

## 재생의학과 조직공학

### Regenerative Medicine and Tissue Engineering

서 활\*

#### 서 론

재생의학(regenerative medicine)은 인체의 생물학적 기능 손상을 회복시키기 위한 여러 접근방법 가운데 비교적 최근에 정리된 개념으로서 환자의 세포단위를 치료하는 세포치료(cell therapy), 더 나아가 세포와 세포외기질을 복합화(hybridization)하여 인체조직을 제조하는 조직공학(tissue engineering)적 기술로 제조된 인공조직(artificial tissue)을 체내에 이식(implant)하여 조직의 기능을 재생시키는 것을 대상으로 한다. 이들은 모두 체외에서 처리(treatment)한 세포를 이용한다는 점에서 세포기반치료(cell-based therapy)라고 볼 수 있으며, 세포의 임상적 체내 전달(clinical cell delivery) 형태는 다르지만 일반적으로는 기존의 이식(transplantation) 개념을 적용한다.

#### 조직재생을 위한 세포준비

재생의학에서 이용하는 세포는 사용 목적에 따라 다르다. 순수한 유전적 결함을 치료하기 위한 방법은 제외하고, 조직의 재생을 위해 이용하는 세포의 준비과정은 다음과 같다(Fig. 1).

##### 1. 세포의 선택

이용할 세포 선택의 기준은 대체할 조직과 같은 부위의 연골세포(chondrocyte), 골세포(osteocyte), 평활근세포(smooth muscle cell)와 이들의 전구세포인 연골아세포(chondroblast), 골아세포(osteoblast), 섬유아세포(fibroblast) 등과 같이 성인세포(adult cell)와 전구세포(progeni-

tor cell)가 우선이다.

그러나 손상부위가 광범위하여 충분한 양의 조직세포를 얻기가 어렵거나 노년의 경우와 같이 세포증식력(cell proliferation)이나 세포의 생물학적기능이 불충분한 경우, 이에 대한 대체세포로서 최근에 가장 널리 고려되고 있는 것이 자가 골수유래 줄기세포(autologous bone marrow derived stem cell)이다. 특히 그 가운데 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)는 1990년대 중반까지 미분화간엽세포(undifferentiated mesenchymal cell)라고 하여 골아세포와 연골아세포 두종류의 세포로 분화한다는 것이 정설이었으나, 1990년대 후반에 자기복제(self replication)기능과 다른 조직세포로 분화기능(differentiation)을 동시에 가진 줄기(stem)세포임이 밝혀짐에 따라 매우 주목을 받고 있다. 분화환경(niche)에 따라 골, 연골, 평활근, 심근, 심지어 신경세포까지 분화한다는 점은 앞으로 임상에 많은 기여를 할 것으로 본다(Fig. 2).

##### 2. 세포 유전자의 합목적 수정(Purpose-oriented gene correction)

손상된 조직세포를 대신할 건강한 자가세포를 이용할 수 없다면 타가세포(allogeneic cell)를 이용할 수밖에 없다. 물론 공여자(donor)의 절대적인 부족때문에 양산(mass production)을 위해 돼지와 같은 이종세포(xenogeneic cell)의 응용에 관한 연구도 상당히 진행되고 있으나 현실적 제한을 고려한다면 아직 실용화를 논할 수준은 아니다.

세포의 유전자를 변형시키는 방법으로는 이미 성립되어 있는 유전공학 기술을 이용한다. 즉 프라스미드(plasmid) 또는 바이러스인 파지(phage)를 이용한 DNA 전달감염(transfection)을 통해 필요한 기능을 부여한다. 당뇨병환자의 경우 손상

\* 연세대학교 의과대학 의학공학교실

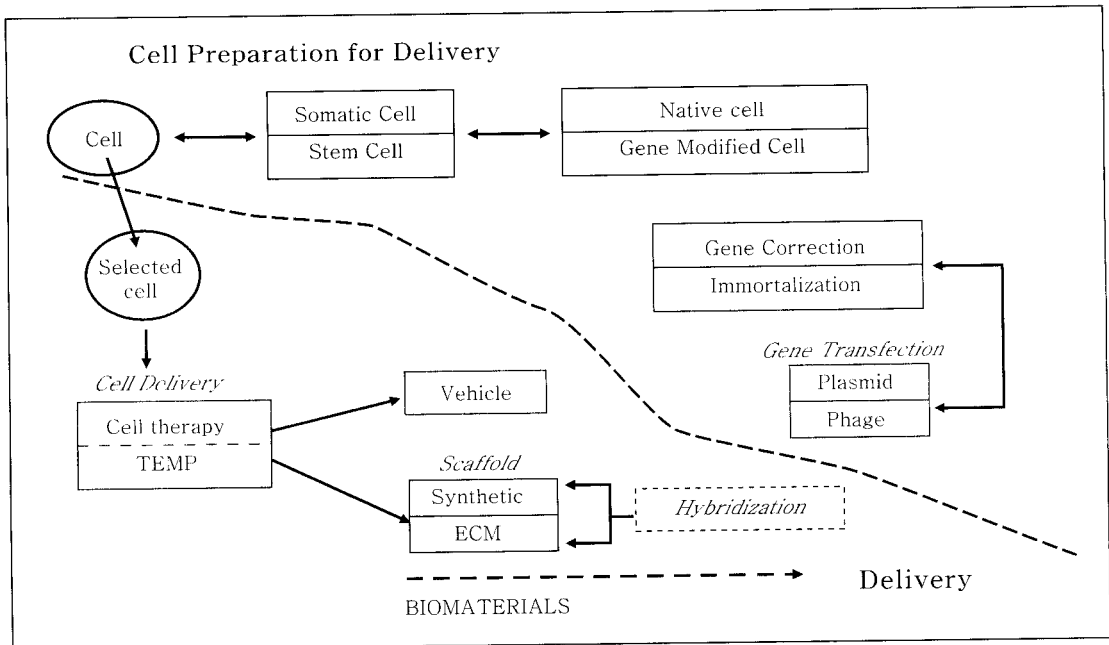


Fig. 1. 치료용 세포의 제조 및 체내 전달 전 과정

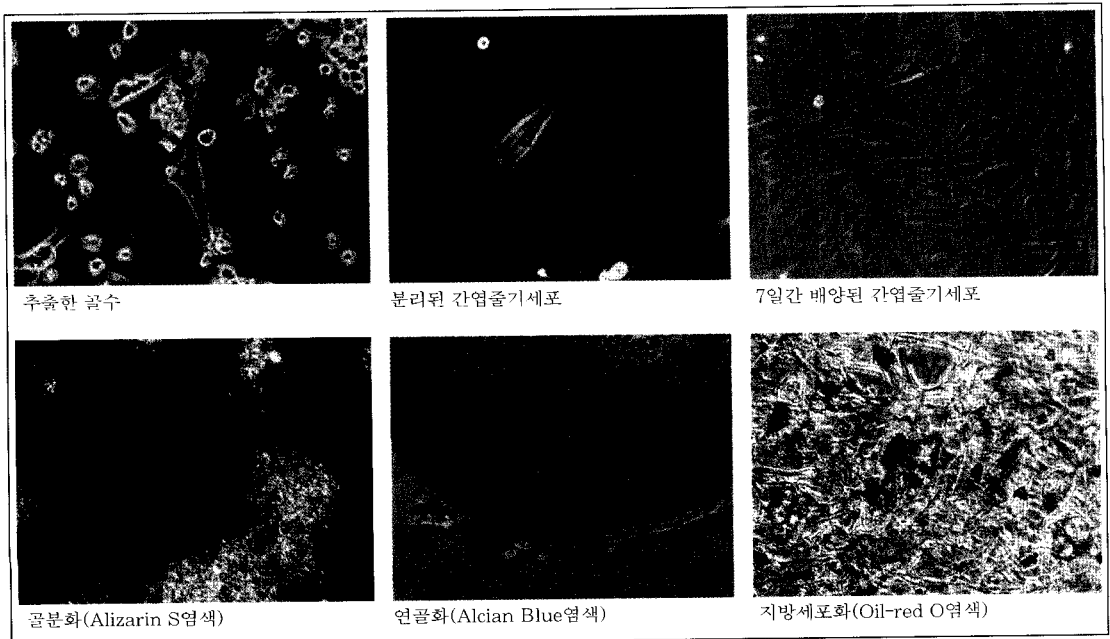


Fig. 2. 골수간엽줄기세포로부터 분화된 각종 조직세포의 예

된 췌장 섬세포(pancreatic islet cell)의 대체수단으로 환자의 섬유아세포(fibroblast)에 아데노유

사전달체(aden-associated vector)를 이용하여 인슐린 유전자를 전달한 다음, 배양을 통해 증식시

Table 1. 세포 복합화 생체재료의 예

Cell Hybridizing Materials		
Synthetic	ceramics	alumina, hydroxiapatite, TCP, etc.
Biomedical Materials	synthetic polymers	PE, PU, PMMA, PL/GA, etc.
	natural polymers	silk, chitosan, cellulose, etc.
Extracellular Matrix	structural protein	collagen, elastin, etc.
	proteoglycans	chondroitin sulphate, hyaluronic acid, etc.
	adhesive glycoproteins	fibronectin, vitronectin, laminin, etc.
	cytokines	FGF, PDGF, BMPs, NGF, etc.

켜 환자의 체내에 주입하는 것이 대표적인 예이다. 한편 타가세포를 사용할 경우, 거부반응으로부터 회피하기 위한 조직친화성(histocompatibility)의 일치를 위해 공여세포의 인체백혈구항원(human leukocyte antigen: HLA) type을 환자의 것과 동일하게 변형시켜야하고, 공여세포가 환자에게 필요한 생물학적 기능을 할 수 있는 완전한 유전자를 갖도록 해야 하며, 공여세포의 수명이 유지되도록 불멸화(immortalization)하는 것 등을 포함한다.

### 인공조직

한편 광범위한 조직 손상부위는 배양한 세포만 투여하는 것으로 조직재생이 불가능할 수 있다. 일반적인 외과개념은 정상적인 생리적 기능을 상실한 손상부위를 절제한 다음 수복(restoration)하는 데 집중되어 왔으며, 조직의 손상이 너무 커서 자연적인 상처 치유과정만으로 본래의 조직만큼 양적(volumetric)으로 자연 치유되지 않을 경우에는 인공관절, 인공혈관과 같은 기계적 생리운동 기능(biomechanical function)이나 인공안구, 인공유방 삽입물 같은 해부학적 형태(anatomical morphology)의 수복을 위해 금속이나 세라믹 또는 합성고분자 소재를 이용하여 공업적으로 제작된 특수 기구로 조직을 치환(replacement)하고 있다. 그러나 조직세포로부터 생성되고 분비하는 각종 생화학적(biochemical) 물질에 의해 좌우되는 1차적 생명기능을 담당하는 정상적인 세포가 결여되어있으므로, 그 동안 발달된 인체삽입 가능한 소재로 인공적 세포외기질(extracellular matrix) 역할을 하는 지지체(scaffold)를 만들고, 세포를 이들과 함께 배양하여 복합화(hybridization)함으로써 인공 조직을 제작하는 기술, 즉 조직공학(tissue engineering)이 제안되고 있으며,

이들 조직공학제품(tissue engineered medical products: TEMP)은 인공조직으로서 일반적인 이식용 조직에 유사한 취급을 받게 된다.

### 1. 조직공학용 인공구조체

천연 조직이 세포와 구조단백질(structural protein)이 결합하여 조직형태를 유지한다는 점을 모방하여 금속, 세라믹, 합성고분자와 같은 의용생체재료(biomedical materials 혹은 biomaterials)로 지지체(scaffold)를 제작하여 이를 대신하고, 이들 지지체상에서 세포배양(cell culture)해서 인공조직을 제작하는 것이 조직공학의 기본개념이다. 그러나 이들 재료는 인체내에 존재하는 물질이 아니기 때문에 단순히 조직의 구조단백질의 역할만을 대신하며, 생리활성물질을 전혀 포함하지 않고 있기 때문에 완벽한 생체적합성(biocompatibility)을 제공하지 못하는 등 근본적으로 완전하게 자가조직을 회복시킬 수 없는 문제를 가지고 있다.

따라서 본래 조직을 구성하는 세포외기질 성분인 교원질(collagen)이나 탄성소(elastin)와 같은 구조 단백질을 이용하여 구조체(structural component)를 구성한 다음, 히알린산(hyaluronic acid)이나 6황화콘드로이틴(6-chondroitin sulfate)과 같은 글루코즈아미노글라이칸(glucoseaminoglycan), 섬유결합소(fibronectin)나 라미닌(laminin)과 같이 세포와 세포외기질을 접착시키는 당단백(glycoprotein), 그리고 세포의 성장과 증식 및 사멸(apoptosis)에 필요한 신호를 직접 세포에 전달하는 세포조절인자(cytokine) 등을 각각의 조직 형태에 맞게 조합하여 재구성해서 필요한 세포와 함께 복합화하여 배양하므로써, 자가조직과 같이 생명력을 가진 인공 조직을 만들어 이식함으로써, 손상된 조직을 인공적으로 완전히 자가 재생시키는 방법을 고려해야 한다(Table 1).

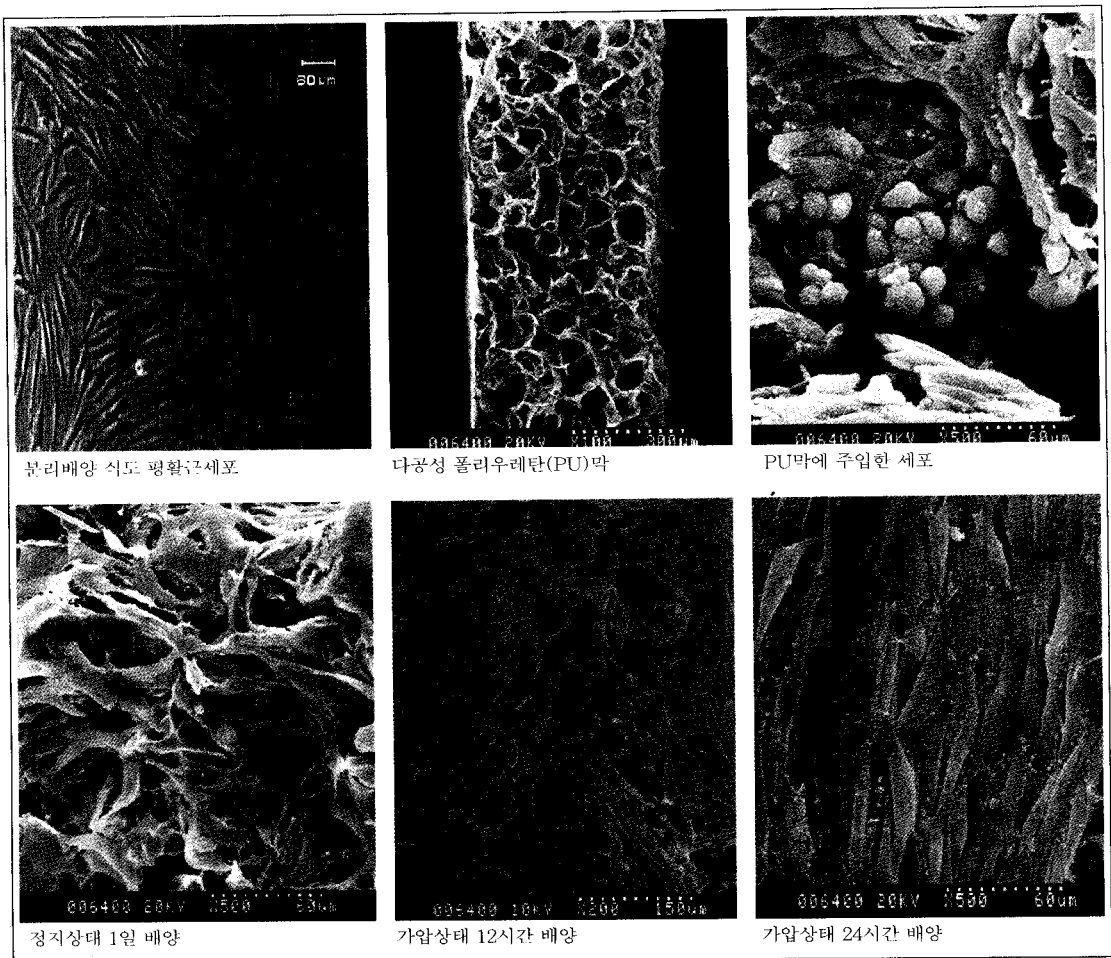


Fig. 3. 세포복합화 폴리우레탄 막의 세포배열 조절 예

### 2. 세포-구조체 복합배양

일반적인 세포배양이 단층(monolayer) 배양인 것에 비해 인공조직을 위한 배양은 대량의 3차원 배양(3-dimensional culture)이 되어야 할 필요가 있으며, 세포의 빠른 분화와 증식(differentiation and proliferation)을 위해 싸이토카인(cytokine) 가운데 각종 성장인자(growth factor)를 배지(media)에 첨가하는 것이 일반화되었다. 이는 매우 유효한 방법이지만 체내에 전달되면 정상적인 세포뿐만 아니라 암세포의 성장을 더욱 활성화하는 위험성이 있으므로 체외(in vitro)에서 세포배양할 때에만 국한하여 사용하는 것이 안전하다.

한편 3차원 배양을 위해서는 원하는 형태로 미

리 제조한 구조체에 선택한 세포를 주입한 다음 생반응기(bioreactor)내에서 배양하는 것이 효율적이다. 생반응기는 유체역학적(fluid mechanical)으로 세포를 지지체내에 균일하게 분산시키고, 안정적인 상태에서 배지압력을 지지체에 제공할 수 있으므로 천연조직의 세포의 배열(cell alignment) 형태까지 모방이 가능하다(Fig. 3).

### 인공조직의 예

조직공학적으로 제조된 인공조직 가운데 가장 널리 알려진 것은 인공피부이다. 1980년대 초에 피부의 구조단백질인 1형 교원질(type I collagen)로 막을 만든 다음 진피세포와 각질세포를

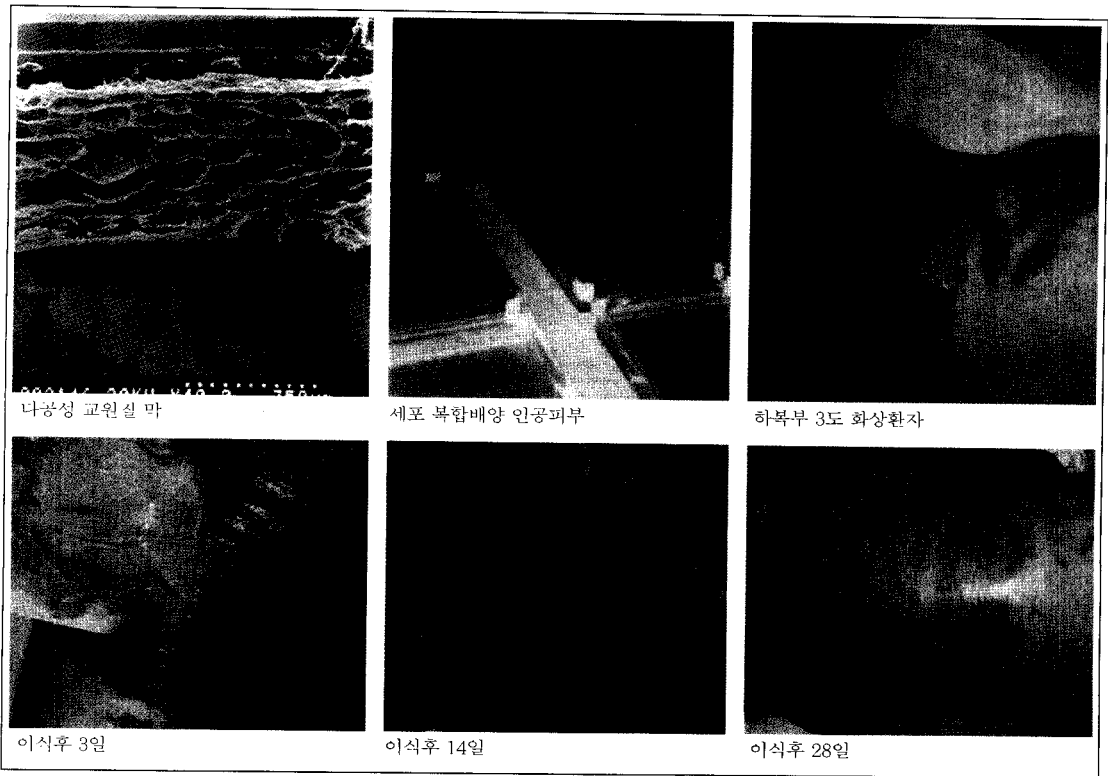


Fig. 4. 진피섬유아세포와 각질아세포가 복합배양된 다공성 교원질 막의 임상 예

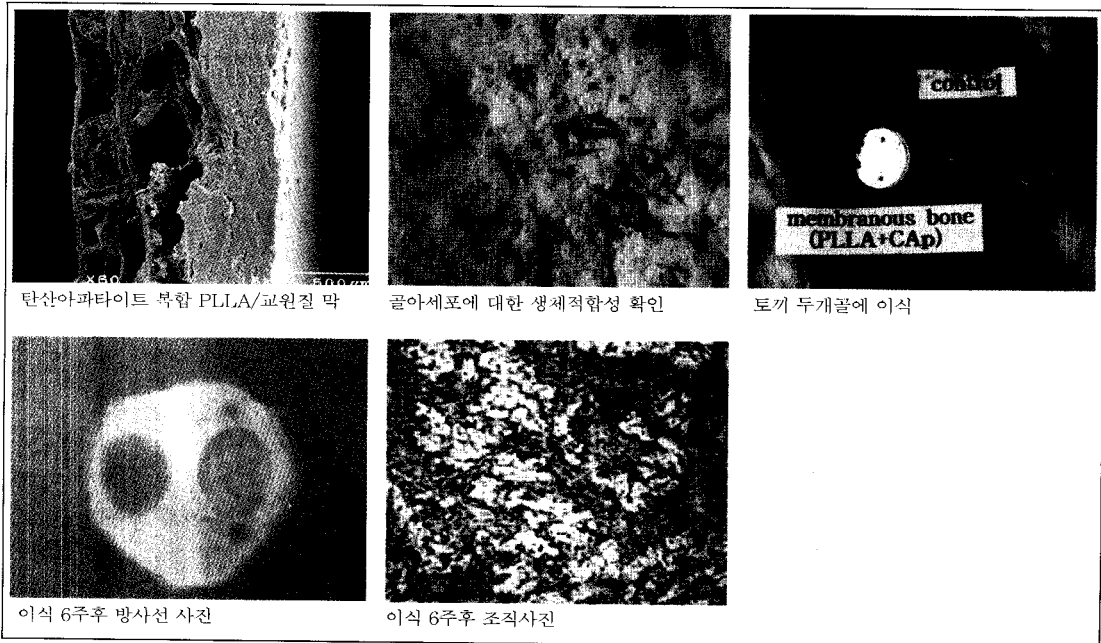


Fig. 5. PLLA와 교원질로 이루어진 다공성 막에 탄산아파타이트를 복합화하여 이식후 막성골(membranous bone)의 재생을 유도한 예

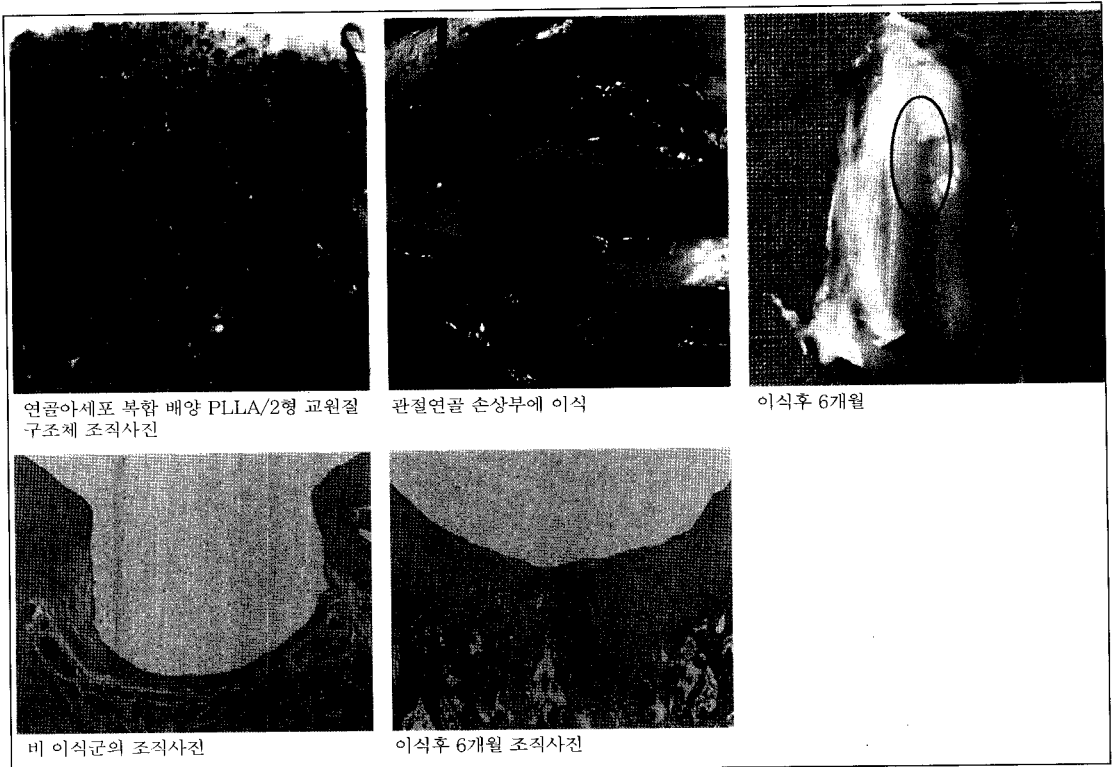


Fig. 6. 2형교원질과 PLLA 복합 구조체에서 배양한 연골아세포의 슬관절(knee joint)연골 손상부 이식의 예

각각 충분히 배양하여 제조하였으며, 다양한 형태의 인공피부가 이미 임상에서 사용되고 있다 (Fig. 4).

경조직의 경우 금속이나 세라믹과 같이 고전적인 생체재료가 골격계의 역학적 수복(mechanical restoration)을 중심으로 발전하여 왔으나, 조직공학적으로 제조된 인공 골격계 조직은 아직 완벽한 것이 없다. 특히 장관골(endochondral bone)의 경우는 인체의 하중을 지지해야 하는 구조 역학적 역할과 함께 골수의 혈액생성을 포함한 생화학적 역할을 동시에 구현해야 하고, 그 구성 또한 유기물 뿐만 아니라 무기물을 함께 포함한 구조체에 세포를 복합화해야 하므로, 인공골 자체보다는 골형성을 유도하는 물질에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다(Fig. 5).

이에 비해 연골의 재생은 비교적 실용화가 빨리 진행되고 있다. 이는 연골의 특성상 혈관이 거의

분포하고 있지 않기 때문에 타가세포를 사용하는 것이 용이할 뿐만 아니라 2형 교원질과 히아론산(hyaluronic acid)으로 천연 연골의 세포외기질을 모방한 액상(liquid phase) 연골아세포 배양액은 주사(injection)가 가능하기 때문이기도 하다 (Fig. 6).

## 결 론

재생의학은 자가조직의 자가세포 및 세포외기질에 의한 생물학적 기능의 재생을 목표로 삼고 있다. 따라서 아직 세포이식이나 PL/GA로 대표되는 생분해성(biodegradable) 고분자 화합물과 세포의 복합체를 단순히 이식하는 것으로부터 생화학적 기능을 완벽하게 보장하는 천연 세포외기질로 이루어진 구조체의 활용이 구체화되어야 할 필요가 있다.

## REFERENCES

1. 서활 (1999) : 인공장기를 위한 조직공학. 연세대학교출판부, 서울
2. 서활 (1997) : 천연조직을 이용한 생체재료. *대한의사협회지*, **40(4)** : 451 - 458.
3. Hwal SUH (1998) : Fundamental concepts for the tissue engineering. *Biomaterials Research*, **2(1)** : 1-7
4. Hwal SUH (1998) : Recent advances in Biomaterials. *Yonsei Medical Journal*, **39(2)** : 87-96
5. 서활 (1999) : 조직공학과 인공골/피부 재생. *고분자과학과 기술*, **10(6)** : 710-721
6. Hwal SUH (2000) : Tissue restoration, tissue engineering and regenerative medicine. *Yonsei Medical Journal*, **41(6)** : 681-684