

융합

Weekly TIP

Technology · Industry · Policy

3D 바이오 프린팅 기술 동향

김보림 | 융합연구정책센터



Industry

Technology

Policy

3D 바이오 프린팅 기술 동향

김보림 | 융합연구정책센터

01

선정배경

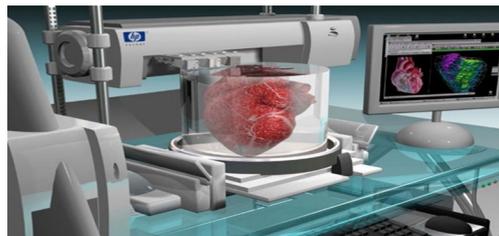
- 3D 프린팅은 4차 산업혁명을 이끌 기술 중 하나로, 2013년 미국 오바마 대통령이 국정연설에서 제조 방식의 혁신을 가져올 기술로 소개하며 주목

- 우리나라도 2014년 국가과학기술심의회에서 2020년 3D 프린팅 글로벌 선도국가 도약을 목표로 「3D 프린팅 산업 발전전략」을 수립함에 따라 상용화가 활성화 되고 있음
- 3D 프린팅 기술은 과거 제품 모형 시제품 제작을 위한 도구로 활용되었으나, 최근 산업 생산성 증대 및 개인 맞춤형 생산도구로 활용

- 가장 적극적으로 3D 프린팅 기술을 도입하고 있는 분야는 의료·바이오 분야로 인공 장기·조직 제작 기술 개발 및 상용화 진행 중
- 고령화 시대에 장기 수급 문제가 대두됨에 따라 의학과 3D 프린팅 기술의 융합을 통한 3D 바이오 프린팅 기술 관심 급부상

- 초고령화 사회, 수명연장 연구 가속화 등으로 3D 바이오 프린팅 기술의 필요성은 더욱 증가될 것으로 전망
- 이에, 3D 바이오 프린팅 방법 및 기술 개발 동향에 대해 살펴보고자 함

▶ 그림 1. 3D 바이오 프린팅 기술 이미지



※ 출처 HP

02

개요

- **(정의)** 3D 프린팅 기술*과 생명공학이 결합된 개념으로, 살아 있는 세포를 원하는 형상 또는 패턴으로 적층 조형**하여 조직이나 장기를 제작하는 3D 프린팅 기술

 - * 3차원(3D)의 입체적 고체 물질을 프린트하는 출력 기술
 - ** 3D 프린팅에서 쓰이는 방식으로 재료를 한 층씩 쌓아 올려서 대상 형태를 만드는 방법

- 기본적인 원리는 3D 프린터와 유사하지만, 생체적합성 고분자, 천연고분자, 바이오 분자, 생체 활성 물질, 세포 등을 프린팅 소재로 이용한다는 점에서 차이가 있음
- **(배경)** 2000년을 전후로 수지 적층조형(FDM) 방식에 생체친화성과 생분해성 고분자를 결합한 인공 지지체 (scaffold)* 제작이 가능하게 됨으로써 3D 프린팅 기술이 바이오·의공학 분야에 활용되기 시작

* 세포 외 물질 중 유기 고분자를 주성분으로 하는 세포 접착 유도 물질인 세포외 기질(ECM)의 성질을 그대로 체외에서 모방한 것
- **(주요특징)** 3D 바이오 프린팅 기술은 생체모방, 소형조직, 자율성 자가조립, 세가지 주요 특징을 지님

 - **(생체모방)** 생물체의 특성을 산업 전반에 적용하는 것으로, 3D 바이오 프린팅 기술을 통해 인공장기나 세포 등 복제 가능
 - **(소형조직)** 몸 속의 작은 조직들이 모여 큰 단위인 장기가 되는 조직의 발생 특성을 3D 프린팅에 적용
 - **(자율성 자가조립)** 발달 단계에 있는 조직의 초기 세포를 구성하는 물질은 스스로 이상적인 구조를 가진 조직을 만들 수 있음

03

3D 바이오
프린팅 소재

- 3D 바이오 프린팅 기술을 적용하기 위해서는 소재의 선택이 중요하며, 가공성, 생체적합성, 기능성, 생분해성 등을 고려해야 함

표1. 3D 바이오 프린팅 소재의 주요 특성

구분	주요내용
인쇄가능성	<ul style="list-style-type: none"> • 재료의 농도를 고려하지 않으면 프린팅 과정 중 노즐이 막히거나, 낮음. 점성으로 프린팅 후 구조 유지 어려움 • 점도에 따라 제품의 세포부착성 및 세포에 미치는 영향이 다르므로 바이오 프린팅 기술에 따라 알맞은 재료 선택 중요
생체적합성	<ul style="list-style-type: none"> • 사람과 적합하지 않은 조직은 자가면역반응에 의해 기능이 상실됨 • 세포의 활성이나 기능, 신호전달에 도움을 주기 위해서는 생체적합성을 갖는 재료 선택 중요
생분해성 및 부산물	<ul style="list-style-type: none"> • 세포가 성장할 공간을 확보하기 위해서는 만들어진 지지체나 조직의 분해속도를 알고 조절할 수 있어야 함 • 생체적합성을 가진 지지체가 분해되면서 나오는 부산물이 분해 후 체내에서 빠르게 흡수되기 위해서 독성 유무 판단 중요
기계적 물성	<ul style="list-style-type: none"> • 재료의 종류에 따라 물리적 특성이 다르며 신체의 부위나 역할에 따라 물리적 특성이 다르기 때문에 각 기능에 맞게 재료를 선택하여 구조체 제작 ※ 혈관은 압력을 버틸 수 있고 모양의 변형이 쉬운 탄성력을 가진 재료로, 뼈는 하중을 견딜 수 있는 단단한 소재로 제작

3D 바이오 프린팅에 사용되는 재료는 크게 자연유래 고분자와 합성고분자로 구분

표2. 3D 바이오 프린팅 소재 비교

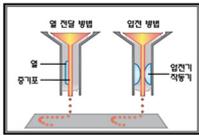
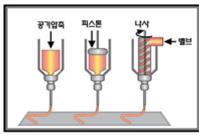
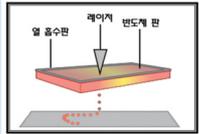
구분	자연유래 고분자	합성 고분자
대표 물질	<ul style="list-style-type: none"> • 젤라틴, 키토산, 콜라겐, 히알루론산, 알지네이트, 아가, 젤란검, 피브린, 케라틴, 셀룰로오스 등 	<ul style="list-style-type: none"> • PLA (Poly lactic acid), PEG (Poly ethylene glycol), PVA (Poly vinyl alcohol), PLLA (Poly L lactic acid), PLGA (Poly lactic-co-glycolic acid), PCL (Poly-caprolactone)
장점	<ul style="list-style-type: none"> • 가공 및 조형이 쉬움 • 생체적합성이 높으며, 인체 내에서 생리활성을 갖고 세포 부착성이 좋음 • 면역반응이 일어나지 않아 생체모방 ECM 제작 용이 	<ul style="list-style-type: none"> • 생분해성 고분자로 신체 내에서 분해되며 분해산물에 독성 없음 • 기계적 물성이 좋아 원하는 구조나 형태를 위한 물성 강도 확보 용이 • 인체 내에서 분해 속도 조절 용이
단점	<ul style="list-style-type: none"> • 열에 의한 변성이 쉽게 일어남 • 기계적 물성이 낮아 물리적 힘에 의해 구조나 형태가 쉽게 변형 • 체내에서 빠르게 분해되기 때문에 분해속도 조절 어려움 	<ul style="list-style-type: none"> • 천연고분자에 비해 가공이 어렵고 생리활성이 떨어짐 • 형태를 만들기 위해 열을 가하거나 유기용매로 녹인 후 형태를 만들어야 함

04

3D 바이오 프린팅 방법

3D 바이오 프린팅의 출력방법은 크게 잉크젯 방식, 용융 압출 방식, 레이저 보조 방식이 있음

표 3. 3D 바이오 프린팅 출력방법

출력방법	특징
 <p>잉크젯 방식</p>	<ul style="list-style-type: none"> 일반적으로 가장 많이 사용되는 방식으로, 저점도 액상을 미세 자극을 통해 미세한 액적으로 토출 장점: 프린트 준비시간이 짧고 출력속도가 높고 비용은 적게 듭 단점: 일정하지 않는 세포 포장과 온도에 의한 생체재료 변성, 일정하지 않은 잉크 방울 크기 등
 <p>미세압출 방식</p>	<ul style="list-style-type: none"> 상업적으로 3D 프린터에서 가장 많이 사용되는 방식으로, 일정 점도 이상의 페이스트를 다양한 방식으로 밀어내어 노즐부로 토출 장점: 잉크가 작은 액체방울을 생성하기 보다는 목걸이와 같이 연결된 액체방울을 생성하며, 이를 이용한 고밀도 세포 쌓기가 가능하여 복잡한 구조 형성에 용이 단점: 높은 점성으로 인하여 잉크젯 방식에 비해 낮은 세포 부착성을 갖고, 세포 생존율 낮음
 <p>레이저 보조 방식</p>	<ul style="list-style-type: none"> 레이저를 이용하여 생체물질을 출력하는 방법으로, 일반적으로 사용하는 방법은 아니지만 잉크를 출력하는 노즐 대신 레이저를 사용 장점: 레이저를 사용하기 때문에 세포나 생체물질이 출력 도중 막히는 문제가 없음 단점: 원하는 모양을 얻기 위해 가교를 빠르게 진행시켜야하며 여러 종류의 재료를 사용할 때마다 다른 레이저를 사용해야하므로 비용이 많이 들고 제작 시간이 길

※ 출처 LD 디스플레이 블로그, <http://blog.naver.com/youngdisplay/220858916975>

05

3D 바이오 프린팅 프로세스

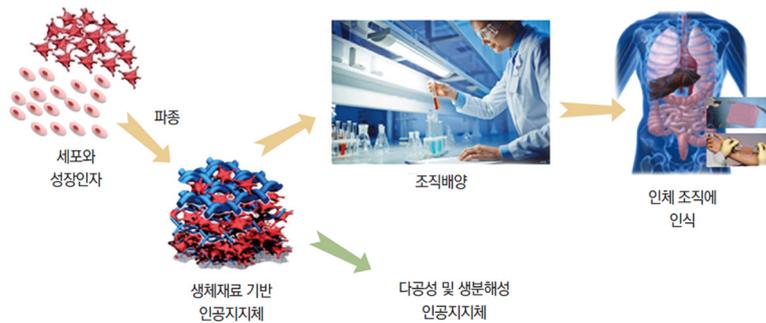
인공지지체 기반 3D 바이오 프린팅 기술

- 인공지지체는 세포의 재생능력만으로 재생이 어려운 조직 및 장기의 재건을 돕기 위해 사용되는 임시 거푸집 기능을 함

※ 인공 지지체는 생체적합성 재료여야 하며, 세포가 증식하여 조직을 형성하는 기간 동안 충분한 기계적 강도를 유지해야 함

- 기도 부목, 골 조직 인공지지체, 안면 윤곽 재건, 귀 연골 조직 재건 등에 이용

그림2. 인공지지체를 이용한 조직공학 개념도



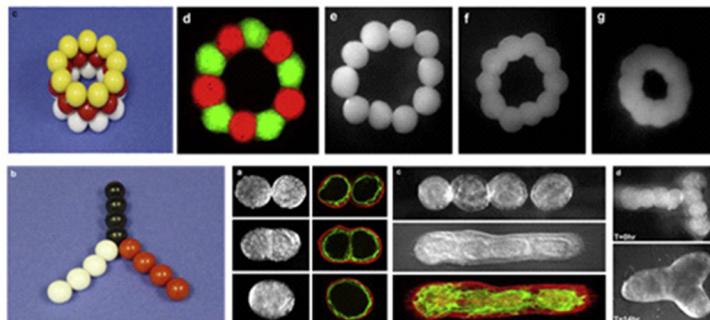
※ 출처 융합연구리뷰, 3(4):4-33, 2017

3D 세포 프린팅 기술

- 세포와 단백질, 세포외 기질 등을 직접 프린팅하는 방식으로 조금 더 적극적인 조직 및 장기 재생 방법

- 살아있는 세포 및 단백질을 원하는 양만큼, 원하는 위치에 3차원으로 위치시킬 수 있음

그림3. 세포 프린팅 개념도



※ 출처 융합연구리뷰, 3(4):4-33, 2017

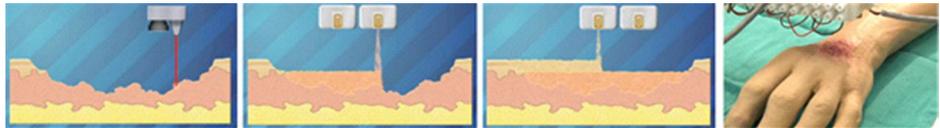
06

3D 바이오
프린팅 기술
개발 동향

인공 피부

- 2013년 유럽연합이 화장품 원료에 대한 동물실험을 전면 금지하고, 우리나라 식약처는 2016년 12월 동물실험을 실시한 화장품 또는 화장품 원료에 대한 화장품법 발효
- 이에, 동물실험을 대체하기 위한 인공피부가 관심을 받고 있으나, 아직까지 생산 및 판매하는 업체는 많지 않음
 - ※ OECD의 인공 피부 모델을 이용한 시험 방법 지침에 등재되어 있는 인공 피부 모델은 Loreal SkinEthic(프랑스)사의 EpiSkinTM, SkinEthicTM, MatTek(미국)사의 EpiDermTM SIT, J-TEC(일본)사의 LabCyte EPI-MODEL24 SIT 등 4가지
- 또한, 피부의 결손 및 손상 부위 재건을 위한 치료목적 연구도 진행 중으로, 미국 Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (WFIRM)의 Anthony Atala(Director)는 3D 프린팅 기술을 이용하여 피부 세포를 특정 환자에게 프린팅하고 치유하는 기술을 개발 중

▼ 그림4. 화상환자 피부세포 프린팅 기술 요약도



※ 출처 WFIRM

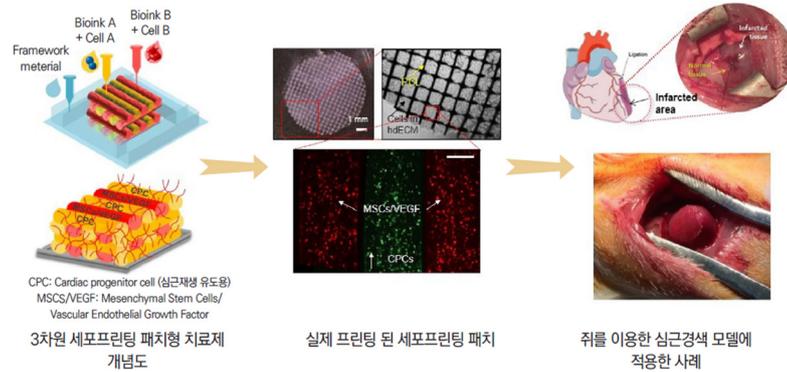
인공 간

- 간은 물질 해독에 관여하는 조직으로 신약 개발 시 독성을 평가하는데 가장 중요한 장기임
- UCSD (University of California, San Diego)의 Shaochen Chen 교수 연구팀은 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 간소엽 구조를 모사한 모델을 제작
- Organovo 사는 간, 피부, 신장과 같은 신체 조직을 3D 프린터인 NovoGenMMX를 통해 인공적으로 생산해내는 기술을 개발 중으로, 최근 작은 스케일의 간 조직을 인공적으로 만들어 신약의 독성 테스트에 사용하기 위한 간조직을 ExVive™라는 상품으로 최초 상용화
 - ※ 간 조직 상용화뿐 아니라 제작된 간 조직을 사용하여 In Vitro 시험을 대행해주는 서비스 시행

인공 심근

- 2017년 서울성모병원 박훈준 교수와 포스텍 조동우 교수 연구팀은 허혈성 심장질환 환자의 심기능 회복을 위한 혈관화된 심근패치를 세계 최초로 개발

그림5. 패치형 심근경색 출기세포 치료제 개발 모식도



※ 출처 융합연구리뷰, 3(4):4-33, 2017

- 오사카 대학을 포함한 4개 대학교와 일본 제약사 교와 하코 바이오는 공동으로 혈관이 구축된 심근 제조에 관한 연구 진행

인공 근육

- 2011년 미국 UIUC(University of Illinois at Urbana-Champaign)의 Bashir 교수팀은 패턴구조 변화에 의한 근육 아세포(skeletal myoblasts)의 분화 및 성숙에 관한 연구를 통해 인공근육 조직 제작이 가능함을 입증
- 2016년 포스텍 기계공학과 조동우 교수 연구팀은 세포 프린팅 기술 및 근육 유래 바이오잉크를 사용하여 실제 인간의 골격근과 거의 유사한 인공 근육을 제작하는데 성공

인공 뼈

- 2015년 조동우 포스텍 교수·이상화 성바오로병원 교수·심진형 한국산업기술대 교수팀은 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 혈관 조직이 분포된 뼈 조직을 제작하는데 성공
- 2016년 WFIRM 연구팀은 실제 사람의 조직과 유사한 크기의 조직을 3D 바이오 프린팅으로 제작하기 위하여 합성폴리머와 세포를 탑재한 하이드로젤을 동시에 프린팅하는 방법을 사용하여 사람의 하악골과 두개골 프린트 성공
- 같은 해, 호주 Griffith 대학의 Ivanovski 교수팀은 골형성 촉진을 위해 고분자 인공지지체, 골수유래 줄기 세포 및 골형성 단백질(BMP-7)을 담지한 바이오잉크를 프린팅하여 골 재생용 인공지지체에 관한 연구를 진행

● **인공 혈관**

- 실제 인간의 조직/장기 크기의 유사체를 프린팅하고 유지시키기 위해서는, 프린팅된 조직/장기의 안쪽까지 산소와 영양분을 공급해야 하기 때문에 이러한 역할을 하는 인공 혈관을 만드는 것이 조직 공학에서도 주요 과제
- 2012년 펜실베이니아 대학 연구팀은 혈관 네트워크가 패턴닝되고 혈액 혹은 배양액(media)이 순환 가능한 3차원 조직 구조체를 개발
- Ali Khademhosseini 그룹은 2014년 인공 조직에 혈관신생이 가능한 마이크로 채널을 하이드로젤로 프린팅하는데 성공

07

시사점 및 기대효과

- 3D 바이오 프린팅 기술은 전 세계적으로 연구 단계를 넘어 기술 상용화로 나아가고 있음
 - 시장 선점을 위해 3D 바이오 프린팅 기술과 바이오 메디컬 분야의 융합을 위한 원천 기술 확보 중요
- 3D 바이오 프린팅 기술은 공학 및 생물학, 의학 등 다양한 분야의 긴밀한 융합이 필수적인 분야로 산학연 협업을 통해 기술 고도화 가능
 - 지속적인 기술 개량, 소재 개발, 무해성 검증 등 지속적인 개발을 통해 실제 조직 장기와 유사한 인공 장기 개발 및 기술 향상 기대
- 3D 바이오 프린팅 기술을 이용함으로써 현재 신체 장기 수요 불균형 문제를 해결 할 수 있을 것으로 기대
 - 환자 맞춤형 인공장기를 제공함으로써 면역거부 반응에 따른 부작용의 대안이 될 수 있을 것으로 전망



참고자료



1. 김성호 외, 3D 바이오 프린팅 기술 현황과 응용, Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Journal, 30(6): 268-274, 2015
2. 김완두 외, 인공조직 제작을 위한 3D 바이오 프린팅 기술, 기계저널, 55(11):30-33, 2015
3. 진송완 외, 3D 바이오 프린팅 기술을 이용한 인공장기·조직 제작 기술, 융합연구정책센터, 융합연구리뷰, 3(4):4-33, 2017
4. 한정우, 최은창, 3D 바이오프린팅 기술개발 동향분석, ETRI 전자통신동향분석, 30(5):99-108, 2015.10
5. LD 디스플레이 블로그, <http://blog.naver.com/youngdisplay/220858916975>

