가지 근본적인 문제점을 가지고 있다. 우선 동물모델의 확립과 유지는 오래 시간과 막대한 비용을 요구한다. 최근에 와서는 동물복지에 대한 인식이 높아지면서 동물실험이 윤리적으로 많은 문제가 되고 있으며, 실제로 유럽연합(European Union)에서는 2013년 3월부터

1) 림프관 내의 림프액과 혈장은 제외한 조직이나 세포의 간격을 채우고 있으면서 세포에 영양을 공급하고 세포로부터의 배출물을 받아 들이는 역할을 수행하는 는 액체의 흐름
2) 가슴샘이나 골수 등의 장기에서 기능을 수행하는 세포나 조직들을 지탱해 주는 세포이나 외부환경의 변화를 인지하여 주변 세포의 분화나 기능발현 유도하거나 촉진시키는 것으로 알려진. 대표적인 세포로는 섬유아세포(fibroblast), 주피세포(pericyte) 등이 있음
3) 생물과학적 의미로는 최상의 진단 방법을 의미함

화장품 개발을 위한 동물실험을 전격 금지하고 동물실험을 통해 만들어진 화장품의 수입을 금지하고 있다. 하지만 무엇보다 큰 문제는, 사람과 실험동물은 생물학적으로 많은 차이점을 보이기 때문에 동물실험의 결과를 이용하여 인체 내의 현상을 이해하고 예측하는 것은 무리가 있다는 점이다. 예를 들어, 많은 질병의 근본적인 기작(underlying mechanism)으로 작용하고 있는 염증반응(inflammatory responses) 유발 인자들에 대한 기존의 쥐(murine)모델들의 반응은 인체내에서 발생하는 병리학적 반응들과 현저히 다르다는 것이 최근 연구들 통하여 밝혀졌다[4, 5]. 이 외에도 천식 치료약 개발에 널리 쓰이고 있는 쥐 모델이 원래 자연적으로 천식을 앓지 않는다는 점 또한 같은 맥락에서 많은 연구자들이 간과하고 있는 오래된 문제중 하나이다[6].

기존 모델들의 문제점과 한계점들은 특히 의료/제약업계에서 심각한 경제적, 산업적 부담을 초래하고 있다. 대표적으로, 신약개발을 위한 전임상 연구에서 행해지는 세포 및 동물 시험은 인체내 약물의 효능 및 안전성을 신뢰있게 예측하지 못하며, 이 때문에 인간을 대상으로 한 임상시험의 실패 및 막대한 비용과 시간의 낭비라는 심각한 문제를 유발하고 있다[7]. 신약개발 노력의 2~30%가 전임상 연구에 들어간다는 것을 고려한다면, 현재 쓰이는 전임상 모델들의 낮은 신뢰도는 약물 하나가 시판되기까지 소요되는 8000억~1조원, 10~15년이라는 천문학적 비용과 시간을 유발하는 근본적인 원인이 되고 있는 것이다. 결국 기존의 대리모델들의 문제점을 보완하고 인체를 더 정확히 모사할 수 있는 새로운 모델의 개발이 시급한 것이다.

마이크로 기술과 생물학의 융합을 통한 새로운 해결책 제시

장기칩 연구의 기술적 배경

20세기 후반에 들어서며 과학자들은 문제에 대한 답을 미세공학과 세포생물학 기술의 접목을 통한 융합기술에서 찾기 시작하였다. 1998년 하버드대학 화학과의 George Whitesides 교수가 Analytical Chemistry 저널에 실리콘 고무와 같은 연성 폴리머를 이용하여 마이크로 구조체의 제작을 가능하게 하는 소프트리소그래피(soft lithography)라는 기술을 보고하면서, 공학자가 아닌 생명과학분야의 연구자들도 마이크로시스템을 적은 비용과 짧은 시간에 용이하게 개발하여 자신들의 연구에 응용할 수 있는 새로운 길이 열리기 시작했다[8, 9]. 그 이후 지난 15년간 생명과학과 멤스(MEMS)공학이 접목된 바이오멤스(bioMEMS)라는 분야는 폭발적인 성장을 이루며 미세공학 기술을 의학과 생물학에 폭 넓게 응용하려는 기초 및 중개연구가 활발히 진행되기 시작했다.

20세기 후반의 기술발전을 선도하던 인기 연구 주제중 하나가 바로 미세유체시스템을 이용한 세포연구였다. 초기 연구의 대표적인 예로 꼽을 수 있는 것이, 2001년에 하버드대학 Whitesides 교수팀 출신인 Shuichi Takayama 교수(현 University of Michigan의 Biomedical Engineering 교수)가 Nature지에 발표한 세포 패터닝 기술이다(그림 1a)[10]. 이 연구팀은 마이크로 채널 내부에 세포를 배양한 뒤 채널안의 다층 층류 유동(laminar flow)을 이용하여 단일세포내의 다른 부분으로 각기 다른 물질을 전달할 수 있는 기술을 선보였다. 비록 간단해 보이는 세포배양 모델을 기반으로 수행된 연구였지만, 이 논문은 미세유체공학 기술이 세포의 미세환경을 정밀히 조절하고 통제할 수 있게 해준다는 획기적인 가능성을 입증함으로써 관련학계에 큰 반향을 일으켰다.

이와 비슷한 시기에, MIT대학의 Linda Griffith 교수팀은 몸 밖에서 장기간 배양하기가 매우 까다롭기로 알려진 간세포(hepatocyte)를 배양하여 3차원 형상의 간조직을 형성하는 연구 결과를 발표 하였다(그림 1b)[11, 12]. 실리콘(Silicon)으로

제작한 이 미세유체소자는 다공성 막(membrane)으로 나뉘어져 있는 두 층의 미세 유동 채널로 구성되어 있으며, 간 조직 형성을 위해서는 위에서 추출한 간세포를 막 위에 형성된 미세원통용기(microwell)형태의 구조물 내에 배양하게 된다. 이 모델의 가장 중요한 특징은 위층과 아래층 채널 사이에 압력 구배를 형성하여 유동을 발생시킴으로써 배양되고 있는 세포들에게 영양분과 산소를 더욱 더 효과적으로 전달할 수 있게 해준다는 점이다. 이러한 기술적 장점 덕분에 간 조직을 시스템 안에 형성하여 3주간 살아 있게 하는 고무적인 연구결과를 얻게 되었다. 이러한 초기 연구들을 바탕으로 바이오멤스 분야에서는 이후 4-5년 동안, 마이크로 채널내 세포 배양을 통해 뼈[13, 14], 피부[15], 신장[16], 혈관[17] 등의 다양한 조직을 형성하는 연구가 활발이 진행되었다.

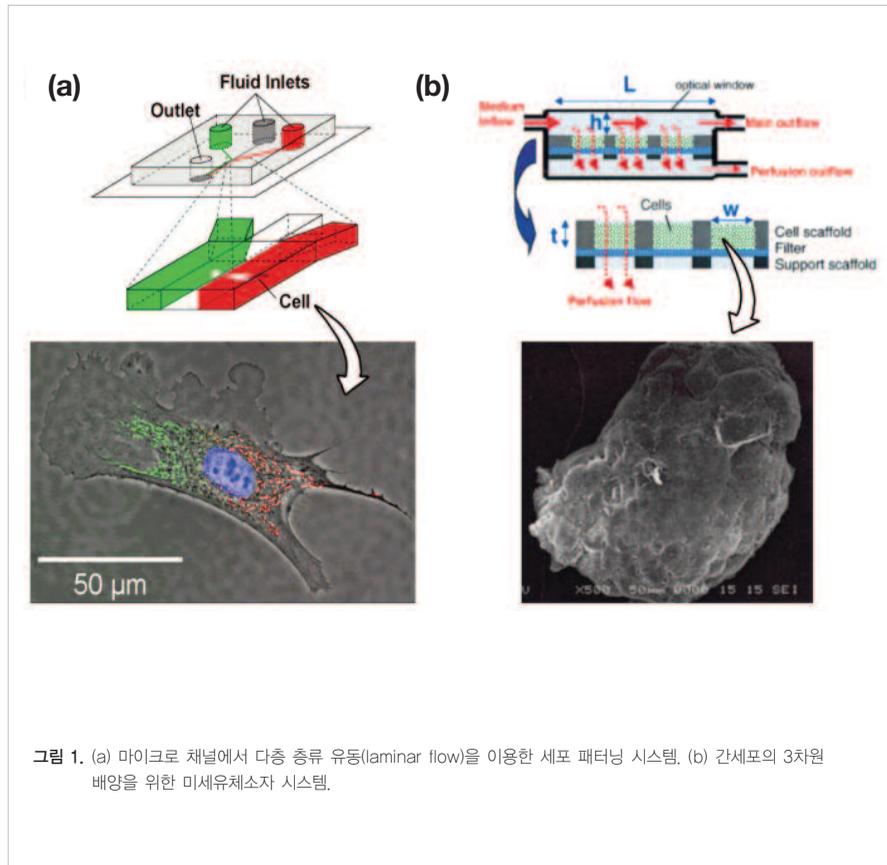


그림 1. (a) 마이크로 채널에서 다층 층류 유동(laminar flow)을 이용한 세포 패터닝 시스템. (b) 간세포의 3차원 배양을 위한 미세유체소자 시스템.

인체 장기의 특징적 구조 모사

초기의 세포칩 연구는 계속되는 마이크로 기술의 발전에 힘입어 최근에는 단순한 조직형성의 단계를 넘어서 조직의 특징적인 구조와 기능까지 모사하는 방향으로 진화되고 있다.

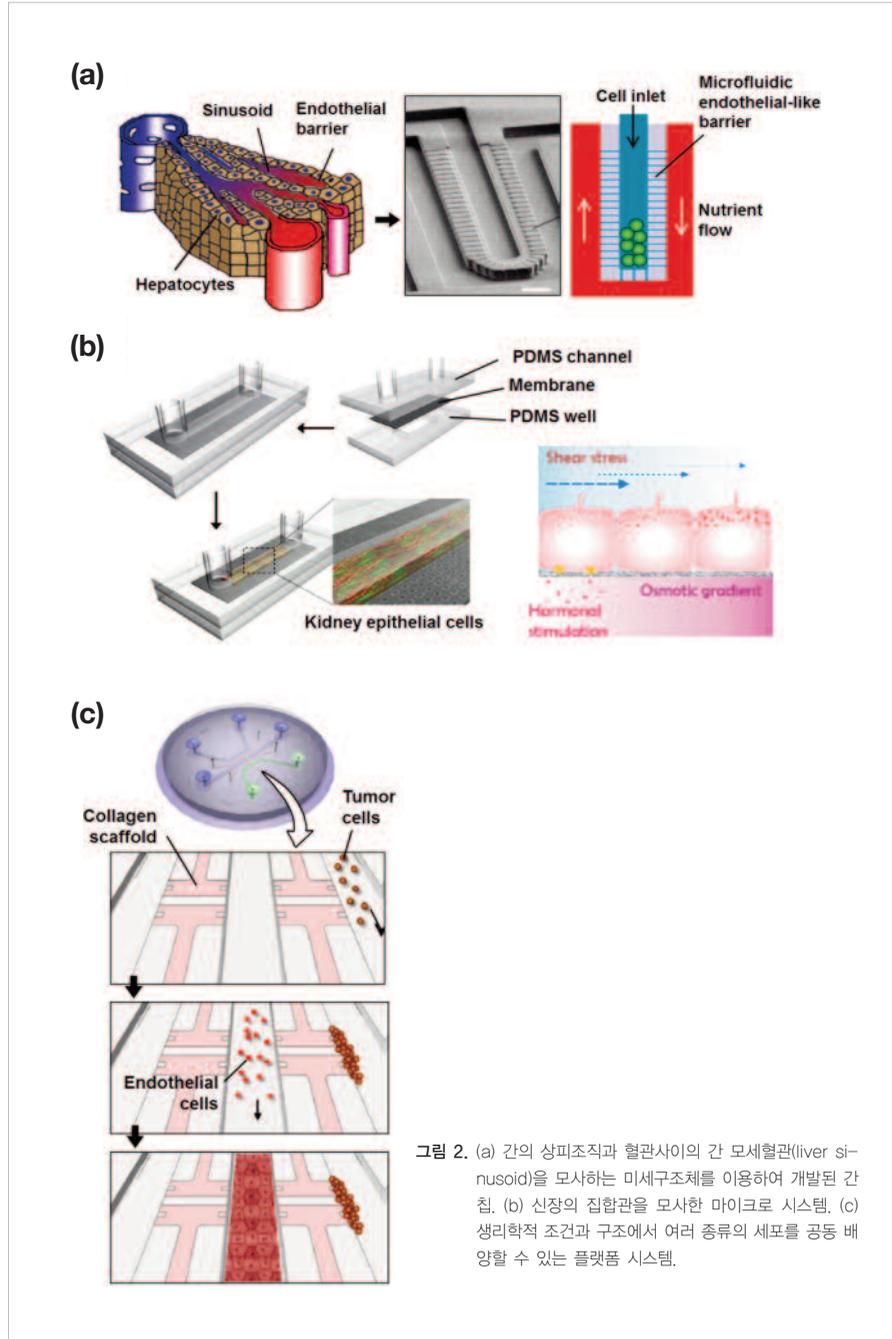


그림 2. (a) 간의 상피조직과 혈관사이의 간 모세혈관(liver sinusoid)을 모사하는 미세구조체를 이용하여 개발된 간 칩. (b) 신장의 집합관을 모사한 마이크로 시스템. (c) 생리학적 조건과 구조에서 여러 종류의 세포를 공동 배양할 수 있는 플랫폼 시스템.

예를 들어, UC Berkeley의 Luke Lee교수팀은 간의 상피조직과 혈관의 경계를 모사하는 미세 구조체를 이용하여 인체에서 추출한 간세포(hepatocytes)를 장기간(~7일) 배양하고, 더 나아가 알부민(albumin) 생성과 같은 간 조직 고유의 기능을 발현, 유지하는 한편 인체의 간 조직에서 관찰되는 담즙관(bile canaliculi)과 유사한 구조체의 형성을 가능하게 하는 간칩을 2007년에 개발하였다(그림 2a)[18].

서울대학교 故 서갑양 교수팀이 2009년에 개발한 신장칩은 마이크로 채널(channel)과 챔버(chamber) 사이에 끼워넣은 다공성 막 위에 신장에서 유래한 상피세포를 배양하여 집합관(collecting duct) 상피조직을 형성하였다(그림 2b)[19, 20]. 특히 이 모델에서는 배양된 상피세포들을 집합관 내에서 관찰되는 여과액의 흐름과 비슷한 유체유동에 노출시킴으로써, 일차섬모(primary cilia)나 여러 물질의 여과를 담당하는 물질 운반체(molecular transporter)들의 발현을 좀 더 실제적으로 구현하는 흥미로운 결과를 얻어내었다.

인체장기의 특징적인 3차원 조직 구조를 모사할 수 있게 해주는 미세공학 기술의 또 하나의 대표적인 예는 MIT의 Roger Kamm 교수팀과 고려대학교 정석 교수팀이 개발한 세포배양 시스템에서 찾을 수 있다[21-25]. 이 시스템은 나란하게 배열되어 있는 세 개의 세포배양 채널로 이루어져 있으며, 이 채널들은 독립적으로 통제가 가능한 두 개의 채널로 연결되어 있다(그림 2c). 이 연결채널 안으로는 콜라겐(collagen)과 같은 ECM으로 만들어진 하이드로젤 전구체(precursor) 용액을 주입하고, 이후 중합(polymerization)과정을 거쳐 형성된 하이드로젤은 세 개의 세포배양 채널을 분리해주는 조직 분리체(tissue barrier)로 작용을 하게 된다. 이 디자인은 세포 공동배양(co-culture)를 가능하게 함으로써 인체내의 복합 조직구조를 모사하고 다양한 조직사이의 상호작용을 연구하는데 큰 도움을 준다.

이 세포배양 시스템에서 공동 배양된 혈관 내벽세포(endothelial cells)와 암세포는 암의 진행과정동안 발생하는 혈관생성(angiogenesis)의 과정과 기저를 연구하는데 중요한 도구로 활용되었다. 최근에는 뼈세포를 하이드로젤 스캐폴드(scaffold) 내에 주입하고 주변에 혈관조직을 형성한 뒤 혈관 채널내로 유방암 세포를 흘려보냄으로써 암세포들이 어떻게 뼈로 전이되는가를 살펴보는 연구가 수행되기도 하였다

(그림 3)[26]. 이러한 일련의 연구 결과들은 미세공학기술 기반으로 개발된 세포배양 시스템들이 인체내의 복잡한 조직구조를 기존의 모델들에 비해 좀 더 사실적으로 묘사할 수 있게 해준다는 사실을 입증해 주고 있다.

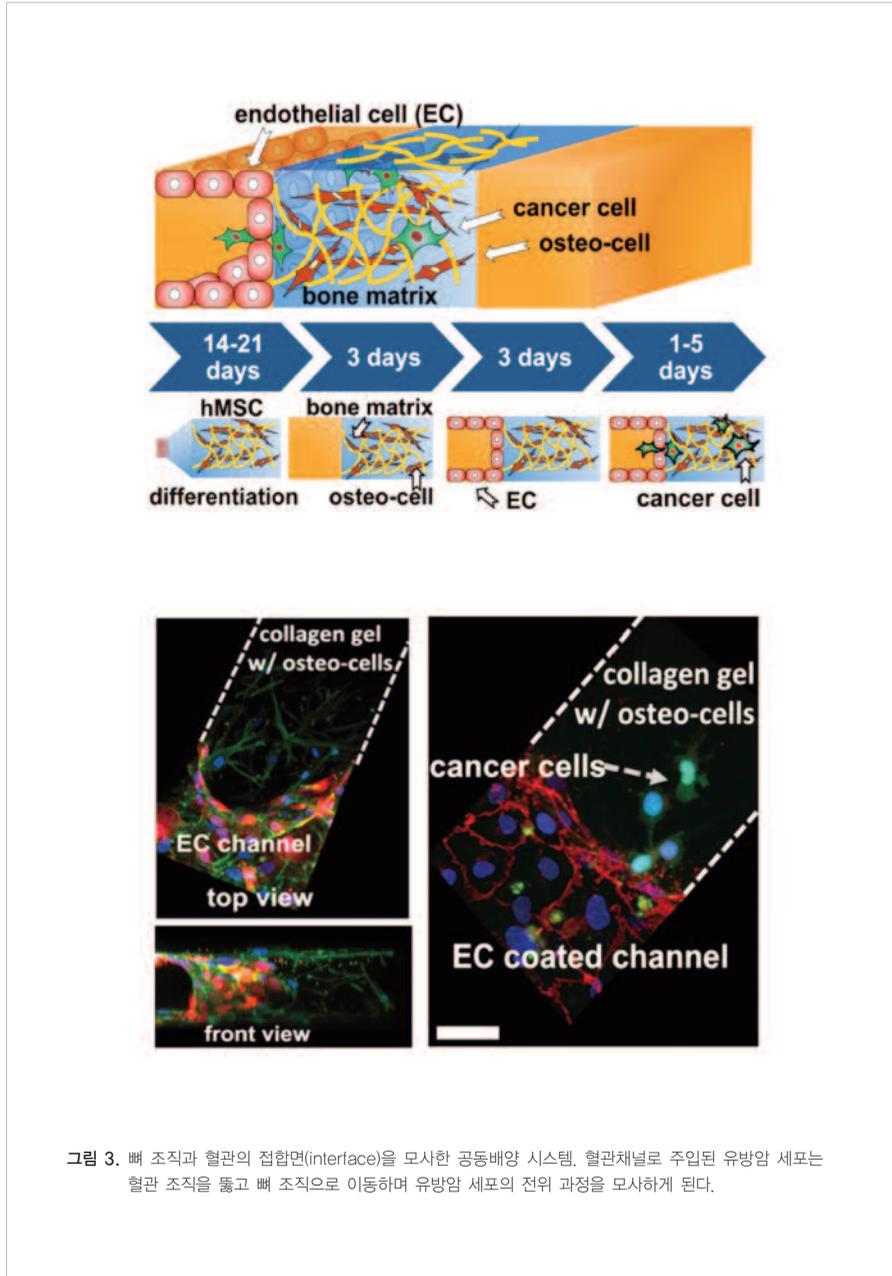


그림 3. 뼈 조직과 혈관의 접합면(interface)을 모사한 공동배양 시스템. 혈관채널로 주입된 유방암 세포는 혈관 조직을 뚫고 뼈 조직으로 이동하며 유방암 세포의 전위 과정을 모사하게 된다.

복잡하고 다이나믹한 인체내 미세환경의 모사

비슷한 맥락으로 최근에는 장기내에서 관찰되는 다양한 생화학학적, 기계적 환경을 세포배양칩 내에서 모사하는 연구도 활발히 진행되고 있다.

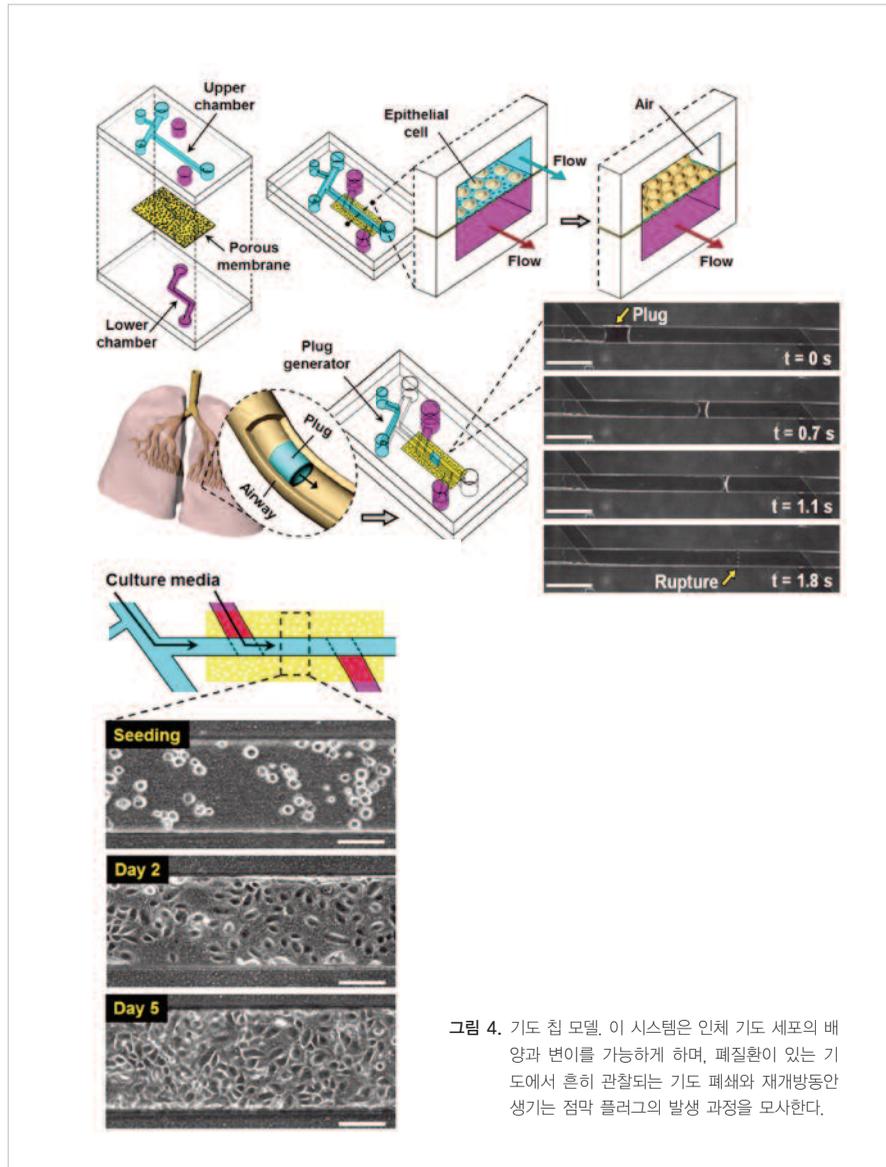


그림 4. 기도 칩 모델 이 시스템은 인체 기도 세포의 배양과 변이를 가능하게 하며, 폐질환이 있는 기도에서 흔히 관찰되는 기도 폐쇄와 재개방동안 생기는 점막 플러그의 발생 과정을 모사한다.

대표적으로 Michigan대학의 Shuichi Takayama 교수팀은 2007년 발표한 PNAS 논문을 통해, 폐의 깊숙한 부분에 위치한 미세기관지에서 다양한 폐질환에 의해 유발되는 기관지 폐쇄와 재개방이라는 병리학적인 현상을 모사하는 모델을 소개하였다

(그림 4)[27]. 이 시스템에서는 3차원 형상의 마이크로 구조체를 이용하여 인체와 유사한 기관지조직을 형성하였고, 더 나아가 공기-액체의 마이크로 이상유동(two-phase flow)을 이용하여 폐쇄된 기관지가 다시 열릴 때 생성되는 액체플러그의 유동을 모사하였다. 연구팀은 이 모델을 이용하여 기관지 재개방에 의한 액체플러그의 유동이 심각한 기계적 폐손상을 유발할 수 있다는 가능성을 보였으며, 폐손상이 임상인들이 청진기로 듣는 이상 폐소리와 밀접한 관련이 있음을 밝혀 냈다.

이후 기계적 인공호흡(mechanical ventilation)에서 자주 발생하는 허파파리의 폐쇄와 재개방을 모사할 수 있는 모델 또한 개발되었다. 다층구조의 미세유동채널로 형성된 이 시스템은 얇은 연성 막 위에 허파파리 상피세포를 배양하고 음압(negative pressure)을 이용하여 막의 구조적 변형을 일으킴으로써 세포들이 인체 내에서 노출되는 복잡한 기계적 환경을 모사할 수 있게 하였다[28]. 이 배양모델을 통하여 연구팀은 기계적 환기에 의해 발생할 수 있는 비정상적인 힘과 그에 따른 폐조직의 손상을 예측할 수 있다는 가능성을 제시하였다.

기계적으로 조절이 가능한 미세배양 모델은 폐 뿐만 아니라 다른 장기에서 발견되는 복잡한 기계적 환경을 모사하는데도 쓰이고 있다. 최근 하버드의 Wyss Institute에 개발된 gut-on-a-chip 모델은 좋은 예가 되고 있다[29]. 이 디바이스는 PDMS(polydimethylsiloxane)라는 연성폴리머로 형성된 두 층의 미세유동채널과 이 채널들을 분리하고 있는 연성 막으로 구성되어 있다. 또한 이 막은 수 마이크로 정도 되는 구멍을 가지고 있으며 있으며 장에서 추출한 상피세포를 배양하는데 필요한 기질(substrate)의 역할을 한다. 일단 미세유동 배양을 통해 막 위에 상피조직이 형성되면, 배양 채널 옆에 위치한 마이크로 챔버에 음압이 가해지고 되고 이에 의해서 상피조직은 장에서 일어나는 연동운동(peristalsis)과 비슷한 기계적인 변형을 겪게 된다. 흥미롭게도 이러한 기계적인 환경은 장세포의 구조적, 기능적 분화를 촉진하고 좀 더 생리학적인 장조직을 형성하는데 큰 도움이 된다는 사실이 이 연구를 통하여 밝혀졌다. 이와 비슷한 맥락으로, 장기칩 모델들은 연결조직(connective tissue)내에서 발생하는 간질성 흐름(interstitial flow)의 모사를 가능하게 하였으며, 이 미세유동이 혈관조직 형성에 어떤 영향을 미치는 지를 연구하는데 큰 기술적 공헌을 하였다[30].

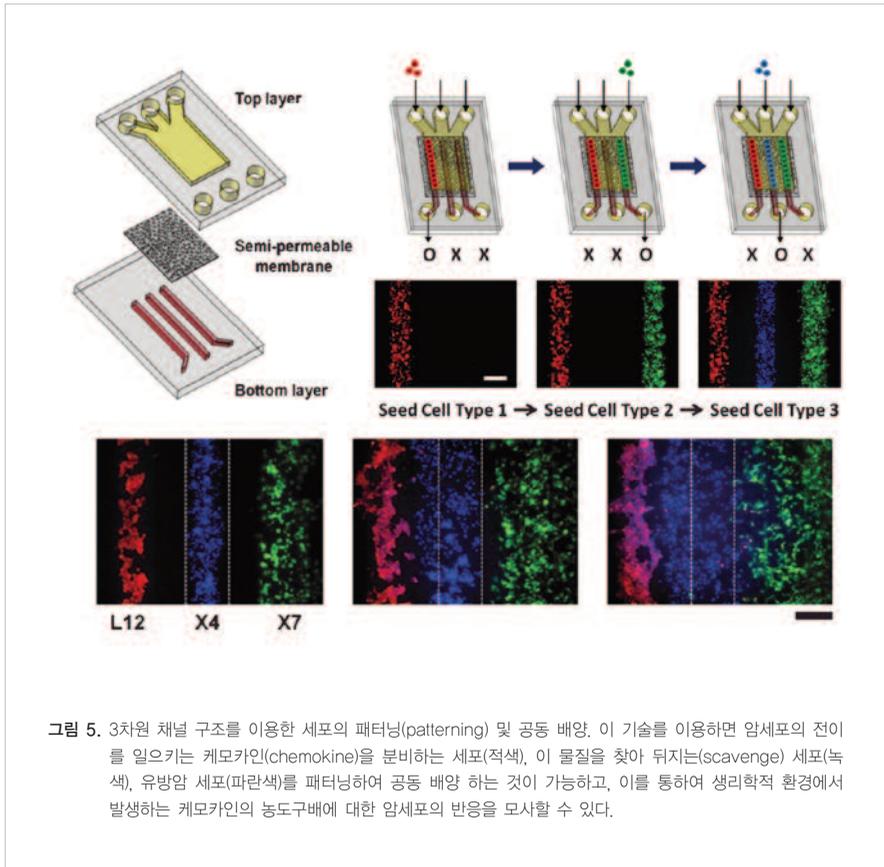


그림 5. 3차원 채널 구조를 이용한 세포의 패터닝(patterning) 및 공동 배양. 이 기술을 이용하면 암세포의 전이를 일으키는 케모카인(chemokine)을 분비하는 세포(적색), 이 물질을 찾아 뒤지는(scavenge) 세포(녹색), 유방암 세포(파란색)를 패터닝하여 공동 배양 하는 것이 가능하고, 이를 통하여 생리학적 환경에서 발생하는 케모카인의 농도구배에 대한 암세포의 반응을 모사할 수 있다.

다양한 생화학적 물질들이 형성하는 농도구배는 우리 몸이 지니고 있는 원천적 복잡성(complexity)의 주요 요인중 하나이다. 장기칩은 마이크로 스케일에서의 유체 이동 및 물질 전달현상을 정밀히 제어가능하게 해줌으로써 이러한 생화학적 환경을 모사할 수 있는 기술적 기반을 제시해준다. 2000년대 초반 많이 개발 되었던 미세 유체 주화성 분석(microfluidic chemotaxis assay)들은 최근에 미세공학을 기반으로 한 세포배양기술과 접목되면서 좀 더 진보된 장기칩 모델로 진화하고 있다. 특히 최근에 개발된 물질 생산-물질 이용(source-sink) 유방암 전이모델이 좋은 예를 보여주고 있다(그림 5)[31]. 이 모델은 다층 채널구조와 다공성 막을 통해 유체역학적 세포 패터닝(hydrodynamic cell patterning)을 가능하게 해 주는 디자인을 이용하여[32], 유방암 전이(metastasis)에 중요한 역할을 하는 케모카인(chemokine)을 분비하는 세포군과 이 케모카인을 흡수하는 세포군을 공동배양함으로써 몸에서 발생하는 생리학적 농도구배를 모사할 수 있게 해주었다. 이 시스템에서 공동 배양된 유방암 세포들은 생화학적 환경에 반응하여 케모카인을 분비하는 세포군으로 이동(migration)하는 현상이 관찰되었으며, 이렇게 얻어진 데이터들은 암세포 주화성(chemotaxis)의 패턴과 역학(dynamics)를 연구하는데 큰 도움이 되었다.

장기의 핵심 구조와 생리학적 복합기능을 함께 모사하는 통합 장기칩의 개발

장기칩 연구의 기술적 배경

앞에서 몇 가지 예를 통해 살펴봤듯이, 2000년대 초기에 개발되기 시작한 세포배양 칩은 단순 조직을 형성하는 시스템에서 조직의 구조, 미세환경을 모사하는 생체모델로 발전해왔다. 이러한 기술발전의 결과로 최근에는 장기의 핵심 유닛에 존재하는 다층 복합조직의 구조와 고유의 기능, 역동적인 생화학적/기계적 미세환경, 장기를 구성하는 여러 조직들이 통합되어 수행하는 장기 수준의 복잡한 생리학적 기능을 한 시스템 안에서 동시에 모사하는 인체장기칩이 개발되고 있다.

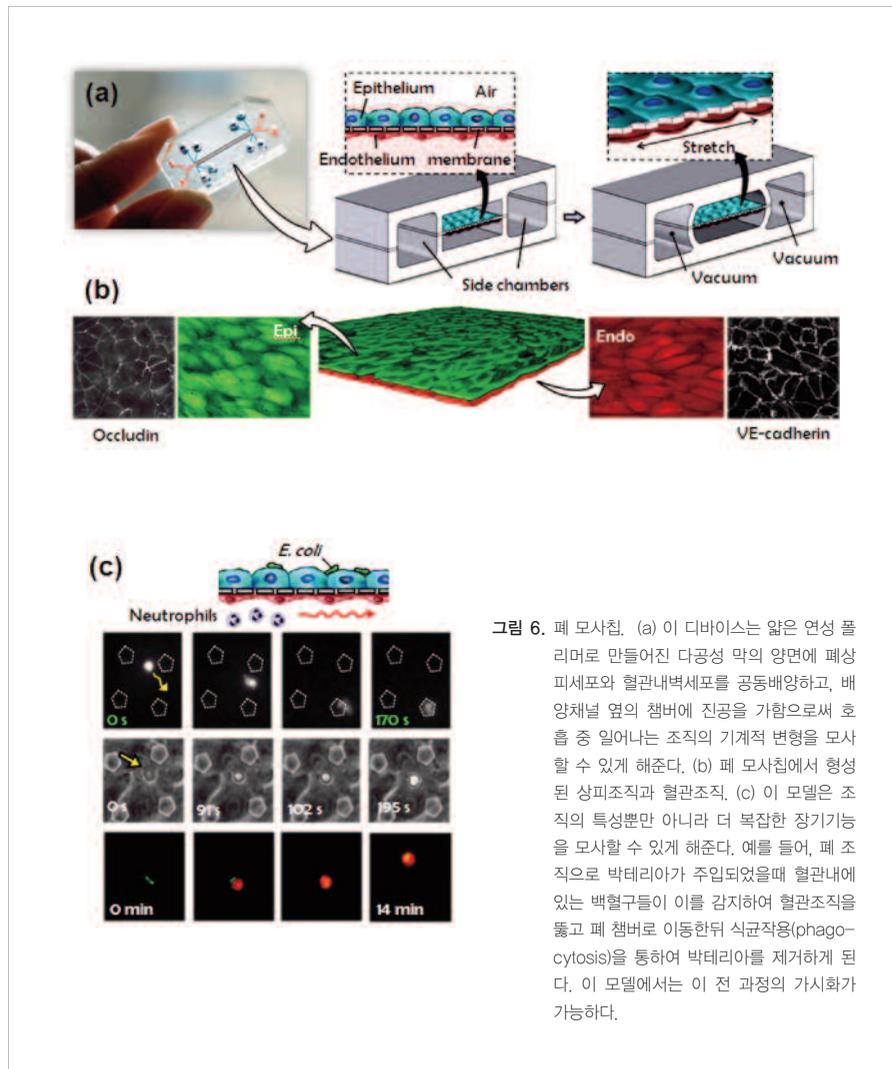


그림 6. 폐 모사칩. (a) 이 디바이스는 얇은 연성 폴리머로 만들어진 다공성 막의 양면에 폐상 피세포와 혈관내벽세포를 공동배양하고, 배양채널 옆의 챔버에 진공을 가함으로써 호흡 중 일어나는 조직의 기계적 변형을 모사할 수 있게 해준다. (b) 폐 모사칩에서 형성된 상피조직과 혈관조직. (c) 이 모델은 조직의 특성뿐만 아니라 더 복잡한 장기기능을 모사할 수 있게 해준다. 예를 들어, 폐 조직으로 박테리아가 주입되었을 때 혈관내에 있는 백혈구들이 이를 감지하여 혈관조직을 뚫고 폐 챔버로 이동한 뒤 식균작용(phagocytosis)을 통하여 박테리아를 제거하게 된다. 이 모델에서는 이 전 과정의 가시화가 가능하다.

통합 시스템의 대표적인 예는 2010년 하버드 대학의 Donald Ingber 교수팀에서 필자가 개발해 Science지에 발표한 인체 폐 모사 칩(human breathing lung-on-a-chip)이다(그림 6)[3, 7, 33-36]. 이 시스템은 PDMS를 이용하여 만들어진 두 개의 세포배양채널과 그 가운데 구멍이 뚫려 있는 얇은 막으로 구성되어 있다. 이 막의 윗면에는 인체 폐세포를 다른 면에는 모세혈관 세포를 배양하여 폐의 기본 유닛인 허파파리와 주변혈관의 복합조직 구조를 모사하게 된다. 또한 세포배양채널 옆에 위치한 챔버로 진공을 걸어 막에 형성된 조직의 기계적인 스트레칭을 유도함으로써 호흡에 의한 허파파리의 기계적인 운동을 모사하고, 혈관조직 쪽에는 유동을 형성하여 폐와 매우 흡사한 미세환경을 칩안에 조성하게 되는 것이다. 이렇게 제작된 폐 칩은 폐에서 일어나는 염증/면역반응과 같은 복잡한 생리학적 현상을 똑같이 모사할 수 있게 해준다.

예를 들어, 폐 칩의 폐 채널로 박테리아를 주입하고 혈관채널에 백혈구를 넣으면, 혈관에 있는 백혈구가 박테리아를 포착하여 혈관벽에 달라 붙은 뒤 혈관을 뚫고 나가 막의 구멍과 폐 조직을 통과하여 폐 채널로 나와 주변에 있는 박테리아를 잡아먹게 된다(<http://www.youtube.com/watch?v=52IL9gemyDw>). 이 과정을 통하여 폐에서 일어나는 염증/면역반응과 같은 장기 수준의 복잡한 생리학적 현상을 이 조그만 칩에서 똑같이 모사할 수 있게 되는 것이다. 불투명한 조직으로 겹겹이 쌓여있는 우리 몸과 달리, 이 폐 칩은 투명한 물질로 만들어져 있기 때문에 이 모든 현상을 실시간으로 고배율 현미경을 이용하여 직접적 관찰이 가능하다는 아주 매력적인 장점도 있다. 더 나아가 이 폐 칩은 나노독성학을 위한 신개념의 장기모델로 응용되어, 호흡에 의한 기계적인 힘이 나노물질의 독성을 심각하게 증가시키고 폐에서 모세혈관으로 유출되는 나노입자의 양을 증가시킨다는 새로운 현상을 발견하게 하였다.

한 걸음 더 나아가 이 모델은 폐에서 일어나는 복잡한 질병발생 과정의 모사를 가능하게 해주었다[34]. Science Translational Medicine에 발표된 논문에서는 신장암과 피부암 치료에 쓰이는 인터루킨2(interleukin-2, 이하 IL-2)라는 항암약물의 부작용에 의해 생기는 폐부종(pulmonary edema)을 모사하였다. 구체적으로, 폐 칩의 혈관채널로 IL-2 약물이 주입되었을 때 혈관조직과 폐상피조직에서는 세포와 세포사이의 접합부(junction)가 손상되었고 이 때문에 혈관내에서 흐르고 있는 세포배양액이 공기가 있는 폐 채널로 유출되는 것이 관찰되었다. 또한 이 과정에서 폐 조직 위에 피브린 응고물질(fibrin clot)들이 형성되었으며, 이러한 일련의

현상들은 폐부종을 앓고 있는 환자의 폐에서 일어나는 병리학적 반응들과 매우 흡사한 것으로 밝혀졌다. 더 나아가, 이 질병모델은 폐부종을 치료하는 용도로 글락소 스미스클라인(GSK)에 의해 개발되고 있는 약물의 효과와 안전성을 테스트하는데 사용되었으며, 실험에서 관찰된 결과들은 동물실험의 결과와 일관된 양상을 보였다.

이와 같이 장기의 핵심기능을 담당하고 있는 부분의 복잡한 구조와, 기능, 다양한 미세환경 및 질병발생 과정을 모사하는 기술은 현재 다른 인체장기에도 응용이 되고 있으며 국내외의 많은 그룹들이 지대한 관심을 보이고 있는 연구주제가 되고 있다.

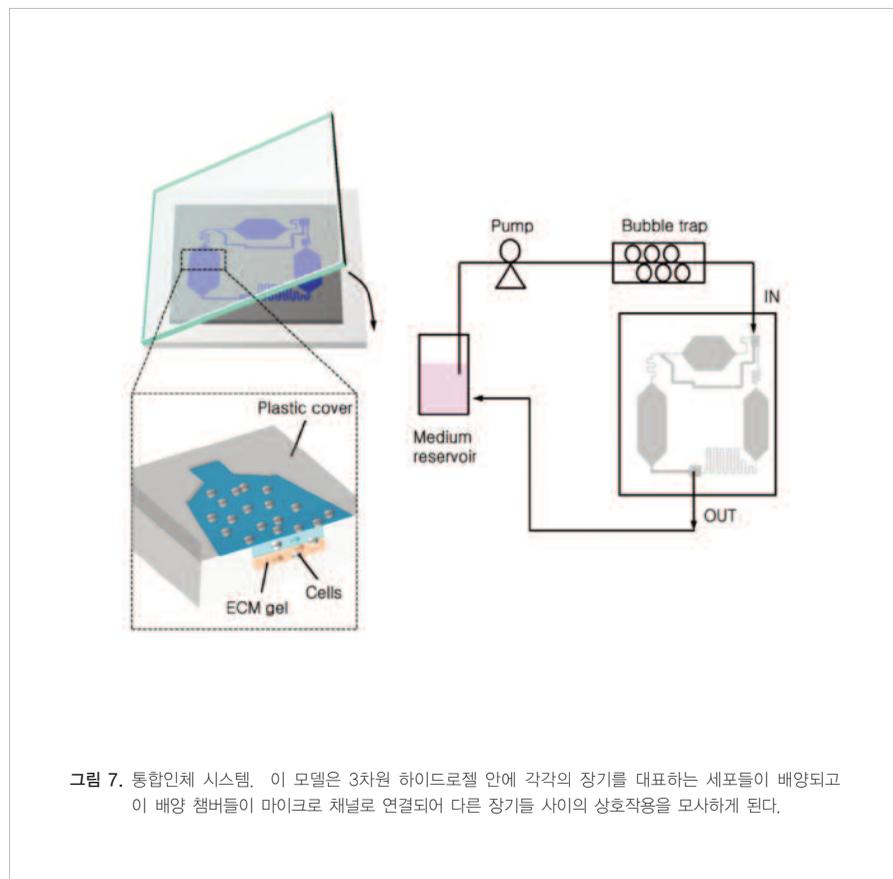


그림 7. 통합인체 시스템. 이 모델은 3차원 하이드로겔 안에 각각의 장기를 대표하는 세포들이 배양되고 이 배양 챔버들이 마이크로 채널로 연결되어 다른 장기들 사이의 상호작용을 모사하게 된다.

통합장기 시스템과 함께 최근에 대두되고 있는 연구주제는 human-on-a-chip 시스템의 개발이다. 현재 활발히 개발되고 있는 장기칩들은 각각의 장기를 모사하도록 디자인되고 있는데, 이 분야의 많은 연구자들은 장기칩들을 한 시스템 안에서 통합하여 우리 몸의 전체적인 기능을 모사하는 것을 최종 목표로 삼고 있다. 우리 몸의 장기들이 서로 유기적으로 연합하여 기능을 수행한다는 것을 생각할때, 연구는 장기칩 연구분야가 반드시 이루어내야 할 중요한 목표이다. 흥미롭게도 통합 인체 칩 개발연구는 이미 1990년부터 Cornell대학의 Michael Shuler그룹에 의해서 시작되었다. Micro cell culture analogs (이하 microCCAs)라고 명명된 이 시스템들은 미세공정으로 만들어진 실리콘이나 PDMS칩 내에 여러 장기를 대표하는 세포 배양 챔버들이 서로 연결된 형태를 지니고 있다. 이 챔버들에는 각각의 장기에서 추출된 세포들이 따로 배양되며 이렇게 형성된 다른 조직들 사이의 상호작용은 이 챔버들을 타고 흐르는 세포 배양액에 의해서 이루어진다. 미세유동과 세포의 종류, 수 등을 정밀히 제어함으로써 microCCA 모델들은 각각의 장기들이 지니고 있는 고유한 생리학적 환경과 장기와 장기 사이의 물질 교환을 모사할 수 있게 해주는 큰기술적 장점을 제공해준다[37, 38]. 예를 들어, Shuler그룹에 의해 개발된 통합 시스템은 폐세포와 간세포의 공동배양을 통하여 간세포에 의해 대사(metabolize)된 나프탈렌이 폐세포에 유발하는 생리학적 독성을 모사하였다[39, 40]. 이 모델들은 최근 3차원 세포배양 기술과 접목되고 있으며, 대표적인 예로는 지방세포와 암세포, 그리고 골수줄기세포(bone marrow stem cell)들을 공동배양한 body-on-a-chip 시스템을 들 수 있다(그림 7)[41].

또 하나의 흥미로운 점은 최근 많은 연구자들이 다장기(multi-organ) 모델들을 약물개발의 플랫폼 기술로 상용화를 추진하고 있다는 점이다. 이 분야의 선두주자인 Wyss Institute는 3년전 미국국방성 DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency)로부터 300억원이 넘는 연구비를 지원받아 human body-on-a-chip 시스템 개발에 박차를 가하고 있으며, 연구의 결과물은 현재 Emulate사를 통하여 상용화 되고 있다. 유럽에서도 베를린에 거점을 둔 TissUse사가 다장기칩(multi-organ chip) 플랫폼을 개발하여 약물스크리닝 목적으로 활발한 연구와 상용화를 추진하고 있다.

인체 장기칩 기술의 영향력과 잠재성

마지막으로 장기칩 기술의 잠재성에 대해 간단히 논의하면서 이 글의 처음부분에 제시한 질문들에 대한 필자의 답을 제시하도록 하겠다. 인체를 모사하는 인공모델의 부재는 앞에서 지적한바와 같이 의학, 제약, 생물학, 환경 등과 같은 다양한 분야의 발전을 저해하는 가장 근본적인 문제점으로 남아있다. 최근에 미국에서는 신약개발의 전임상 연구에 사용되는 세포, 동물모델의 문제점을 해결하기 위해 정부차원의 적극적인 투자와 연구지원 계획을 수립하고 있다.

예를 들어, 앞에서 소개한 폐 칩은 미국 식약청(FDA)과 국립보건원(NIH)에 의해 미래에 큰 파급효과를 낼 수 있는 원천기술로 높게 평가되어 실제 정책수립과정에도 영향을 미쳤다. 2011년 9월, 미국 대통령 Barack Obama는 앞으로 신약개발의 전임상 단계에서 약물의 효능이나 안전성을 평가하는데 쓰일 수 있는 마이크로 칩을 개발하는 중개연구를 향후 4-5년간 1500억원이 넘는 자금을 출자하여 집중 육성하겠다고 발표하였다(<http://www.nih.gov/news/health/sep2011/od-16.htm>). 이 발표의 결과로 NIH에서는 2012년에 약물 스크리닝에 쓰일 수 있는 통합 미세생리학 시스템(integrated microphysiological systems)의 개발을 지원하는 R&D 프로그램을 시작하였고 DARPA와 FDA가 이 프로그램의 파트너로 참여하고 있다. 또 최근에 와서는 NIH 산하의 여러 기관에서 조직칩, 장기칩 모델의 개발을 중심으로 한 많은 프로그램을 새롭게 개발하여 이 분야의 연구를 재정적으로 지원하고 있다. 최근 NIDDK(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease)에서 후원한 당뇨병 연구를 위한 췌장칩(pancrease-on-a-chip) 모델 개발 프로그램이 대표적인 예이다(<http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-DK-13-016.html>).

이러한 예에서 잘 나타나듯이 장기칩은 생명과학과 산업에 큰 영향을 줄 수 있는 유망한 기술이다. 우선 신약개발의 입장에서 살펴본다면, 인체 장기칩은 전임상 약물 실험에서 기존의 세포배양, 동물모델과 함께 쓰일 수 있는 제3의 대리 모델을 개발할 수 있는 기반을 마련해 준다. 인체세포를 이용하여 만들어진 모델이기 때문에 동물모델의 단점을 보완해 주며, 마이크로 기술을 이용하여 인체의 복잡한 환경을 모사하기

때문에 기존의 단순한 세포배양 모델의 문제점을 극복하게 해준다. 결국 장기칩을 사용하게 되면 개발된 약물이 인체에서 보일 효과와 독성을 전임상 단계에서 좀 더 신뢰있게 예측할 수 있으며 이로 인해 임상실험의 성공확률을 높이고 더 나아가 신약개발에 필요한 비용과 시간을 대폭 줄이는 가능성을 열어주는 것이다.

앞에서 소개한 폐 칩을 개발한 필자가 논문발표 이후 관심을 보인 미국 굴지의 제약회사와 공동연구를 진행하며 배운 중요한 점은 다음과 같다. 현재 제약회사들이 가장 필요로 하는 것은, 그들이 개발하고 있는 약물이 문제가 있다면 신약개발이 결국 실패할 것이라는 사실을 최대한 빨리 그리고 적은 비용으로 예측해 줄 수 있는 약물테스팅 기술이다. 미국의 제약업계는 인체장기칩 모델이 이러한 목표를 달성하는데 유용하게 쓰일 수 있는 기술이라고 높게 평가하였고 파일럿 연구를 위해 재정적 지원을 아끼지 않고 있는 실정이다⁴⁾.

이와 반대로 장기칩에 의해 예측된 약물의 긍정적인 효과를 신약개발의 가속화에 이용하기 위하여 미국에서는 현재, FDA가 신약승인평가 과정에서 장기칩 데이터를 채택하는 것에 대한 논의를 조심스럽게 시작하고 있다. 물론 엄격한 기술 검증과정을 거쳐야 하기 때문에 단시간에 가능한 일은 아니라고 생각한다. 하지만 학계와 정부, 제약업계의 공동 연구 및 노력이 있다면 가까운 미래에 가시적인 결과가 있을 것이라고 믿고 있다.

또한 인체장기칩 모델의 장점 중 반드시 기억해야 할 것은 인체 내에서 일어나는 복잡한 생리학적, 병리학적 현상들을 실시간으로 관찰, 분석, 조작이 가능하다는 점이다. 이러한 장점들 때문에 장기칩은 질병발생 및 진행과정이나 외부의 물질에 대한 인체의 반응을 밝히는 기전연구에 혁신적인 플랫폼 기술로 이용될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이러한 가능성은 앞에서 필자가 소개한 폐부종 모델과 같은 미세공학 기반의 질병모델들에 의해서 점차 현실화 되어 가고 있다. 또한, 장기칩 모델들은 질병의 기전연구에 큰 기술적 혁신을 가져다 줄 것으로 기대되고 있으며 더 나아가 연구의 결과는 신약후보물질을 발굴하는데도 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

4) 이와 관련된 더 자세한 내용을 원하는 독자들은 필자의 TEDx 강연을 접해 볼 것을 추천한다 (<http://tedxtalks.ted.com/video/Engineering-human-organs-onto-a-chip>).

다양한 질병, 특히 난치성 인체질환의 연구에도 적용이 가능하며 이를 통하여 질병에 대한 우리의 이해를 높이고 이를 바탕으로 새로운 치료약과 치료법이 개발될 수 있는 새로운 가능성이 열리는 것이다.

장기칩 기술이 새롭게 제시하는 또 하나의 기회는 개인맞춤형 의학(personalized medicine)이다. 장기칩은 적은 양의 세포만을 필요로 하고 인체내에서 추출한 매우 손상되기 쉬운 원시세포(primary cell)들의 생존에 반드시 필요한 생리학적 환경을 제공한다. 이러한 기술적인 요인들은 환자 개개인에서 유래한 세포를 직접 배양하고 이를 바탕으로 환자의 생리학적 특성을 대표하는 조직이나 장기 모델의 개발을 가능하게 해준다. 유도성 줄기세포 기술의 발전 또한 이와 같은 모델 개발에 큰 공헌을 할 것으로 여겨지고 있다. 개인맞춤화(personalized)된 모델들은 약물의 효용성과 안전성을 좀 더 정확히 테스트 하는데 유용하게 쓰일 수 있을 것이며 약물에 긍정적으로 반응하는 환자군을 찾게(identify) 해 줌으로써 결국에는 임상시험의 중요한 기술로 발전될 잠재성을 지니고 있다.

하지만 미래의 가능성과 잠재성을 아는 것과 동시에 기술의 한계점과 극복해야 할 문제점을 아는 것도 중요하다. 현재 이 분야의 연구자들이 직면하는 가장 큰 문제점 중 하나는 인체세포의 수급 문제(sourcing)이다. 장기칩 개발에 가장 흔히 사용되는 접근 방법은 영리회사(commercial vendor)로부터 직접 세포와 그에 따른 배양액을 구입하여 사용하는 것이다. 하지만 원하는 장기의 인체세포들을 취급하는 회사들이 없는 경우가 많이 발생한다. 임상과의 공동연구를 통하여 인체세포를 직접 임상에서 추출하여 사용하는 방법이, 이 경우 배양 프로토콜을 확립하고 최적화해야 한다는 부담이 따르게 된다. 이 문제들을 해결하기 위하여 현재 장기칩 연구자들은 유도성 줄기 세포와 같이 대체 세포 자원(alternative cell source)들을 사용하는 방안을 연구중에 있다. 예를 들어 최근 보고된 바에 따르면 유도만능줄기세포(induced Pluripotent Stem Cell)에서 분화된 혈관 내벽세포는 3차원 장기칩 모델에서 정상 혈관네트워크를 형성하는데 유용하게 쓰일 수 있다고 한다. 하지만 여기서 주의해야 할 점은 줄기세포에 분화된 세포들은 장기칩 모델개발에 필요한 성체 세포(adult cell)의 성숙된(mature) 구조와 성질을 지니고 있지 않을 수 있다는 점이다. 이 문제들은 앞으로 좀 더 연구가 진행되어야 할 부분이다.

디바이스 제작에 있어서 자주 거론되는 문제는 바로 채널공정에 가장 널리 쓰이고 있는 PDMS이다. 연구된 바에 따르면 많은 약물의 주요 물질이 되는 저분자물질 (small molecule)들은 PDMS 구조체 안으로 쉽게 흡수되어 빠져 나오지 못하는데, 이는 약물을 스크링하는 모델에서 큰 문제가 될 수 있다. PDMS의 한계점을 극복하기 위하여 장기칩 연구자들은 폴리우레탄(polyurethane)과 같은 대체 물질을 찾는 연구를 진행하기 시작했다. 하지만 PDMS가 지니고 있는 광학적 투과성(optical transparency), 생체적합성(biocompatibility), 유연성(flexibility), 기체 투과성(gas permeability) 같은 유용한 성질을 갖고 있는 대체 물질을 찾기가 쉽지 않으며 이 또한 앞으로 우리가 극복해야 할 중요 문제중 하나이다.

앞에서 살펴본 바와 같이 인체장기칩은 지난 20년 동안 꾸준히 발전해온 미세공정, 미세유체역학 등의 공학기술과 세포생물학, 화학, 생리학 등과 같은 다양한 생명과학 분야의 기술이 통합된 집적 시스템이라고 할 수 있다. 잠재성과 미래의 파급효과가 많을 것으로 기대되는 만큼, 현재 개발되고 있는 장기칩 모델의 철저한 검증과 최적화에도 많은 노력과 시간이 투자되어야 할 것이다. 더 나아가 여러 종류의 장기칩들을 연결/통합하여 사람의 몸 전체를 모사하는 인체칩(human body-on-a-chip)을 개발하는 연구도 앞으로 새롭게 개척해야 할 중요한 분야 중 하나이다.

하지만 장기칩 연구의 발전에 필요한 가장 중요한 요건은 공학자, 생물학자, 의학자들이 열린 마음을 가지고 서로의 분야를 적극적으로 탐색하고 앞으로 풀어야 할 중요한 난제들과 그 해결법에 대한 아이디어와 의견을 마음껏 나눌 수 있는 융합연구의 환경과 문화라고 생각한다. 멋진 장기칩 모델을 개발해 보고 싶은 마음이 있다면 한번 장기 안에서 성격이 다른 다양한 구성체들이 보여주는 놀라운 조화와 협동을 다른 분야의 과학자들과 진행하는 융합연구에서 “모사”해보는 것이 가장 좋은 시작점이 되지 않을까라는 생각을 해본다.

DONGEUN HUH

허동은 (huhd@seas.upenn.edu)



학 력

- Univ. of Michigan Biomedical Engineering 박사
- Univ. of Michigan Biomedical Engineering/
Mechanical Engineering 석사
- 서울대학교 기계공학과 학사

경 력

- 現) Univ. of Pennsylvania Department of Bioengineering 석좌교수
- 前) 서울대학교 의과대학 조교수
- 前) Harvard University Wyss Institute for Biologically Inspired
Engineering 펠로우
- 前) Harvard Medical School 박사후 연구원

참고문헌

1. Keller, P.J., F. Pampaloni, and E.H. Stelzer, Life sciences require the third dimension. *Curr Opin Cell Biol*, 2006. 18(1): p. 117–24.
 2. Pampaloni, F., E.G. Reynaud, and E.H. Stelzer, The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. 8(10): p. 839–45.
 3. Huh, D., G.A. Hamilton, and D.E. Ingber, From 3D cell culture to organs-on-chips. *Trends Cell Biol*, 2011. 21(12): p. 745–54.
 4. Seok, J., Evidence-based translation for the genomic responses of murine models for the study of human immunity. *PLoS One*, 2015. 10(2): p. e0118017.
 5. Seok, J., et al., Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(9): p. 3507–12.
 6. Wenzel, S. and S.T. Holgate, The mouse trap: It still yields few answers in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(11): p. 1173–6; discussion 1176–8.
 7. Esch, E.W., A. Bahinski, and D. Huh, Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2015. 14(4): p. 248–60.
 8. Duffy, D.C., et al., Rapid Prototyping of Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane). *Anal Chem*, 1998. 70(23): p. 4974–84.
 9. Whitesides, G.M., et al., Soft lithography in biology and biochemistry. *Annu Rev Biomed Eng*, 2001. 3: p. 335–73.
 10. Takayama, S., et al., Subcellular positioning of small molecules. *Nature*, 2001. 411(6841): p. 1016.
 11. Powers, M.J., et al., A microfabricated array bioreactor for perfused 3D liver culture. *Biotechnol Bioeng*, 2002. 78(3): p. 257–69.
 12. Powers, M.J., et al., Functional behavior of primary rat liver cells in a three-dimensional perfused microarray bioreactor. *Tissue Eng*, 2002. 8(3): p. 499–513.
 13. Leclerc, E., et al., Study of osteoblastic cells in a microfluidic environment. *Biomaterials*, 2006. 27(4): p. 586–95.
 14. Jang, K., et al., Development of an osteoblast-based 3D continuous-perfusion microfluidic system for drug screening. *Anal Bioanal Chem*, 2008. 390(3): p. 825–32.
 15. O'Neill, A.T., N.A. Monteiro-Riviere, and G.M. Walker, Characterization of microfluidic human epidermal keratinocyte culture. *Cytotechnology*, 2008. 56(3): p. 197–207.
 16. Baudoin, R., et al., Development of a renal microchip for in vitro distal tubule models. *Biotechnol Prog*, 2007. 23(5): p. 1245–53.
 17. Shin, M., et al., Endothelialized networks with a vascular geometry in microfabricated poly(dimethyl siloxane). *Biomed Microdevices*, 2004. 6(4): p. 269–78.
 18. Lee, P.J., P.J. Hung, and L.P. Lee, An artificial liver sinusoid with a microfluidic endothelial-like barrier for primary hepatocyte culture. *Biotechnol Bioeng*, 2007. 97(5): p. 1340–6.
 19. Jang, K.J. and K.Y. Suh, A multi-layer microfluidic device for efficient culture and analysis of renal tubular cells. *Lab Chip*, 2010. 10(1): p. 36–42.
 20. Jang, K.J., et al., Fluid-shear-stress-induced translocation of aquaporin-2 and reorganization of actin cytoskeleton in renal tubular epithelial cells. *Integr Biol (Camb)*, 2011. 3(2): p. 134–41.
 21. Chung, S., et al., Microfluidics: surface-treatment-induced three-dimensional capillary morphogenesis in a microfluidic platform (*adv. Mater.* 47/2009). *Adv Mater*, 2009. 21(47).
-

-
22. Chung, S., et al., Surface-treatment-induced three-dimensional capillary morphogenesis in a microfluidic platform. *Adv Mater*, 2009. 21(47): p. 4863-7.
 23. Chung, S., et al., Microfluidic platforms for studies of angiogenesis, cell migration, and cell-cell interactions. Sixth International Bio-Fluid Mechanics Symposium and Workshop March 28-30, 2008 Pasadena, California. *Ann Biomed Eng*, 2010. 38(3): p. 1164-77.
 24. Zervantonakis, I.K., et al., Microfluidic devices for studying heterotypic cell-cell interactions and tissue specimen cultures under controlled microenvironments. *Biomicrofluidics*, 2011. 5(1): p. 13406.
 25. Chung, S., et al., Cell migration into scaffolds under co-culture conditions in a microfluidic platform. *Lab Chip*, 2009. 9(2): p. 269-75.
 26. Bersini, S., et al., A microfluidic 3D in vitro model for specificity of breast cancer metastasis to bone. *Bio-materials*, 2014. 35(8): p. 2454-61.
 27. Huh, D., et al., Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(48): p. 18886-91.
 28. Douville, N.J., et al., Combination of fluid and solid mechanical stresses contribute to cell death and detachment in a microfluidic alveolar model. *Lab Chip*, 2011. 11(4): p. 609-19.
 29. Kim, H.J., et al., Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow. *Lab Chip*, 2012. 12(12): p. 2165-74.
 30. Song, J.W. and L.L. Munn, Fluid forces control endothelial sprouting. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(37): p. 15342-7.
 31. Torisawa, Y.S., et al., Microfluidic platform for chemotaxis in gradients formed by CXCL12 source-sink cells. *Integr Biol (Camb)*, 2010. 2(11-12): p. 680-6.
 32. Torisawa, Y.S., et al., Microfluidic hydrodynamic cellular patterning for systematic formation of co-culture spheroids. *Integr Biol (Camb)*, 2009. 1(11-12): p. 649-54.
 33. Huh, D., et al., Microfabrication of human organs-on-chips. *Nat Protoc*, 2013. 8(11): p. 2135-57.
 34. Huh, D., et al., A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci Transl Med*, 2012. 4(159): p. 159ra147.
 35. Huh, D., et al., Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 2010. 328(5986): p. 1662-8.
 36. Huh, D., et al., Microengineered physiological biomimicry: organs-on-chips. *Lab Chip*, 2012. 12(12): p. 2156-64.
 37. Esch, M.B., T.L. King, and M.L. Shuler, The role of body-on-a-chip devices in drug and toxicity studies. *Annu Rev Biomed Eng*, 2011. 13: p. 55-72.
 38. Esch, M.B., J.H. Sung, and M.L. Shuler, Promises, challenges and future directions of microCCAs. *J Biotechnol*, 2010. 148(1): p. 64-9.
 39. Viravaidya, K. and M.L. Shuler, Incorporation of 3T3-L1 cells to mimic bioaccumulation in a microscale cell culture analog device for toxicity studies. *Biotechnol Prog*, 2004. 20(2): p. 590-7.
 40. Viravaidya, K., A. Sin, and M.L. Shuler, Development of a microscale cell culture analog to probe naphthalene toxicity. *Biotechnol Prog*, 2004. 20(1): p. 316-23.
 41. Sung, J.H., et al., Microscale 3-D hydrogel scaffold for biomimetic gastrointestinal (GI) tract model. *Lab Chip*, 2011. 11(3): p. 389-92.
-

국가 R&D 현황 분석

최근 3년간(2011~2013년) 인체장기칩과 관련된 연구개발사업을 분석함.

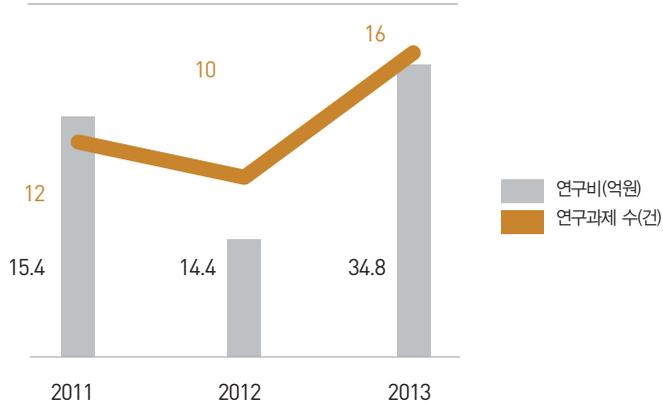
| 과제 선별 기준 |

연구요약문 내 아래 키워드를 포함하고 있는 과제를 선별한 후 연구내용을 바탕으로 분석 대상 선정 (세포칩) or (세포 칩) or (장기칩) or (장기 칩) or ((인체모사) & (칩)) or ((생체모사) & (칩))

분석 결과 최근 3년간 총 38건의 과제에 64.6억원의 연구비가 투자됨

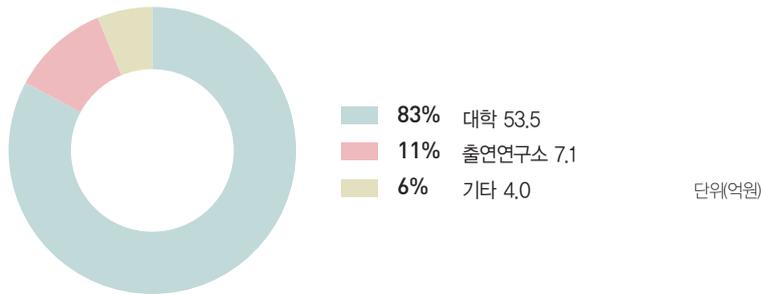
- 2013년 과제수는 큰 차이가 없으나 연구비가 이전 연도들에 비해 2배 이상 된 것으로 보아 2012년의 NIH 주도 약물 스크리닝에 쓰일 수 있는 integrated microphysiological systems 개발 지원 펀딩 프로그램 등 선진국의 연구개발 프로그램의 영향이 있었던 것으로 보임

연도별 연구비와 연구과제 건수



연구수행주체 인체장기칩 연구의 상당수가 대학(83%)을 중심으로 이루어지고 있음.

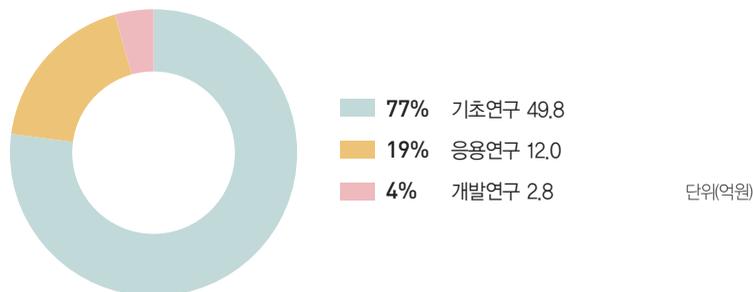
- 대학이 33건(53.5억원)의 연구를 수행하며 대다수의 연구를 수행중인 것으로 나타남
 - 그에 반해 출연연구소의 연구는 단 3건으로, 이는 국내에서는 아직 학문적인 수준의 연구에 머물러 있음을 시사함



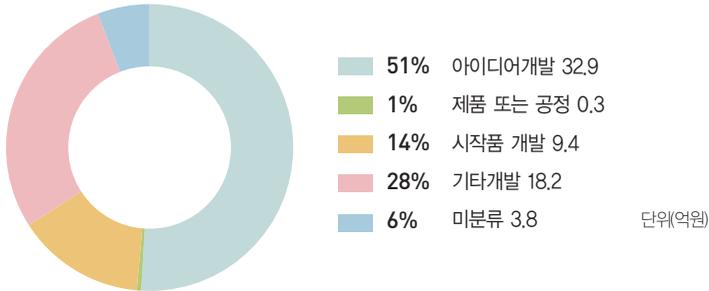
연구수준 기초연구단계(77%), 아이디어 개발(51%). 도입기(64%) 위주의 연구가 이루어지는 것으로 나타남

- 대학 중심의 학문적인 연구가 중심이기에 기초연구단계로 32건(49.8억원)의 연구가 이루어지고 있으며, 기본적인 인체장기 구현 이후의 활용 분야 모색 과제들로 인하여 응용연구와 개발연구가 각각 5건(12.0억원), 1건(2.8억 원)이 나타남
- 학문적 검증과 아이디어 구현 이를 검증하는 연구가 대다수이기 때문에 아이디어 개발로 분류된 연구(22건, 32.9억원)와 기타개발(8건, 18.2억원)으로 가장 많았음
- 기술수명주기적 측면에서도 아직 개념이 실체화 된 지 오래되지 않았기 때문에 도입기로 보는 연구들이 29건(41.5 억원)으로 가장 많았고, 아직 그 기술수준을 판단하기 어렵다고 보는 기타가 6건(14.0억원)으로 그 뒤를 이음.
 - 성장기라고 본 연구들도 3건(9.2억원) 존재하였으나, 이는 구현과 함께 응용단계의 연구가 일부 이루어지고 있기 때문인 것으로 분석됨

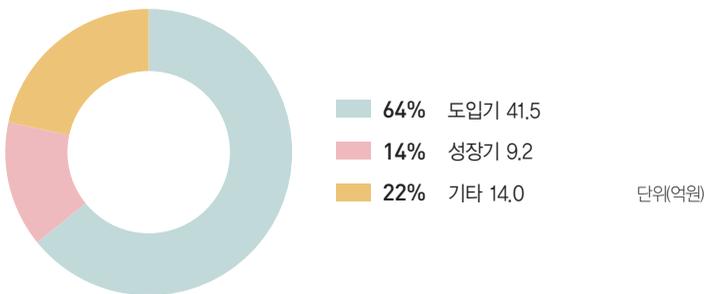
연구개발단계



연구개발성격

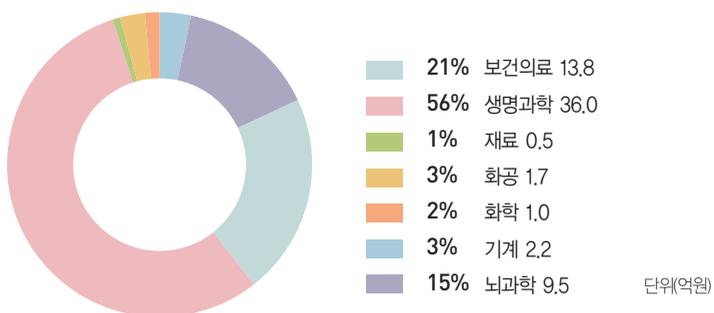


기술수명주기

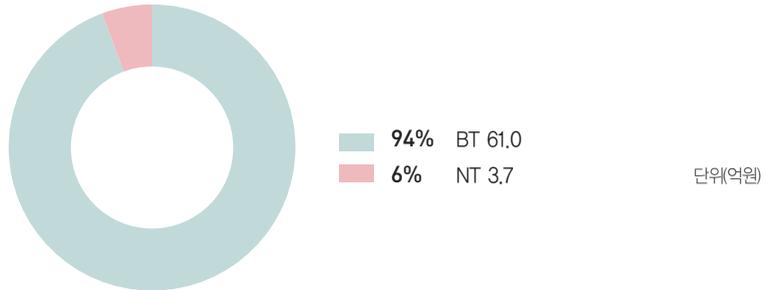


연구분야 국가과학기술표준분류와 미래유망 신기술분류(6T), 국가기술지도분류(NTRM)를 분석한 결과 생명과학 중심의 BT 위주의 연구임을 알 수 있음

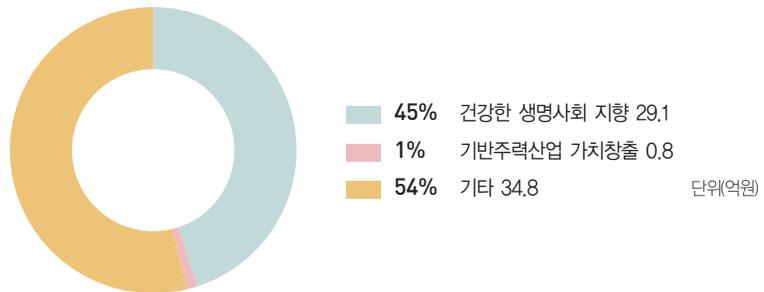
연구분야 [국가과학기술표준분류]



연구분야 [6T]



연구분야 [NTRM]



- 생명과학(21건, 36억원)과 보건의료(5건, 13.8억원), 뇌과학(4건 9.5억원) 분야를 중심으로 이루어지고 전형적인 바이오 연구로 나타남
 - 하지만 기계(2건, 2.2억원), 화공(3건, 1.7억원), 화학(2건, 1.1억원) 분야에서 일부 연구가 진행되는 것을 볼 수 있는데 이는 인체장기칩을 구현하는데 있어 기계, 화학적 분석이 수반됨을 의미함
 - 대다수의 연구들이 인체장기칩의 활용적인 측면에서 고려되어 생명과학, 보건의료, 뇌과학 분야 위주로 나타났으나, 과제별 세부 사항에서는 MEMS, 고분자 등의 타 분야 지식 기반으로 이루어지는 연구가 많은 것으로 나타남
- 6T 기준에서도 BT가 33건(61억원)으로 압도적으로 많이 나타났으며, 인체모사칩 구현 기술에 중점을 둔 일부 과제가 NT(3건, 3.7억원)로 나타남
- NTRM 분석 결과는 절반 가량의 연구가 기타(16건, 34.8억원)으로 나타남
 - 바이오 연구의 경우 대다수가 건강한 생명사회 지향(45%)을 목표로 하는 것이 일반적인데다 인체장기칩의 경우에도 애초의 목표가 건강한 생명사회 지향이 목표인 것으로 알려져 있으나 절반 가량의 연구가 기타로 나타난 부분은 단순히 연구자들이 표시를 하지 않은 것인지 아니면 다른 가치를 염두에 두고 있는지 좀 더 추가적인 분석이 더 필요함

◉ 3D 프린팅으로 생체 인공장기를 만든다
3D 바이오 프린팅

조직 및 장기까지 3D 프린팅으로 찍어낸다?

3D 프린팅 기술의 조직공학 및 재생의학 분야로의 활용

✎ 한국산업기술대학교 기계공학과 심진형 교수

최근 들어 대중들의 뜨거운 관심을 받고 있는 3D 프린팅 기술은 복잡한 3차원 형상을 적층 제조 기법을 통해 생산하는 생산제조 기술 중 하나로, 2013년 2월 미국 오바마 대통령의 상원의원 연두교서에서 제조 방식의 혁신을 가져올 기술로 소개되며 주목을 받았다. 영국의 이코노미스트(Economist)지는 3D 프린터가 내연기관과 컴퓨터에 이어 3차 산업 혁명을 이끌 기술 중 하나로 소개 하였으며, 삼성경제연구소에서는 7대 파괴적 혁신 기술로 3D 프린팅 기술을 선정한 바 있다. 파괴적 혁신 기술이란 기존 산업의 경쟁 질서를 바꾸고, 타 산업에 영향을 미치며, 소비자의 행동이나 사고를 변화시켜 새로운 시장과 사업을 창출하는 기술로 정의되는데 3D 프린팅이 기존 산업과 일상 생활에 큰 변화를 가져올 것으로 예상한 것이다. 이러한 3D 프린팅 기술은 기존 생산제조 기술에서 널리 사용되는 CAD/CAM(Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing) 기술을 기반으로 다른 생산제조 기술에 비해 내/외부 구조가 좀 더 복잡한 3차원 형상을 비교적 간단하게 제작할 수 있다는 특징점을 가지고 있다.

이러한 제조 기술의 특성상 3D 프린팅은 바이오 메디컬 분야에서 그 활용 가치가 매우 높게 평가되고 있다. 인체 조직 및 장기는 사람마다 조금씩 서로 다른 형상을 지니고 있는데 3D CAD/CAM 및 적층 제조 방식을 적용하면 개인맞춤형 대응이 가능해지기 때문에 그 관심이 뜨겁다. 이러한 관심은 실제 바이오/의료 분야에서 파괴적 혁신 사례들로 이어지고 있다.

바이오/의료 분야에 적용되고 있는 3D 프린팅 기술은 재료의 발달에 따라 그 활용 수준이 점차 고도화 되어 가고 있다. 3D 프린팅 기술 통해 환자 인체 모형을 출력하여 3차원 가시화에 활용하고 수술 계획을 세우는데 적용하는 모형 제작은 이미 10여년 전부터 널리 사용되어 왔다. 이때 사용하는 재료는 환자 체내에 이식하는 의료기기로의 활용에는 제한적이었다. 하지만 최근에는 3D 프린팅을 통해 세라믹과 금속의 출력이 가능해 지면서 임상에서 체내 이식이 가능한 의료기기 제작으로 그 범위가 확장되고 있는 단계이다. 여기에 더 나아가, 생분해 고분자(Biodegradable polymer) 출력을 통한 자가 조직 재생용 인공지지체(scaffold) 분야의 연구가 활발히 진행 중이며 일부 제품은 상용화되고 있다. 마지막으로, 3D 프린팅을 통해 살아있는 세포 및 단백질 프린팅 기술까지 개발되면서 이제는 살아있는 조직 및 장기를 직접 프린팅하여 고령화 시대에 장기 수급의 부족 문제를 극복할 수 있는 인류 사회의 핵심 기술로의 가능성이 검증되고 있는 단계에 이르고 있다. 본 리뷰에서는 이러한 다양한 활용 분야를 하나하나 자세히 살펴보고자 한다.

01.

3D 프린팅을 이용한 인체 모델 제작

3D 프린팅 기술의 장점은 매우 복잡한 형상도 쉽게 제작할 수 있다는 점이다. 특히, 병원에서 널리 사용하고 있는 CT(computed tomography) 혹은 MRI(Magnetic resonance imaging)와 같은 의료영상촬영 장비를 통해 얻은 체내 정보는 영상분석 소프트웨어와 CAD/CAM 소프트웨어를 거쳐 쉽게 3D 프린터가 인식 가능한 가공 정보로 변환할 수 있다. 이렇게 변환된 정보 대로 3D 프린터는 CT나 MRI로 촬영된 체내 장기의 형상을 그대로 출력해 낼 수 있게 된다. 의료계의 대표적 혁신 사례로 꼽히는 삼쌍둥이 분리 수술에 이러한 3D 프린터를 이용한 체내 장기 형상 가공이 수차례 적용된바 있다.

2004년 미국 뉴욕주에 위치한 몬테피오레 어린이 병원에서는 뇌가 서로 붙어서 자란 삼쌍둥이 Clarence와 Carl Aquirre의 분리수술에 3D 프린터를 활용하였다. 당시에는 UV 레이저와 광경화성 수지 재료를 이용하는 광조형방식(SLA, Stereolithography Apparatus)을 적용한 3D 프린터를 활용하였다. SLA 방식은 광경화성 액체 수지를 수조에서 3차원으로 출력할 수 있는 방식으로 다른 3D 프린팅 방식보다 형상 정밀도가 우수한 장점을 가지고 있다. 이러한 장점을 이용하여 쌍둥이의 붙어있는 매우 복잡한 뇌혈관을 있

는 그대로 출력해 낼 수 있었다. 삼쌍둥이 분리 수술은 난이도가 높고 수술 중에 예상치 못한 상황의 발생이 빈번하여, 수술 전 계획이 매우 중요하다. 3D 프린팅을 통해 출력한 뇌 혈관 모델은 의료진들이 미리 수술 계획을 세우고, 연습할 수 있도록 해주었으며 이로 인해 수술의 안전성을 높이고 수술 시간을 줄이는데 큰 도움이 되었다. 2004년에 수술에 성공한 Clarence와 Carl 형제의 분리수술 사례는 10년이 지난 지금까지도 3D 프린팅을 이용한 의료계의 혁신적 사례로 손꼽히고 있다(그림 1)[1].



그림 1. (A)삼쌍둥이 분리수술을 설명하고 있는 Dr. James Goodrich, (B)수술 전 붙어있는 뇌혈관 상태를 보여주는 모형, (C) 수술 전 Clarence와 Carl 형제, (D) 수술 후 10년 후의 건강한 모습의 형제[1]

이러한 삼쌍둥이 분리수술에 3D 프린팅이 적용되는 사례는 최근 2015년 6월 중국 상하이의 푸단 대학에서도 있었다. 3개월된 쌍둥이 자매의 붙어있는 엉덩이와 척추뼈 아래쪽 부분 분리 수술을 위하여 마찬가지로 CT를 통해 얻은 정보를 토대로 척추뼈 부위를 그대로 출력하여 수술 계획을 수립하고 연습을 수행한 뒤 실제 수술이 진행되었다(그림 2)[2].



그림 2. (A)엉덩이 뼈와 척추 뼈 일부가 붙어 있는 삼쌍둥이, (B)수술 전 붙어있는 뼈 상태를 보여주는 3D 프린팅으로 출력된 모형[2]

삼쌍둥이 수술 외에도 선천성 두개골 기형 환자의 수술에도 3D 프린팅이 적용된 사례가 있다. 미국 보스턴 어린이 병원에서 미간 사이의 뼈가 벌어져 있는 선천성 두개골 기형 환자의 미간 사이를 1인치 줄이는 수술에 3D 프린팅 모델이 적용되었다. 환자의 벌어진 두개골 모형을 출력하여 현재 상태를 확인하고, 두개골을 절개한 후 다시 이어 붙이는 수술에 두개골 모형을 참고해 가며 수술을 진행하였다. 이 수술에는 의료진 7명이 투입되었고, 9시간이 걸린 대수술이었다. 이러한 수술의 특성상 다양한 진료과 전문의들이 협력하여 수술을 진행하기 때문에 사전 수술 계획이 더욱 중요한 상황에서 3D 프린팅 기술이 유용하게 활용된 또 하나의 대표적 사례라 할 수 있다(그림 3)[3].

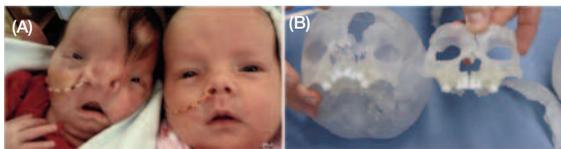


그림 3. (A) 미간사이가 벌어져 있는 선천성 두개골 기형 환자의 수술 전 모습, (B) 두개골 접합 수술의 수술 계획법에 적용된 3D 프린팅된 두개골 모형[3]

국내에서도 3D 프린팅으로 출력된 인체 모형이 의료 현장에 활발히 적용되고 있다. 가톨릭대학교 서울성모 병원 심뇌혈관센터 송현, 강준규 교수팀은 3D 프린터로 출력한 환자의 대동맥 모형을 이용하여 대동맥 박리증 수술에 활용하였다. 심장 수술 또한 매우 복잡하고 어려운 수술로서 수술 전 사전 계획이 매우 중요한데, 3D 프린터로 출력한 혈관 3D 모델을 활용하게 되면 환자의 복잡한 혈관 상태를 그대로 구현 가능하고, 환자에게 설명이 용이하여 환자의 수술에 대한 이해도를 높일 수 있는데다 수술 후 처치 및 관리에 유리하여 수술 성공에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[4].

3D 프린팅 모델은 수술용 모델은 부비동암 제거 수술에서도 활용된 사례가 있다. 삼성서울병원 이비인후과 백정환 교수팀은 부비동암 제거 수술에 3D 프린팅 기술을 이용하여 현재 환자의 암의 위치와 제거해야 할 뼈의 부위 등을 수술 전에 계획하고 이에 따라 수술을 진행하여 수술 시간을 줄이고, 수술의 정확도를 높일 수 있었다고 보고한 바 있다[5].

이러한 수술 계획용 3D 프린팅 모델들은 체내 이식이 불가능한 재료들로 만들어져, 체외에서 형상을 미리 눈으로 확인하고 수술을 계획하는 모델의 역할로만 활용 가능하다.

02.

비흡수성 체내 이식형 재료를 이용한 보형물 제작

1 선택적레이저소결 방식(SLS)을 이용한 티타늄 보형물을 이용한 골 재건

앞서 설명한 인체 모델의 3차원 구현에 머물지 않고, 의료계에서는 3D 프린팅 기술로 제작된 의료기기를 체내에 삽입하는 수술도 수행하여 오고 있다. 사실 3D 프린팅 기술이 현재에 크게 각광받게 된 계기는 프린팅 가능 재료가 다양해 짐에 따라 프린팅으로 제작된 형상들의 쓰임새가 높아졌기 때문이다. 더욱이 최근 들어 체내 이식 가능한 재료를 활용하여 삽입형 의료기기를 3D 프린터로 출력할 수 있게 됨에 따라, 의료계에서 그 활용도가 급격히 높아지고 있다.

티타늄은 외과적 수술 전반에 널리 적용되고 있는 대표적인 체내 삽입형 재료이다. 특히 뼈의 골절 및 함몰이 발생했을 때 가장 많이 적용하는 재료 중 하나로 치과용 임플란트, 정형외과용 나사 및 외 고정장치, 수술용 매쉬 등 의료계에서 다양하게 이용되고 있다. 의료

용 티타늄 소재를 3D 프린터로 출력한 의료기기가 환자에게 적용되는 사례들 또한 최근 빈번히 소개되고 있다.

슬로바키아 국적의 Juraj Shank씨는 4m 높이에서 추락하여 두개골 함몰 및 뇌손상을 입었고, 그로 인해 언어 및 거동 능력에 장애가 있었다. 사고 후 9년간 휠체어에 의존해 생활할 정도로 사고 후 부상은 심각하였다. 슬로바키아 회사 CEIT Biomedical Engineering에서는 티타늄 합금(Ti-6Al-4V)을 선택적 레이저 소결(SLS, Selective laser sintering) 방식의 3D 프린터로 두께 1.5mm, 무게 63g의 매우 가벼운 두개골 대체용 티타늄 보형물을 제작하고, 유럽 위원회의 허가를 통해 환자에게 이를 이식하여 환자의 뇌기능 개선을 통한 언어와 거동 능력 회복 사례를 보고한 바 있다(그림 4)[6].

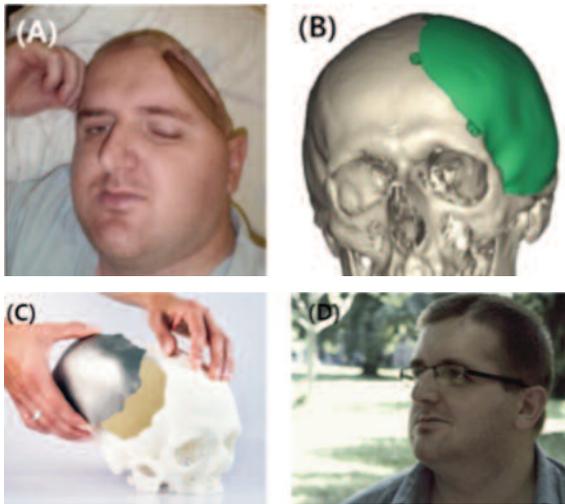


그림 4. (A) 추락사고 후 두개골 함몰 부상을 입은 환자, (B) 3D 프린팅을 위한 두개골 모델, (C) 티타늄을 이용한 두개골 3D 프린팅, (D) 수술 후 재건 후의 환자 [6]

티타늄을 이용한 사례는 국내에서 최초로 시행되었다. 2013년 7월 연세대 세브란스 병원 신경외과 심규원 교수팀은 국내 최초로 SLS 기술 가운데에서도 EBM (Electro Beam Melting) 기술이 적용된 3D 프린터를 이용하여 티타늄 재료로 이루어진 인공 뼈 보형물을 환자맞춤형으로 제작하여 두개골 성형수술에 적용하는데 성공하였다. 특히 기존 뼈와 융합이 비교적 잘 되는 것으로 알려져 있는 티타늄 재료를 이용하여 환자의 영상 정보로부터 제작된 환자 맞춤형 임플란트를 두개골 결손으로 두개골 재건이 필요한 환자에 적용하여, 수술 중 조작을 최소화하고 시술시간을 크게 단축시켰다. 또한 환자 맞춤형 임플란트 제작을 통해 수술 후 감염 및 합병증의 발생 확률을 확연히 줄일 수 있었다[7].

2015년 7월 같은 병원의 신경외과 신동아 교수팀에서는 악성 종양으로 인한 골육종을 앓던 환자의 골반 뼈 (Sacrum)를 제거하고 그 자리에 원래 형상과 같은 티타늄 인공 골반 뼈를 3D 프린팅으로 제작하여 이식하는데 성공하였다. 반대쪽 골반 뼈와의 무게적 대칭을 이루는데 중점을 두었던 본 사례는 티타늄 인공 골반 뼈를 통해 기존 8~9시간 걸리던 수술 시간을 2시간 이상 단축시킬 수 있었고, 형상을 환자 맞춤형으로 제작하여 수술 후 재활 기간 또한 현저히 줄일 수 있었다. 특히, 기존 수술의 경우 골반 뼈에 있는 신경을 제거해야 하는 상황이라, 하반신 마비 등의 심각한 위험이 있었으나 수술을 통해 이 문제도 극복할 수 있었다[8].

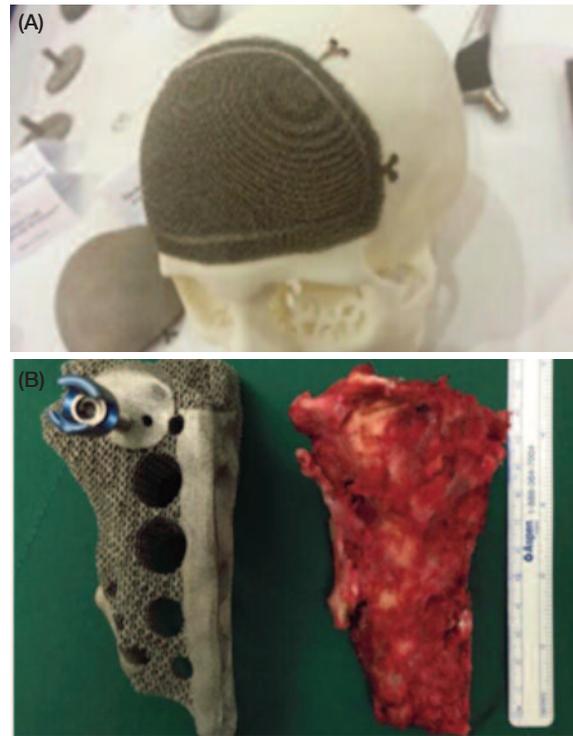


그림 5. 3D 프린팅으로 출력된 티타늄 기반의 환자맞춤형 (A) 두개골, (B) 골반뼈

2 PEKK(Poly-ether-ketone-ketone)를 이용한 환자 맞춤형 두/안면 인공뼈

티타늄 3D 프린팅과 같은 방식인 SLS 방식을 이용하여 PEKK 재료로 이루어진 인공 뼈 제작도 해외에서는 활발히 이루어지고 있다. 영국의 Oxford performance materials사는 열가소성 폴리머 중 하나인 PEKK를 이용하여 인공 뼈를 만들었다. 특히 환자 맞춤형 인공 뼈를 제작하여 두개골과 안면골 재건용 목적으로 미국 식품의약국(FDA)로부터 510(k) 승인을 받아 판매 중에 있다. 그리고 실제로 PEKK 기반 환자맞춤형 인공 뼈의 미국 FDA 승인 이후, 미국 전역의 두개골 손상환자 75%가 PEKK 기반 3D 프린팅 인공 뼈로 수술을 받은 것으로 알려졌다. 이처럼 3D 프린팅 기반 환자 맞춤형 제품의 경우 기존의 의사 손에 의존하던 재건 수술 방식의 상당 부분을 대체시킬 수 있는 만큼 향후 더 큰 영향력을 발휘할 것으로 보여진다[9].

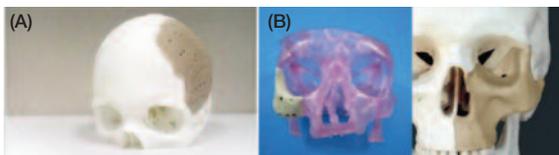


그림 6. 미국 FDA로부터 510(k) 승인을 획득한 PEKK 기반 환자맞춤형 (A) 두개골, (B) 안면골

3 3D 프린팅으로 제작된 치과용 투명 교정기

미국의 얼라인테크놀로지(Align technology)사는 3D 프린터로 제작하는 환자 맞춤형 투명교정기인 ‘인비절라인(Invisalign®)’을 개발하여 판매 중이다. 기존의 치아 교정기는 브래킷이 떨어지거나 튀어나온 철사에 입안의 잇몸 등이 찢려 급하게 치과를 방문하는 등의 불편함이 있었다. 또한 양치가 잘 되지 않아 충치나 잇몸병이 생기기도 하였다. 무엇보다도 금속의 철사가 드러나는 형태로 인해 환자는 교정 기간 동안 심미적 불편함을 감수하여야 했다. 그러나 얼라인테크놀로지사의 투명교정기는 투명한 재료를 이용하여 3D 프린팅함으로써, 외관상 표시가 나지 않는 장점과 함께 환자의 부정교합 정도에 맞춘 환자 맞춤형 치아 교정기를 제공한다. 환자는 치과에 방문하여 CT를 찍고, 3차원 이미지를 미국 본사로 보낸다. 전세계에서 송부되는 3D 이미지를 분석하여 본사에서는 치아 이동을 예측하여 자료를 송부하고, 이를 기반으로 의사는 환자와 상의 후 제작이 결정되면 환자에 꼭 맞는 치아교정기를 3D 프린팅으로 제작한다. 현재 인비절라인을 이용하여 전세계 250만명 이상의 부정교합환자들이 치료를 받았다고 알려져 있다. 일반적으로 환자맞춤형

제작이 3D 프린팅 기술의 장점이지만, 환자맞춤형이라는 특징으로 인해 시장성이 좋지 않을 것이라 예측되곤 하지만 얼라인테크놀러지사는 2014년 한 해 동안 7억6100만달러의 매출액을 달성하여 오히려 3D 프린팅 기반 환자 맞춤형 의료기기 사업의 성공 가능성을 증명해 보였다(그림 7)[10].



그림 7. 3D 프린팅 기술로 제작된 투명 교정기 형태와 환자 착용 사례[10]

4 3D 프린팅을 이용한 환자 맞춤형 보청기

덴마크의 글로벌 보청기 제조기업인 오티콘에서는 3D 프린터를 활용한 환자 맞춤형 보청기를 개발하였다. 귓속 모형을 3D 스캐너로 스캔한 후 이를 DLP (Digital Light Processing) 방식을 이용한 3D 프린터로 제작하였다. DLP 방식은 SLA 방식 중 하나로 빛을 집적된 점이나 선이 아닌 면으로 광경화 수지에 투영하여 조형하는 기술로 다른 SLA 방식보다 제작 속도가 매우 빠른 장점이 있다. 특히, 넓은 작업판에 다양한 패턴의 면을 조사함으로써 다양한 형상을 한번에 프린팅 해 낼 수 있어 대량 생산을 하는데 유리한 방식이다. 3D 프린팅을 이용한 보청기는 고객의 귓속 모형을 3D 데이터화하는 까닭에 인체공학적이고 편리할 뿐만 아니라, 보청기 제작 전 3D 가상 시뮬레이션을 통해 부품들을 배치할 수 있어 보다 작고 착용감이 우수한 보청기 제작이 가능하여 소비자들의 만족도가 상당히 높은 것으로 알려져 있다(그림 8)[11, 12].

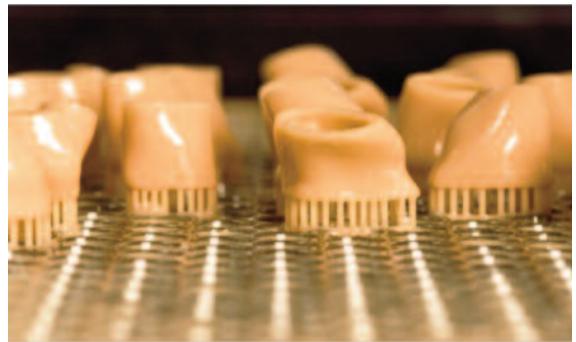


그림 8. 3D 프린팅 기술로 제작된 맞춤형 보청기[11,12]

03.

흡수성 체내 이식형 재료 기반 3D 프린팅의 조직공학 및 재생의학 적용

1 3D 프린팅을 이용한 인공지지체 기반 조직 공학 및 재생의학

앞서 소개한 3D 프린팅 적용 사례들은 모두 체내 비흡수성 플라스틱, 세라믹, 혹은 금속을 이용하여 몸속에 필요한 보형물을 제작하는 내용이었다. 최근에는 조직공학 및 재생의학 분야에서의 활용도가 매우 높은 생분해성 고분자들도 3D 프린터로 출력이 가능하게 되어, 단순 보형물을 넘어 3D 프린팅 기술을 이용하여 조직 및 장기를 재생하는 새로운 가능성들이 열리고 있다.

조직공학 및 재생의학은 인간의 결손된 조직 및 장기를 대체하거나 재생시켜 원래의 기능을 할 수 있도록 복원시키는 학문으로 대표적인 융복합 분야라 할 수 있다. 이 분야는 체내 이식형 생분해성 생체재료를 전공으로 하는 재료공학, 조직 재생의 기본 단위라 할 수 있는 줄기 세포 관련 세포 생물학, 그리고 장기이식 및 재생의학을 담당하는 의학 분야의 발달과 동시에 성장한 분야이다[13].

조직 및 장기를 재생시키는 기본 개념을 살펴보자면, 가장 기본적으로는 결손된 장기를 재생시킬 수 있는 능력을 가진 세포 및 단백질(성장인자)이 필요하다. 이때, 줄기세포를 포함한 다양한 세포가 활용된다. 이러한 세포들은 스스로 증식 및 분화 능력을 가지기 때문에 체내의 작은 결손 부위는 스스로 재생시킬 수 있다. 그러나 결손부위가 큰 경우, 세포의 재생능력만으로는 극복이 어렵게 된다. 이때 세포가 3차원의 대체 조직 및 장기를 형성할 수 있도록 하는 임시 거푸집 역할을 하는 인공지지체가 필요하다[14].

인공지지체를 이루는 재료는 세포가 접촉하여 증식 및 분화 활동을 할 수 있도록 세포 독성이 없는 생체적합(biocompatible)재료이어야 한다. 또한, 세포가 3차원으로 증식하여 조직을 형성하는 기간 동안 충분한 지지체 역할을 하고 난 뒤에는 체내에서 분해되어 사라지는 생분해 특성을 가져야만 한다[15]. 이러한 역할을 수행할 수 있는 재료들로 PLGA(poly lactic-co-glycolic acid), PLA(poly lactic acid), PGA(poly glycolic acid), PCL(polycaprolactone) 등이 다수

개발되어 상용화되었다. 다양한 생분해성 고분자들을 이용하여 많은 연구자들이 3차원 인공지지체를 제작을 위해 여러 시도를 수행하였으나, 아직까지 환자에 적용 가능한 성공적인 3차원 조직 및 장기를 재생하는데에는 어려움을 겪고 있다. 그 이유는 3차원 인공지지체의 구조에 있다. 세포가 인공지지체에 접촉하여 증식하고 조직을 형성하기 위해서는 다공성의 3차원 구조체가 만들어져야 하는데 기존의 수작업 기반의 제조 방식으로는 다공성 구조를 효과적으로 생산해 내기 어렵기 때문이다.

이러한 한계를 극복할 수 있는 효과적인 혁신 기술로서, 3D 프린팅 기술이 제시되었다. 2002년 미국 듀렉셀 대학(Drexel University)의 Wei Sun 교수는 Computer-aided tissue engineering 이라는 이름으로 조직공학 및 재생의학 분야에 3D 프린팅 기술을 적용하는 개념을 최초로 소개하였다[16]. 환자의 CT 및 MRI 이미지 정보로부터 해부학적 모델링을 하고, 모델링의 정보를 분석하여 조직 분류를 한 후, 상황에 맞추어 조직을 프린팅하겠다는 개념(그림 9)은 10년이 넘는 지금 3D 프린팅을 이용한 조직 재생은 물론 살아있는 세포까지 프린팅하는 등 실제로 조금씩 현실화 되어 가고 있다.

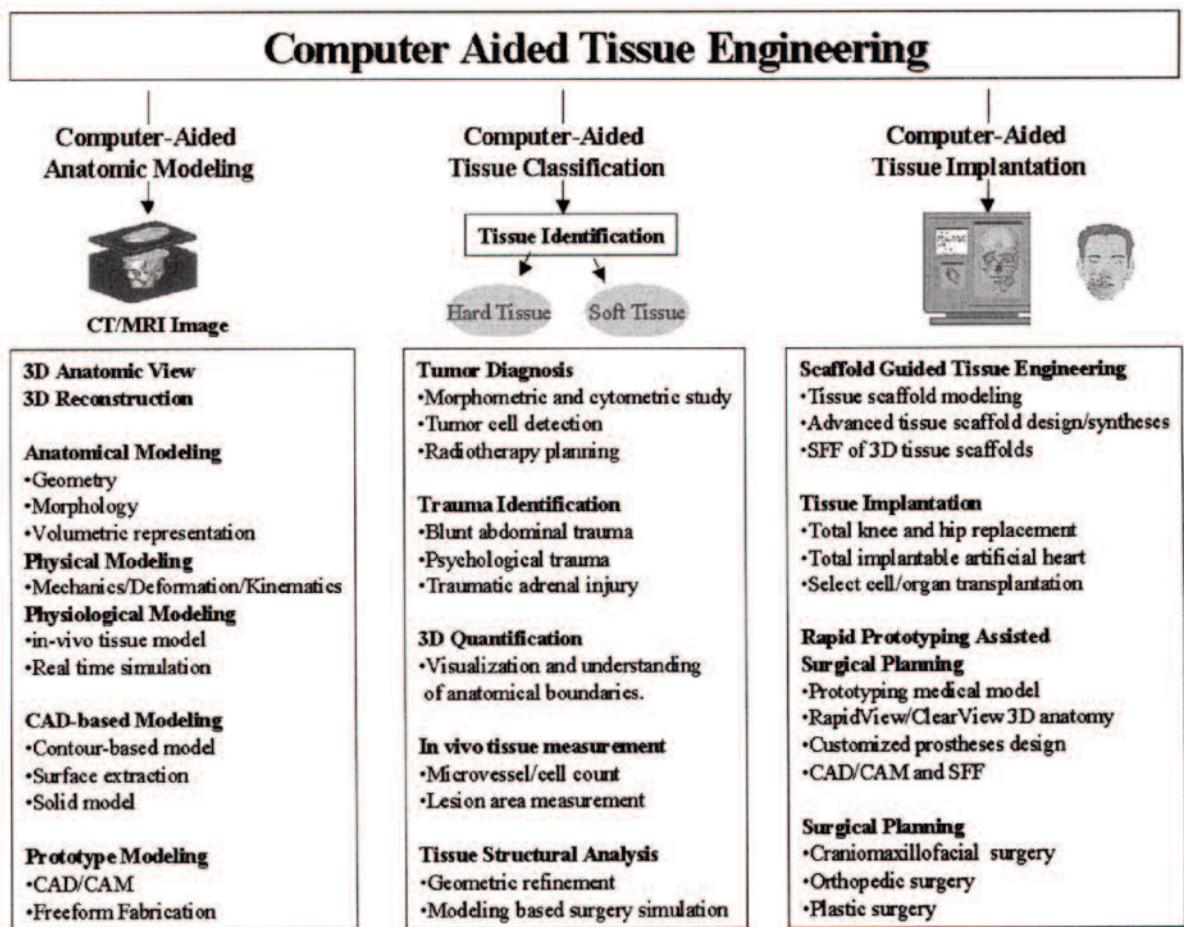


그림 9. Computer-Aided Tissue Engineering의 개념도[16]

1) 광조형 기술(SLA)기반 광경화성 수지를 이용한 3차원 인공지지체 제작

3D 프린팅 기술 중 하나인 광조형 기술(Stereolithography)은 광경화성 수지에 빛을 조사하여 빛에 노출된 수지가 광중합 반응에 의해 액체에서 고체로 바뀌고, 이를 연속적으로 층층이 조사하여 3차원 형상을 제작하는 방식을 말한다(그림 10)[17].

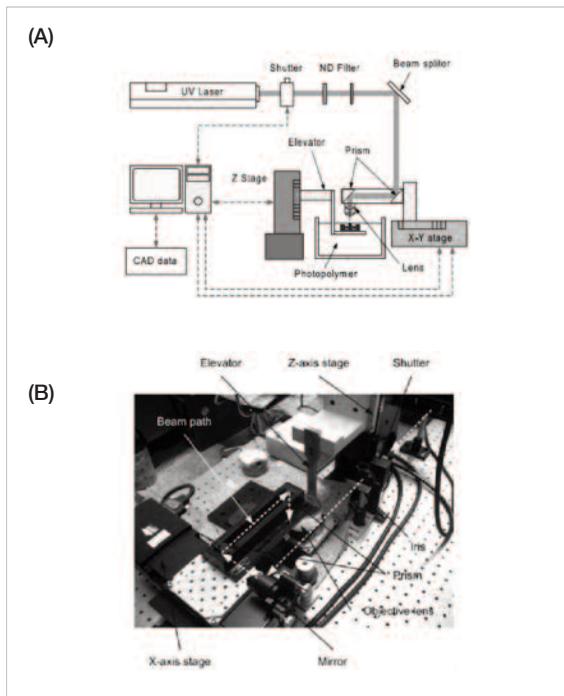


그림 10. (A) 광조형 시스템을 이용한 인공지지체 개념도, (B) 실제 제작된 장비[17]

광경화성 수지 가운데 조직공학 및 재생의학에 적용 가능한 생체적합·생분해성 재료는 매우 제한적이다. 포스텍 조동우 교수 연구팀은 자외선(UV, Ultra-violet) 파장의 마이크로 광조형 장치를 이용하여 trimethylene carbonate(TMC)/trimethylolpropane(TMP) 재료의 경화를 통한 3차원 인공지지체 개발에 성공하였다. TMC/TMP로 제작된 3차원 인공지지체는 매우 규칙적인 형상을 지녔으며, 제작된 형상의 선폭은 $120\ \mu\text{m}$, 공극의 크기는 $300\ \mu\text{m}$ 내외였다. 특히, 제작된 3차원 인공지지체 내부에서 연골세포를 배양하게 되면 2주간 활발히 증식이 일어나는 것으로 나타났다. 이는 인공지지체로부터 독성이 없음을 반증해 주는 결과라고 볼 수 있다. 이와 더불어, 인공지지체 내부에 별도의 공간을 만들어 연골세포가 포함된 알지네이트 하이드로젤을 위치시켜 누드 마우스 등에 이식해 본 결과, 이식 후 4주차에 전형적인 연골조직 생성을 확인한 결과도 발표된 바 있다(그림 11)[18].

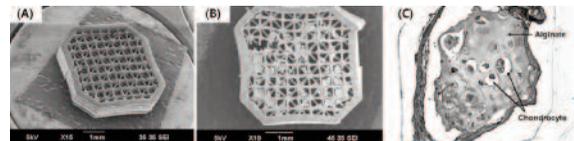


그림 11. (A) 광조형시스템으로 3D 프린팅 된 TMC/TMP 인공지지체, (B) 세포가 배양된 3차원 인공지지체, (C) 누드마우스 등에서 재생된 연골 조직 조직학적 분석 결과[18]

광조형기술로 조직공학 및 재생의학에 적용 가능한 또 다른 재료로는 polypropylene fumarate(PPF)/di-ethyle fumarate(DEF)가 있다. PPF/DEF 재료 또한 UV 파장대의 빛을 이용하여 경화가 가능하며, 이를 이용한 조직공학용 인공지지체 개발이 보고된 바 있다. 포스텍 조동우 교수 연구팀은 PPF/DEF 수지에 골 형성 단백질(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)이 탑재된 마이크로스피어(microsphere)를 혼합하여 광조형으로 굳히는 방식으로 3차원 인공지지체를 개발하였다. 이를 통해 골 형성 단백질이 탑재된 마이크로스피어가 인공지지체 전체에 골고루 박혀있게 되고, 마이크로스피어 또한 생분해성 고분자로 제작을 하여 고분자가 분해됨에 따라 골 형성 단백질이 방출되도록 하였다. 골 형성 단백질은 손상된 뼈가 재생될 때, 천천히 방출되는 것이 유리한데 마이크로스피어에 탑재된 골 형성 단백질은 서방형 방출 거동을 보임으로써 골 재생을 향상 시키는 것으로 보고되었다(그림 12)[19].

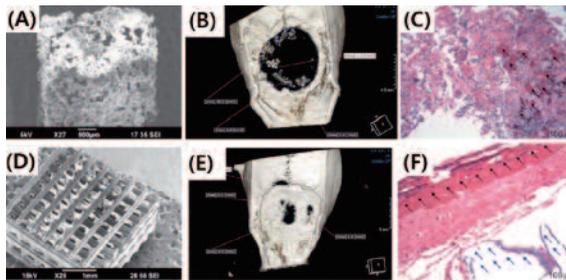


그림 12. (A) 염추출법으로 제작된 PPF/DEF 인공지지체, (B) 마이크로시티 분석 결과, (C) 조직학적 골 분석 결과, (D) 3D 프린팅으로 제작된 PPF/DEF 인공지지체, (E) 마이크로시티 분석 결과, (F) 조직학적 골 분석 결과. (D), (E), (F)는 마이크로스피어를 이용한 골형성단백질이 탑재되어 있는 인공지지체 결과[19]

특히, 이 논문에서는 기존 염추출법(salt leaching) 방식으로 제작한 인공지지체와 3D 프린팅으로 제작된 인공지지체 간의 조직 재생 정도 비교 실험이 포함되어

있다. 3D 프린팅으로 제작된 인공지지체는 마이크로 크기의 공극이 인공지지체 전반적으로 규칙적으로 생성되어 있고, 더욱이 각각의 공극들이 서로 연결된 구조를 가져 세포로 공급되는 영양분 및 배양액의 교환이 원활하고, 주변 조직의 인공지지체 내부로의 침투가 용이하여 인공지지체와 조직간의 융합이 유리하다. 반면, 염추출법에 의해 제작된 인공지지체의 경우 불규칙하게 혼합된 소금의 입자를 녹여내어 소금이 있던 자리를 빈 공간으로 생성하여 공극을 유도한다. 이렇게 제작된 공극은 불규칙 할 뿐만 아니라, 공극간의 연결성이 매우 떨어진다. 이는 산소나 세포 배양액이 인공지지체 전반적으로 골고루 확산되기 어렵게 만드는 요인이 된다[20]. 이를 극복하기 위해 염추출법에서는 소금입자 혼합량을 늘려, 공극률이 90% 가까이 되도록 한다. 이는 전체 인공지지체 체적의 10% 정도만 생분해성 재료가 차지하고 나머지 공간은 비어 있음을 의미하는데, 이로 인해 인공지지체 강도의 약화를 초래하게 된다. 반면, 3D 프린팅으로 제작된 인공지지체의 경우 60% 정도의 공극률을 가지더라도 90% 공극률을 가진 염추출법으로 제작된 인공지지체 수준의 영양분 전달 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 기계적 강도 또한 훨씬 우수하게 만들어 낼 수 있다.

그러나 위의 광조형방식(SLA)기반 3차원 인공지지체 들은 결정적인 한계가 존재한다. 바로 광중합 방식에 사용되는 광개시제(photo-initiator)들이 체내에서 독성을 지니는 경우가 대부분이기 때문이다. 이로 인해, 3D 프린팅된 형상에 덜 경화된 광개시제들이 체내에 노출될 경우 안정성을 보장하지 못하는 단점이 있다. 이러한 이유로 아직까지 미국 FDA에서 승인된 체내 이식형 광경화성 수지는 없으며, 광조형방식으로 제작된 구조물의 체내이식 상용화는 어려운 상황이다.

2) 열가소성 생체재료기반 3차원 인공지지체 제작

최근 가장 활발히 활용되는 3D 프린팅이 가능한 생체 적합·생분해성 재료는 열가소성 고분자들이다. 열가소성 재료는 열을 가하면 용융되는 특징을 가진 재료로서 3D 프린팅에 적용되기에 적합하다. 그 중, PCL(polycaprolactone)이 가장 대표적이라 할 수 있는데, 이는 이미 미국 FDA로부터 체내 이식형 재료로 허가를 받아 의료 분야에 다양하게 활용되고 있다[21]. 특히, PCL은 녹는점이 60도 밖에 되지 않기 때문에, 많이 높지 않은 온도에서도 용융 및 프린팅이 가능하기 때문에 3D 프린팅 기반 PCL 인공지지체는 현재 임상에 적용되어 많은 성공 사례들이 보고 되고 있다.

미시간 대학(University of Michigan)의 Scott J. Hollister, Glenn Green 교수팀은 분말 형태의 PCL 재료를 선택적 소결방식(SLS)방식으로 PCL 인공지지체를 제작하여 2012년 2월 선천성 기도연골연화증으로 기도를 둘러싸고 있는 연골이 덜 성숙한 상태에서 주변의 연조직의 압박으로 기도자체가 협착이 되고, 이로 인해 스스로 숨쉬기가 어려운 소아 환자 치료에 활용하였다. 기도연골연화증은 소아환자에게 꽤 빈번히 일어나는 질환으로 기존의 방식으로는 치료가 매우 어려웠다. 연구팀은 기도연골연화증 환자의 CT 정보를 기반으로 연골 주변에 보강해줄 PCL 인공지지체를 환자의 기도 형상에 맞추어 맞춤형으로 제작하고, 인

공지지체의 한쪽 방향을 개방형으로 제작하여 아기의 기도가 성장함에 따라, 인공지지체가 같이 변형이 가능하도록 형상을 설계·제작하였다. 제작된 PCL 인공지지체의 두께는 2~3mm이었고, 내부 지름은 5~15mm, 전체 인공지지체의 길이는 10~30mm, 공극의 크기는 2~3mm이었다. 연구팀은 당시 아직 상용화 단계가 아닌 PCL 인공지지체 사용을 미국 FDA로부터 긴급임상적용 허가를 받아 환자에 적용하였다. 그 결과, 환자의 협착된 기도는 삽입된 인공지지체에 의해 개방성이 수술 후 39개월까지도 유지되었다. 이식 후 12개월간은 PCL 인공지지체 형상이 그대로 유지되었으며, 39개월 후 대부분 생분해된 것으로 확인되었다(실제 PCL 재료는 생분해 기간은 2년에서 3년 정도 걸리는 것으로 알려져 있으며, 가수분해로 인해

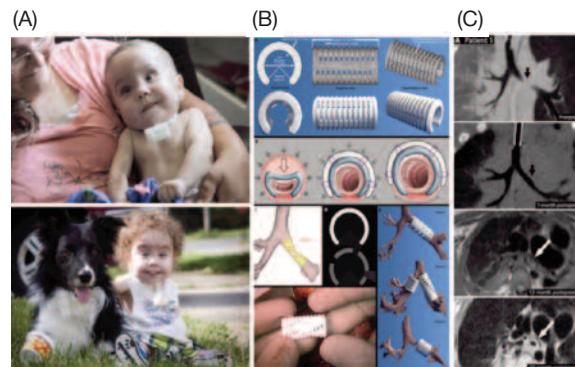


그림 13. (A) 환자맞춤형 3D 프린팅 인공지지체를 기도연골연화증에 적용한 환자 사진, (B) 제작된 PCL 인공지지체 설계도 및 수술 이식 위치 도식도, (C) CT 결과를 통한 기도 개방성 및 인공지지체 생분해 결과 확인 이미지. [22, 23]

생분해 되는 특성은 이식 부위에 따라 분해속도가 조금씩 다름)(그림 13)[22, 23].

싱가폴 난양 기술대학(Nanyang Technological University)의 Swee Hin Teoh 교수팀 또한 PCL을 임상에 활발히 적용하는 대표그룹으로 알려져 있다. Teoh 교수팀은 열용융기반 3D 프린팅 기술인 FDM(fused deposition modeling) 프린터를 활용하여 PCL 인공 지지체를 제작한다. Teoh 교수팀은 치과 분야의 치조골 재생에 PCL 인공지지체를 활용하였다. 시술받은 임플란트 주위의 감염으로 인한 심각한 임플란트주위염으로 앞쪽 하악골쪽의 치조골이 녹아내린 71세 여자 환자를 대상으로 임플란트 제거와 감염 치료 후 골 결손부에 3D 프린팅 기술을 이용하여 PCL 인공지지체를 환자 맞춤형으로 제작해 이식하였다(그림 14)[24]. 그 결과, 4개월 만에 상당 부분 결손부의 골 재생이 확인되었고, 6개월 후에는 충분한 양의 골이 생성되어 신생 골 부위에 새로운 임플란트 식립에 성공하였다. 특히 새로운 임플란트 식립과정에서 재생된 뼈의 일부를 채취하여 조직 분석을 수행한 결과, 새로 생성된 조직이 성숙한 뼈 조직임을 확인할 수 있었다.

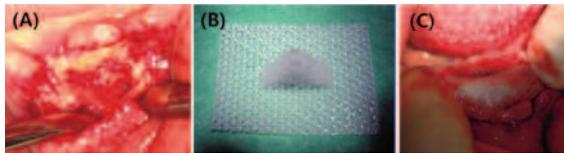


그림 14. (A) 임플란트 이식 후 감염에 의한 제거 수술 후 모습, (B) 결손 부 환자 맞춤형 3D 프린팅 된 PCL 인공지지체, (C) 인공지지체 이식 모습 [24]

뿐만 아니라, Teoh 교수팀은 신경외과 수술을 하고 발생한 두개골 천공 결손 부위에 플러그형 PCL 인공지지체를 이식하여 12개월 후, 두개골 결손부위로 뼈가 재생되어 완쾌됨을 확인한 바 있다(그림15)[25, 26].

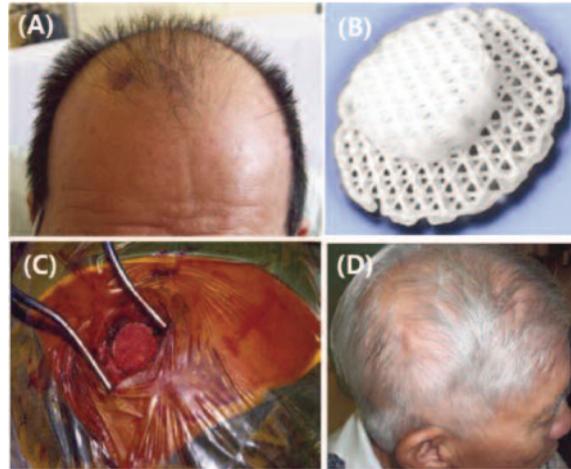


그림 15. (A) 뇌 수술 후 발생한 결손 부 사진, (B) PCL 재료로 제작된 3D 프린팅 된 골결손 플러그 인공지지체, (C) 두개골 결손부에 이식된 PCL 인공지지체, (D) 심미적으로 개선된 환자 사진[25,26]

이처럼, 3D 프린팅 기술을 이용한 PCL 인공지지체는 몇몇 임상 분야에서 활발히 활용되고 있다. 주로 뼈와 연골 부위에 적용되고 있는 PCL 재료는 주변 조직과의 우수한 융합성을 보이는 임상적으로 매우 안정적이고 안전한 재료로 평가 받고 있다.

PCL외에도 PLGA, PLA 등도 3D 프린팅 가능한 생체 적합·생분해성 재료로 알려져 있다. PLGA나 PLA 재료는 흡수성 플레이트나 나사로 정형외과 분야에서 널리 이용되고 있으나, 아직 3D 프린팅의 재료로 활용되어 임상에 적용되는 사례는 드물다. 그 이유는 PLGA나 PLA, 그리고 PGA 모두 녹는점 온도가 모두 100도 이상으로 비교적 높은 편이며, 또한 열에 의한 열분해가 일어나는 재료이기에 FDM 방식으로 제조하기가 PCL에 비해 비교적 까다롭기 때문이다. 또한 생분해 과정에서 발생된 분해산물이 산성을 띄어, 이로 인한 염증반응 등이 보고되고 있어 3D 프린팅을 통한 임상에서의 적용은 쉽지 않을 것으로 보인다[27].

2 바이오 프린팅 기술 기반 조직공학 및 재생 의학

바이오 프린팅 기술이라 함은 여러가지 정의가 혼재하고 있기는 하지만, 대다수의 사람들에게는 살아있는 세포를 직접 프린팅 하는 방식으로 인식되고 있다. 그래서 바이오 프린팅 기술은 세포 프린팅, 장기 프린팅 등의 다양한 이름으로 불리기도 한다. 이러한 바이오 프린팅 기술은 앞서 소개한 3차원 인공지지체 이외에 조직 및 장기를 이루는 세포와 단백질 그리고 세포외 기질(Extracellular Matrix, ECM) 등을 직접 프린팅 하여 조금 더 적극적인 방식으로 조직 및 장기를 재생하는 방식이다. 인공지지체 기반의 조직공학에서는 인공지지체를 제작한 후, 세포 및 단백질을 파종해 주는 방식을 사용하는데, 그렇다 보니 파종한 세포 및 단백질이 파종 후에는 그들 스스로 잘 성장해 주길 바래야 하는 다소 수동적인 방법이다. 그러나 바이오 프린팅 기술은 살아있는 세포 및 단백질을 원하는 양만큼을 원하는 위치에 3차원으로 위치시키는 조금 더 능동적인 방식의 엔지니어링이 가능하도록 하는 개념이라 할 수 있다. 이러한 개념은 2003년도 Vladmir Mironov, Thomas Boland, Gabor Forgacs 교수가 Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering 논문을 Trends in Biotechnology 저널에 발표하면서 소개되었다[28]. 이들은 기존 종이에 글

씨를 인쇄하는 잉크젯 방식의 프린터에 기존 잉크를 대신하여 세포가 함유된 세포 배양액을 50 μ m 액적 크기로 프린팅하는데 성공하였다(그림 16). 더욱이 세포들을 응집(aggregate) 시킨 후 프린팅을 하면 시간이 지남에 따라, 세포들이 자가조립(self-assembly)되어 조직 유사체(tissue-like structure)를 형성한다는 결과를 실험적으로 보여주기도 하였다. 즉, 원하는 세포를 원하는 위치에 프린팅 한 후, 적절히 배양을 하면 우리가 원하는 조직 및 장기를 생성할 수 있다는 단서를 제공한 것이었다. 이를 시작으로 수 많은 연구들이 지금까지도 진행되고 있으며 학계와 언론의 많은 관심을 끌고 있다.

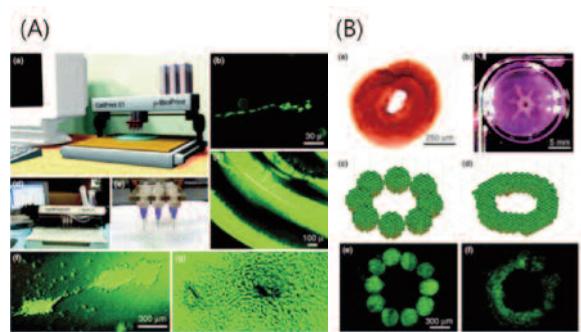


그림 16. (A) 세포를 잉크젯 기반 3D 프린터로 프린팅 가능함을 보여주는 결과, (B) 프린팅 된 세포들이 자가조립 됨을 보여주는 결과[28]

1) 잉크젯 프린팅 기반 세포 프린팅을 이용한 피부조직 재생

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine에서는 잉크젯 기반 바이오 프린터를 이용한 피부 조직 프린팅에 관한 연구를 수행 중이다. 피부조직 프린팅은 미 국방부로부터 연구비를 받아 수행 중인데, 전쟁터에서 부상을 입은 군인의 화상 피부에 직접 세포를 층층이 프린팅하여 피부 재생을 촉진시키는 목적의 연구를 수행 중이다[29]. 피부 조직은 매우 얇은 조직이긴 하지만, 크게 표피(epidermis), 진피(dermis), 피하지방(subcutis)의 3층 구조로 이루어져 있고, 각 층을 구성하는 세포가 서로 다른 것으로 알려져 있다. 따라서, 피부를 재생시켜주기 위해서는 서로 다른 세포를 서로 다른 두께로 층층이 프린팅해주는 것이 매우 중요하다. 환자가 화상을 입은 경우, 피부를 레이저로 스캔하여 손상된 피부의 정도를 스캔하고 화상 정도에 따라 적합한 세포를 피부에 바로 프린팅하는 방식으로 현재 연구가 진행 중이다(그림 17).

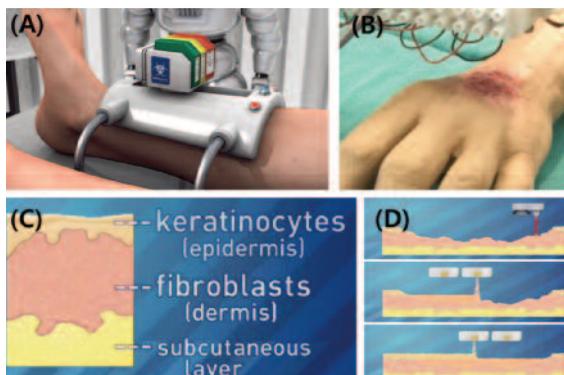


그림 17. (A, B) 잉크젯 기반 3D 프린터로 환부에 직접 세포를 프린팅 하는 개념, (C) 여러 세포 층으로 구성된 피부조직 개념도, (D) 레이저 스캐닝 후 세포를 프린팅 하는 개념도

2) 다중 세포 프린팅을 이용한 골/연골(Osteochondral) 조직 재생

무릎연골 손상의 경우 외부 충격에 의해 연골을 포함한 연골하방의 뼈까지 함께 손상되는 경우가 빈번하다. 이때, 연골만 재생시켜 주는 방식으로는 골/연골 결손부를 치료하기 매우 어렵다. 그러나 연골과 뼈는 유사한 듯 하지만 전혀 다른 세포 구성 및 조직학적 환경을 가지고 있다. 따라서, 연골과 뼈 조직에 서로 다른 처리를 해주어야 하는데, 이때 3D 바이오 프린팅을 이용한 사례가 보고된 바 있다. University Medical Center Utrecht의 Alblas 교수팀에서는 바이오 프린팅 기술을 이용하여 연골세포(chondrocyte)와 골 형성 전구 세포(osteogenic progenitors)를 각각 별도로 프린팅하여 체외(in-vitro)와 체내(in-vivo)에서 배양한 결과, 체외에서는 3주만에, 그리고 체내에서는 6주만에 연골과 뼈 조직이 각각 개별적으로 재생됨을 확인할 수 있었다[30]. 서로 다른 위치에 별도로 프린팅한 세포들이 각각 연골과 뼈로 성숙함을 확인한 것이다. 이를 통해 3D 프린팅 기술을 이용하여 골/연골 조직을 한번에 프린팅 할 수 있다는 가능성을 확인할 수 있었다.

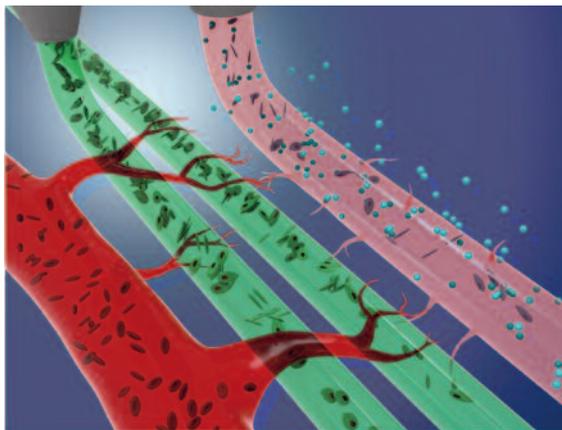
이는 바이오 프린팅 기술이 가진 장점외 서로 다른 위치에 서로 다른 종류의 세포를 정확히 위치 시킬 수 있는 기능을 적절히 적용한 사례라 할 수 있다.

3) 바이오 프린팅 기술을 통한 혈관까지 함유된 골조직 프린팅

포스텍과 가톨릭대학교 공동연구팀은 바이오 프린팅 기술을 이용한 혈관조직이 함유된 골조직 재생에 성공하였다고 발표하였다. 일반적으로 재생 가능한 조직의 크기가 커질수록 전체 3차원 조직의 가운데 부분 세포들은 저산소증 환경에 노출되어 결국에는 괴사에 이르게 된다. 따라서, 재생시키고자 하는 조직의 크기가 커질수록 혈관 생성에 대한 고려가 매우 중요하다. 이를 공동연구팀에서는 바이오프린팅 기술을 적용하여 문제 해결 가능성을 제시하였다. 뼈 조직을 생성하는데 매우 효과적으로 알려진 골형성 단백질(BMP-2)와 혈관생성단백질(VEGF)을 서로 다른 위치에 프린팅 함으로써 이 문제를 해결하였다. 저산소증 발생이 쉬운 3차원 조직의 한가운데 부분에는 VEGF를 집중적으로 위치시키고, 나머지 부분에는 BMP-2를 위치시켰다. 그리고 전체적으로 뼈와 혈관으로 분화가 잘 되는 것으로 알려져 있는 치수유래줄기세포(dental pulp stem cell)를 프린팅

하였다. 그 결과, 3차원 조직 내부에 빠른 혈관 생성을 유도할 수 있었고, 그로 인해 전체적인 골조직 재생도 촉진하는 결과가 나타났다(그림 18). 조직공학 기술로 재생된 조직은 궁극적으로 체내 혈관과 연결되어 체내에서 자리를 잡아야 하는데 본 기술은 혈관과 함께 조직을 재생시켜 줄 수 있는 핵심기술로서 바이오 프린팅 기술을 이용한 대체적 조직 재생의 중요한 단서가 될 것으로 기대되고 있다[31].

(A)



(B)

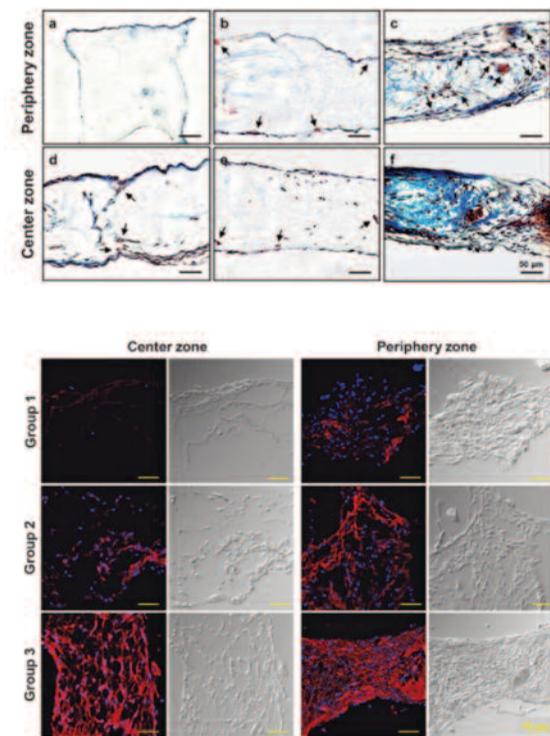


그림 18. 다중 성장인자의 위치 조절을 통한 혈관화된 골조직 프린팅 개념도 (A) 및 (B) 동물실험 결과. 골형성은 BMP-2와 VEGF를 함께 프린팅한 조직에서 3차원 공간 내외에서 골교루 형성되었고, VEGF를 함께 프린팅 한 그룹에서 조직 내부까지 혈관이 고르게 형성됨을 보고한 결과 [31]

3 바이오 프린팅 기반 Organ-on-a-chip

Organ-on-a-chip이란 인체 내 조직 및 장기를 칩 위에 구현하고, 여기에 미세유체기술 기반 인체환경 모사한 칩으로, Harvard University의 Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering에서 그 개념을 처음 소개하였다[32]. 이러한 Organ-on-a-chip은 칩위에 올려지는 조직 및 장기가 얼마나 실제 조직/장기의 기능을 구현하느냐에 따라, 그 활용도는 매우 달라지게 된다. 즉, 인간의 조직 및 장기와 유사한 조직을 재생시켜 이를 Organ-on-a-chip에 활용할 수 있다면 질병치료 및 신약개발에 필요한 동물실험을 대체할 수 있는 매우 중요한 대안이 될 수 있다.

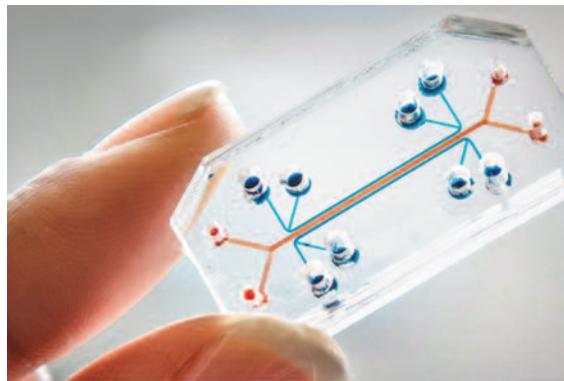
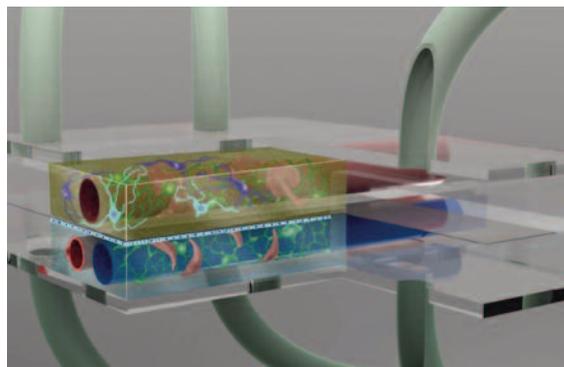


그림 19. Organ-on-a-chip의 개념도 및 프로토타입

이 과정에서 칩 위에 올리는 조직과 장기를 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 적용하는 시도가 최근 활발히 이루어지고 있다.

미국의 Organovo사는 간에 포함된 다양한 세포들을 한 용액에 섞어 한번에 프린팅하여 간과 유사한 기능을 수행하는 인공 간 제작에 성공하였다고 보고하였다. 또한 프린팅 된 간 조직을 제약회사들의 간 독성 테스트 과정에 사용되는 동물실험과 비교하여 동물실험을 대체하는 모델로 적용가능 하다고 보고하였다 (그림 20)[33].

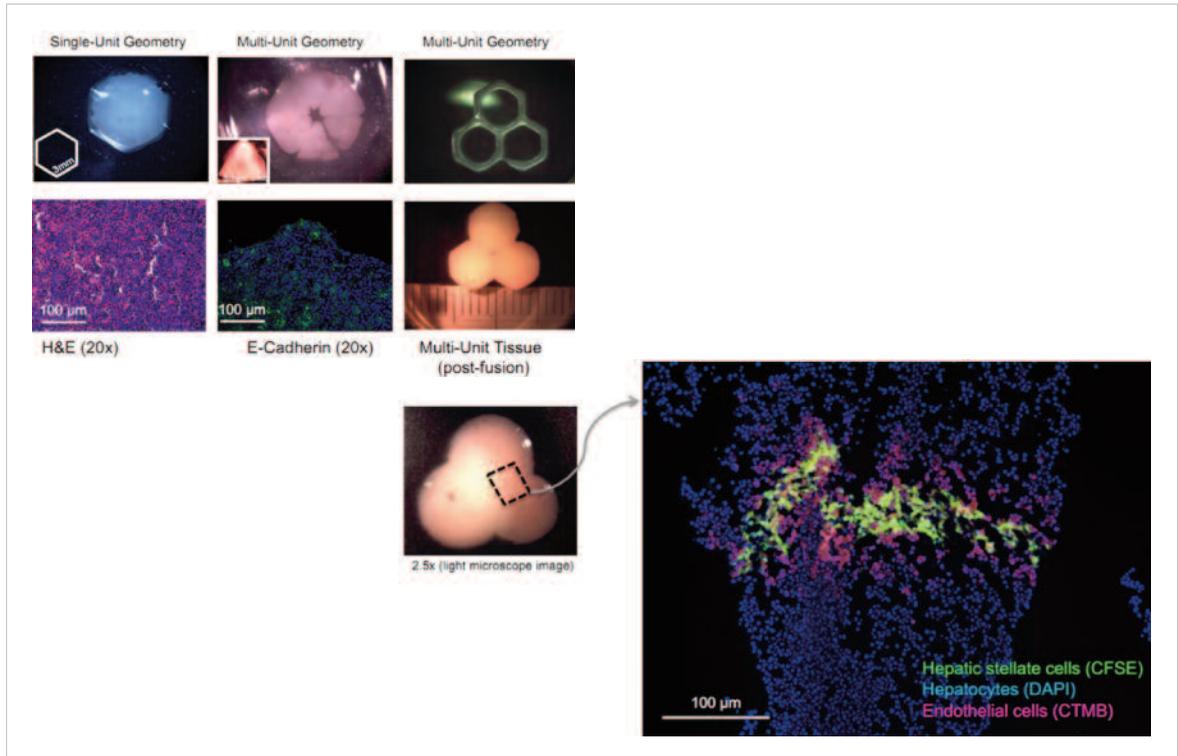


그림 20. Organovo社의 3D 프린팅으로 출력된 간 유사체[33]

또는, 미국의 Tuft University는 바이오 프린팅 기술을 이용하여 소형화된 3D 뇌조직 프린팅에 성공하였다고 보고하였다. 프린팅 된 뇌 조직은 조직 내 세포가 몇 주간 생존을 유지할 뿐만 아니라, 뇌의 주요 기능이랄 수 있는 전기적 활동까지 하고 있는 것으로 알려졌다. 이는 바이오 프린팅을 통해 일정 수준의 기능을 수행하는 뇌조직을 만들 수 있음을 의미하며, 이 또한 향후 약물테스트 및 뇌 관련 질병 모델로 활용될 수 있을 것으로 기대되고 있다(그림 21)[34].

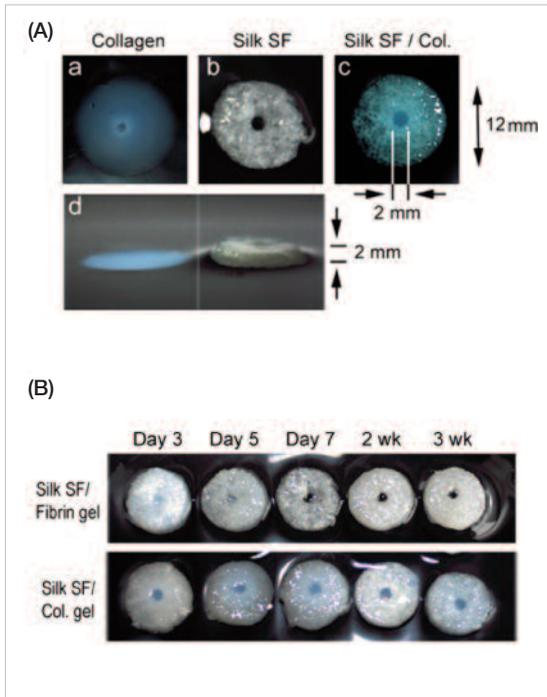


그림 21. Tuft University에서 발표한 3D 프린팅 된 뇌 조직, 약물테스트 및 질병원인/모델 개발에 적용할 예정이다[34]

마지막으로, 미국의 듀렉셀 대학(Drexel University)의 Wei Sun 교수팀은 자궁암 세포를 사용하여 종양조직(tumor)을 프린팅하는데 성공하였다(그림 22). 이 또한 암 정복을 위한 신약개발 모델에 적용할 수 있을 것으로 기대되고 있으며, 기존 신약 개발 및 질병 원인/모델 개발에 수많은 동물이 희생되는 상황을 극복할 수 있는 핵심 기술이 될 것으로 평가 받고 있다[35].

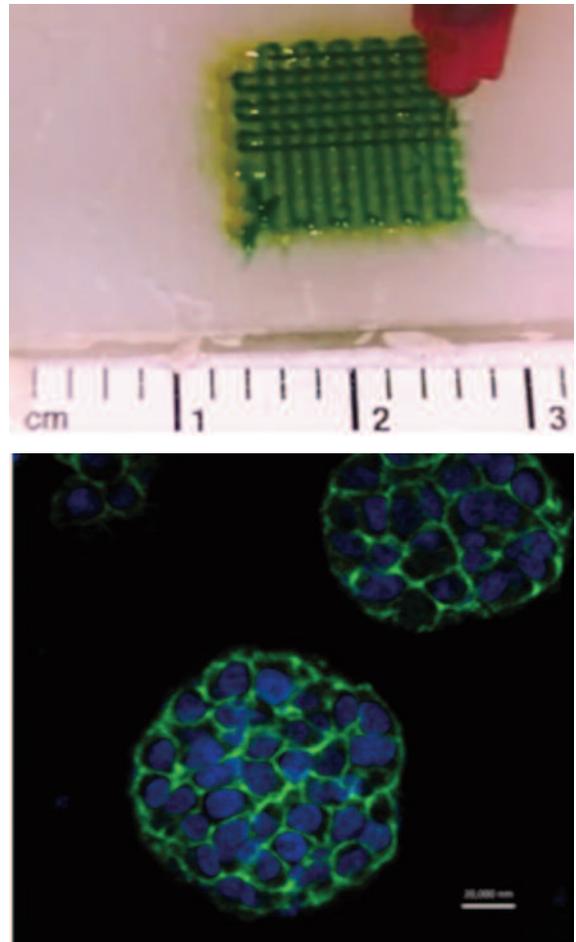


그림 22. Drexel University에서 발표한 3D 프린팅으로 제작된 종양조직[35]

04.

향후 전망 및 결론

이처럼, 3D 프린팅 기술은 이미 의료계 전반의 혁신을 가져다 줄 핵심 도구로서의 가능성은 충분히 검증 되었다고 볼 수 있다. 다만, 실제로 의료계의 혁신으로 이어지기에는 몇 가지 넘어야 할 과제들이 존재하고 있다.

먼저, 3D 프린팅 기술의 하드웨어/소프트웨어의 고도화가 더욱 필요하다. 출력 가능한 형상의 크기 및 복잡도의 제약이 없어서 기존보다 더 크거나 더 작은 형상도 제작이 가능해져야 한다. 제작 시간 또한 획기적으로 줄어들어야 한다. 궁극적으로 상용화되어 활용되기 위해서는 생산효율을 고려하지 않을 수 없기 때문이다. 정밀도 또한 더욱 개선되어야 하는데 이를 위해 3D 프린팅의 공정기술은 꾸준히 개발되어야 할 필요가 있다.

두번째, 출력 가능한 재료가 더욱 다양화 되어야 한다. 현재 의료분야에 적용 가능한 재료의 종류 및 개수는 매우 제한적이다. 다양한 종류의 세라믹, 금속, 고분자의 출력이 필수적이다. 기존에 의료기기로 적용 가능한 재료들을 프린팅이 가능

하게 한다면 그 활용도는 더욱 높아질 것이다.

세번째, 3D 프린팅이 적용되기에 적합한 아이템 발굴 또한 필수적이다. 앞에서 살펴본 맞춤형 보청기나 치아교정기처럼 3D 프린팅 기술의 성공적 적용을 위해서는 맞춤형 대량생산이 가능한 아이템이어야 한다. 이처럼 기존의 산업을 파괴하면서 자리 잡을 수 있는 킬러 어플리케이션(killer application)을 발굴하고 선점하는 것이 중요한 시점이라 할 수 있다.

추가적으로, 의료/바이오 분야로의 적용이 때문에 3D 프린팅 기술로 제작된 의료기기 제품의 충분한 안전성 검증이 필수적이다. 특히 인체에 삽입되는 인공지지체 및 조직/장기의 경우 면밀한 안전성 검증 절차가 동반되어야 한다. 즉, SLA방식의 경우 덜 경화된 광개시제의 체내 노출로 인한 독성문제는 없는지, 혹은 덜 소결된 파우더의 체내 노출로 인한 독성 및 거부 반응은 없는지 등을 면밀히 검토해 봐야 할 것이다. FDM의 경우 체내 적용 가능한 재료가 3D 프린팅 과

정에서 변성 및 손상이 되지는 않았는지 검증되어야 할 것이다. 또한 세포 치료제 검증 절차와 같이 3D 프린팅으로 프린팅 된 세포들이 생성한 조직 및 장기가 체내에 적용되었을 때, 안전성 및 유효성에 문제가 없는지 충분한 검증이 필요하다고 판단된다.

이와 동시에 충분히 개발된 3D 프린팅 기술이 안전하게 폭넓게 활용될 수 있도록 하는 제도적 개선 또한 필수적이다. 기존의 의료기기의 인허가 기준에 의하면 개별 제품의 최종 형상이 개별 품목의 형명으로 정의된다. 기존의 제도에 따르면, 형상이 조금이라도 다른 제품의 경우 별도의 형명으로 인허가 추가사항이 된다. 3D 프린팅의 경우 환자 개인 맞춤형 형상을 지닌 제품들이 적용되어야 하는데, 현재는 개별적으로 식약처 형명 추가 사항으로 추가로 허가를 받아야 한다. 이는 기술이 개발되었다 하더라도 적용이 상당히 어렵다는 것을 의미한다. 이러한 상황을 고려하여 미국에서는 환자 맞춤형 제품을 FDA에서 허가를 내 준 바가 있다. 개인적으로도 같은 재료와 같은 3D 프린터로 허가된 GMP 제조 시설에서 제작을 한다면 다양한 형상의 제품이더라도 별도의 허가 없이 사용을 허가해 주는 것이 3D 프린팅 기술에 적합하지 않나라는 생각을 하게 된다.

이러한 세부 사항들이 순차적으로 준비가 된다면 분명 3D 프린팅 기술은 의료계의 핵심 제조 기술로 자리잡을 수 있을 것이고, 의료계의 혁명을 가져다 줄 수 있을 것으로 믿는다. 이를 통해 질병 퇴치 및 생명연장의 꿈에 한발 더 다가갈 수 있기를 기대해 본다.

SHIM JIN-HYUNG

심진형(happyshim@kpu.ac.kr)



학 력

- 포스텍 기계공학 박사
- 부산대학교 기계공학과 학사

경 력

- 現) 한국산업기술대학교 기계공학과 조교수
- 現) 한국조직공학과 재생의학회 학술위원
- 現) 대한기계학회 생산 및 설계공학 부문 학술이사
- 前) 포스텍 생명공학연구센터 박사후 연구원

참고문헌

1. <http://www.onlinetmd.com>
 2. <http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/asia/china/11666187/Doctors-separate-conjoined-twins-with-help-of-3D-printer.html>
 3. http://www.nytimes.com/2015/01/27/science/off-the-3-d-printer-practice-parts-for-the-surgeon.html?_r=0
 4. <http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=76240>
 5. <http://www.smc.or.kr/board/newsDropView.do?bno=2252&cPage=>
 6. <http://www.3ders.org/articles/20141113-slovakian-man-recovers-after-surgeons-successfully-apply-a-3d-printed-titanium-skull-implant.html>
 7. <http://yonseitoday.yonsei.ac.kr/eand/html/ystoday.asp?mid=n06&page=1&act=articleview&seq=20034>
 8. <http://www.yonhapnews.co.kr/bulletin/2015/07/22/0200000000AKR20150722173200017.HTML?input=1195m>
 9. <http://www.plasticstoday.com/articles/3d-printed-pekk-stakes-out-implant-position0402201301>
 10. British Dental Journal, Wireless technology, 198, 511 (2005)
 11. <http://www.3ders.org/articles/20130103-3d-printing-helps-develop-the-world-smallest-hearing-aid.html>
 12. T. Gao, S S Jarnag, IEEE International Symposium on Industrial Electroics, July 5-8, 1488-1492, 2009
 13. LG Griffith, G Naughton, Science, 295, 1009-1014, 2002
 14. DW Hutmacher, Biomaterials, 21, 2529-2543, 2000
 15. LE Freed, G Vunjak-Novakovic, RJ Biron, DB Eagles, DC Lesnoy, SK Barlow, R Langer, Nature Biotechnology, 12, 689-693, 1994
 16. W Sun, P Lal, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 67, 85-103, 2002
 17. SJ Lee, T Kang, JW Rhie, DW Cho, Sensors and Materials, 19, 445-451, 2007
 18. SJ Lee, HW Kang, JK Park, JW Rhie, SK Hahn, DW Cho, Biomedical Microdevices, 10, 233-241, 2008
 19. JW Lee, KS Kang, SH Lee, JY Kim, BK Lee, DW Cho, Biomaterials, 32, 744-752, 2011
 20. V Karageorgiou, D Kaplan, Biomaterials, 26, 5474-5491, 2005
-

-
21. MA Woodruff, DW Hutmacher, *Progress in Polymer Science*, 35, 1217–1256, 2010
 22. DA Zopf, SJ Hollister, ME Nelson, RG Ohye, GE Green, *New England Journal of Medicine*, 368, 2043–2045, 2013
 23. RJ Morrison, SJ Hollister, MF Niedner, MG Mahani, AH Park, DK Mehta, RG Ohye, GE Green, *Science Translational Medicine*, 29, 285ra64, 2015
 24. KH Schuckert, S Jopp, SH Teoh, *Tissue Engineering Part A*, 15, 493–499, 2009
 25. SW Low, YJ Ng, TT Yeo, N Chou, *Singapore Medical Journal*, 50, 777–780, 2009
 26. JT Schantz, TC Lim, C Ning, SH Teoh, KC Tan, SC Wang, DW Hutmacher, *Operative Neurosurgery*, 58, ONS–E176, 2006
 27. L Lu, SJ Peter, MD Lyman, HL Lai, SM Leite, JA Tamada, S Uyama, JP Vacanti, R Langer, AG Mikos, *Biomaterials*, 21, 1837–1845, 2000
 28. V Mironov, T Boland, T Trusk, G Forgacs, RR Markwald, *Trends in Biotechnology*, 21, 157–161, 2003
 29. YJ Seol, HW Kang, SJ Lee, A Atala, JJ Yoo, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, doi: 10.1093/ejcts/ezu148, 2014
 30. NE Fedorovich, W Schuurman, HM Wijnberg, HJ Prins, PR van Weeren, J Malda, J Alblas, WJA Dhert, *Tissue Engineering part C: Methods*, 18, 33–44, 2012
 31. JY Park, JH Shim, SA Choi, J Jang, M Kim, SH Lee, DW Cho, *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 5379–5646, 2015
 32. D Huh, BD Matthews, A Mammoto, MM Zavala, HY Hsin, DE Ingber, *Science*, 25, 1662–1668, 2010
 33. <http://www.organovo.com>
 34. MD Tang–Schomer, JD White, LW Tien, L Schmitt, TM Valentin, DJ Graziano, AM Hopkins, FG Omenetto, PG Haydon, DL Kaplan, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 13811–13816, 2014
 35. Y Zhao, R Yao, L Ouyang, H Ding, T Zhang, K Zhang, S Cheng, W Sun, *Biofabrication*, 6, 035001

국가 R&D 현황 분석

최근 3년간(2011~2013년) 바이오 프린팅과 관련된 연구개발사업을 분석함.

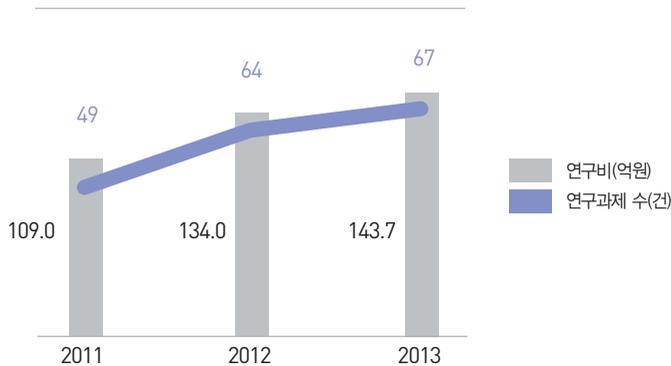
과제 선별 기준

연구요약문 내 아래 키워드를 포함하고 있는 과제를 선별한 후 연구내용을 바탕으로 분석 대상 선정
(바이오) & (프린팅) or (조직공학) or (조직 공학) or ((바이오) & (스캐폴드)) or ((세포) & r (프린팅))

분석 결과 최근 3년간 총 180건의 과제에 387억원의 연구비가 투자됨

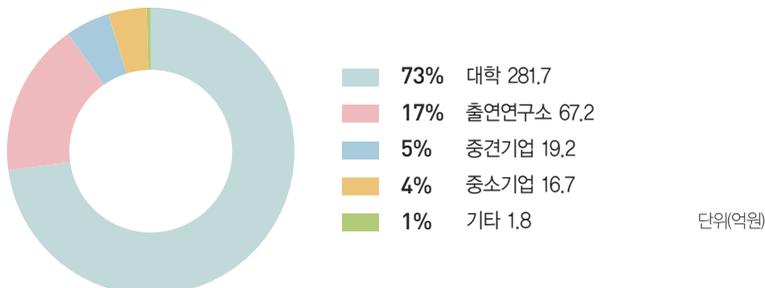
- 연구과제수는 물론 연구비도 지속적인 증가세를 보임

연도별 연구비와 연구과제 건수



연구수행주체 대학(73%)을 중심으로 연구가 이루어지고 있음.

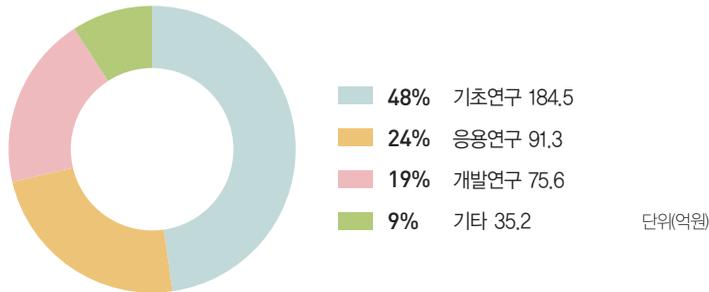
- 대학을 중심으로 152건(281.7억원)의 연구가 진행 중에 있으나, 출연연구소(17건, 67.2억원)와 상품화를 목적으로 중소기업(7건, 16.7억원)과 중견기업(1건, 19.2억원)에서도 연구가 수행 중임



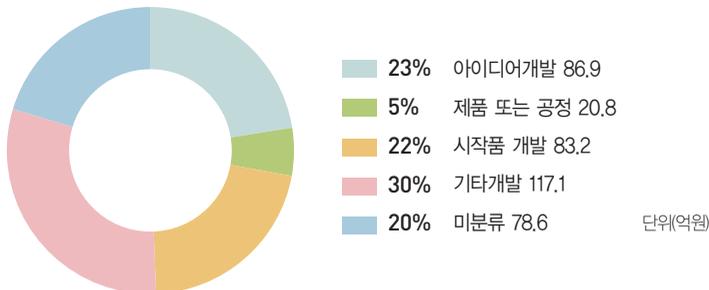
연구수준 기초연구단계(48%)를 중심으로 다양한 연구가 이루어지고 있음

- 기초연구단계가 117건(184.5억원)으로 가장 많이 이루어지고 있으나, 바이오 프린팅과 관련된 응용연구(33건, 91.3억원), 개발연구(21건, 75.6억원) 또한 활발히 이루어지고 있는 것으로 나타남
 - 이는 바이오 프린팅이 본문에서 설명한 것처럼 단순한 기술 개발이 아닌 의료분야에서의 임상 적용 등을 모색하는 과정이기 때문인 것으로 사료됨
- 같은 이유로 연구개발성격 또한 아이디어 개발과 시작품 개발, 기타 개발이 각각 53건(86.9억원), 39건(83.2억원), 48건(117.1억원)으로 다양하게 이루어지는 것으로 나타남
- 기술수명주기적 측면에서는 일부 부분에서는 이미 임상 적용이 마무리되어가는 성숙기(2건, 17.0억원)으로 나타나기도 하나 대다수는 도입기(81건, 135.8억원), 성숙기(34건, 60.6억원)으로 나타남
 - 기타로 표시된 연구들 또한 63건(173.1억원)으로 많이 나타났는데 이는 바이오 프린팅의 성격상 기초부터 임상까지 넓은 범위의 연구를 동시에 수행하기 때문인 것으로 사료됨

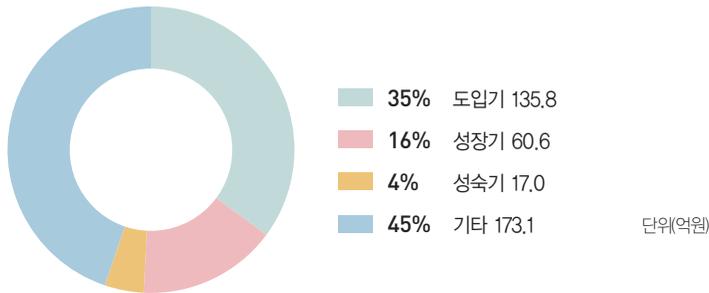
연구개발단계



연구개발성격

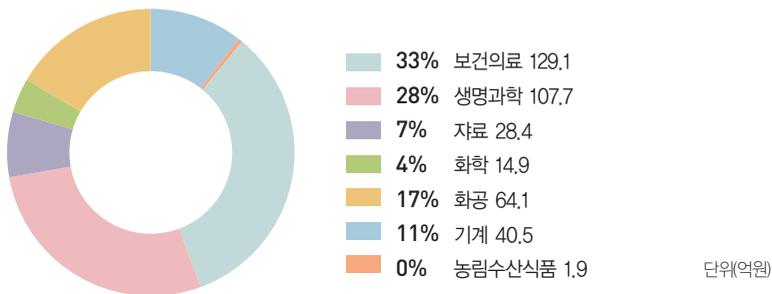


기술수명주기

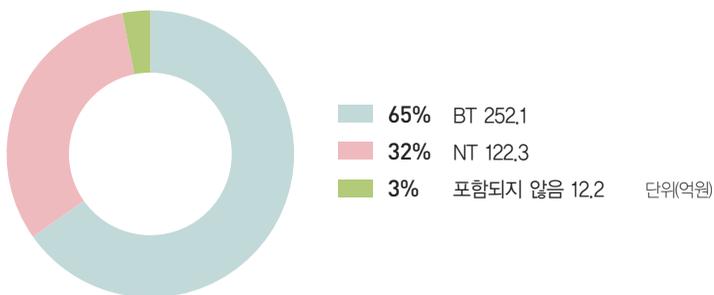


연구분야 국가과학기술표준분류와 미래유망 신기술분류(6T), 국가기술지도분류(NTRM)를 분석한 결과 보건의료/생명과학 중심의 BT, 건강한 생명 사회 지향 연구가 대다수인 것으로 나타남

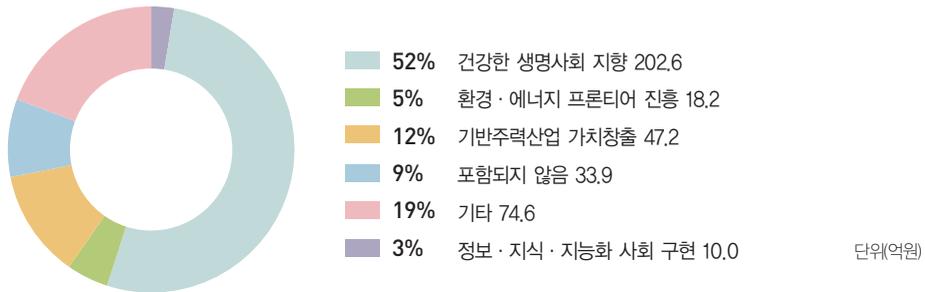
연구분야 [국가과학기술표준분류]



연구분야 [6T]



연구분야 [NTRM]



- 보건의료(64건, 129.1억원)와 생명과학(56건, 107.7억원)을 중심으로 연구가 이루어지고 있음
 - 하지만 바이오 프린팅의 특성상 공정과 재료 등에 대한 연구가 필수적이기 때문에 기타 일반적인 바이오 분야 연구에 비하여 화공(20건, 64.1억원), 화학(13건, 14.9억원), 재료(13건, 28.4억원), 기계(10건, 40.5억원) 분야의 연구 또한 상당 부분의 비중을 차지하는 것으로 나타남
- 바이오 프린팅이 활용을 중심으로 한 BT(137건, 252.1억원)의 연구가 이루어지는 것으로 나타남
 - 나머지는 바이오 프린팅의 재료를 중심으로 한 NT(34건, 122.3억원) 연구와 바이오 프린팅의 초융합적 성격을 고려 6T로 분류할 수 없다 판단한 연구가 9건(12.2억원)으로 나타남
- NTRM분석 결과는 건강한 생명사회 지향이 106건(202.6억원)으로 대다수를 차지하였으나, 바이오 프린팅의 파급효과를 고려하여 기반주력산업 가치창출로 본 연구도 9건(47.2억원)이 존재함
 - 환경/에너지 프론티어 진흥과 정보-지식사회 구현으로 나타난 연구는 입력상의 오류로 인한 것으로 확인됨



HUMAN ON A CHIP
-
3D BIO PRINTING