

조직공학을 이용한 인공장기 개발의 현황과 전망

강길선 · 조인호 · 이진호 · 이일우 · 이종문 · 이해방

1. 서 론

조직공학은 생명 과학과 공학의 기본 개념과 기술을 통합 응용하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관 관계를 이해하고 나아가서 생체 조직의 대용품을 만들어 이식하므로서 우리 몸의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 하는 응용 학문이다. 조직공학은 개념이 정립된지 약 10년밖에 되지

않은 신학문이지만 그 잠재력이 무한하여 미래의 생명 과학 및 의학 분야를 선도해 나아갈 중요한 신기술의 하나로 주목받고 있으며 선진국에서는 초창기부터 학계뿐 아니라 정부와 기업이 적극 참여하여 기술 개발을 주도하였음을 알 수 있다. 조직공학의 특징은 눈부시게 발전하는 첨단 과학 기술을 바탕으로 하고 있기 때문에 발전 속도가 빠르다는 점과 여러 분야의 지식과 기술을 함께 이용하기 때문에 다

강길선	조인호	이진호
1977~ 인하대학교 고분자공학과(학사)	1978~ 서울대학교 약학과(학사)	1975~ 한양대학교 화학공학과(학사)
1981	1982	1979
1981~ 인하대학교 고분자공학과(석사)	1982~ 서울대학교 약학대학(석사)	1979~ 서울대학교 화학공학과(석사)
1985	1984	1981
1987~ 한국화학연구소 생체의료고분자팀,	1984~ 뉴욕주립대 의과대학 생물리학	1982~ KIST 고분자 재료연구실, 연구원
1998 선임연구원	1989 (박사)	1984
1991~ 아이오와 주립대학교 생체의료공학과	1989~ 하바드의대 생리학과, Post-Doc.	1984~ 유타대학교 재료공학과(박사)
1995 (박사)	1992	1988
1998~ 전북대학교 고분자공학과, 전임강사	1992~ 하바드의대 소아병원 신장학과,	1988~ 한국화학연구소 생체의료고분자연
현재	1997 책임연구원, 전임강사	1993
	1997~ 국립보건원 특수질환부 심장질환과,	1993~ 한남대학교 고분자공학과, 부교수
	현재	현재
	과장	
이일우	이종문	이해방
1975~ 카톨릭대학교 의과대학(학사)	1972 전북대학교 섬유공학과(학사)	1964 동국대학교 화학과(학사)
1981	1976 전북대학교 대학원(석사)	1966 동국대학교 화학과(석사)
1984~ 카톨릭의대 대학원(석사)	1985 경희대학교 대학원(박사)	1974 유타대학교 재료공학과(박사)
1986	1972~ 전북대학교 섬유공학과, 교수	1974~ Univ. of North Carolina 치과대
1987~ 카톨릭의대 대학원 신경외과(박사)	1992	1976 학 선임연구원
1990	1979 NCSU 연구교수	1975~ Milton Roy사, Lord사, Kendall
1986~ 카톨릭의대 신경외과 전문의	1983 U Mass 연구교수	사, 책임연구원
현재	1989 한국화학연구소 위축책임연구원	1984 한국화학연구소 생체의료고분자실,
1996~ 하바드의대 소아병원 교환교수	1993~ 전북대학교 고분자공학과, 교수	현재
1998	현재	책임연구원

Recent Development Trends and Future of Artificial Organ by Tissue Engineering

전북대학교 고분자공학과(Gilson Khang and John M. Rhee, Dept. of Polymer Sci. & Tech., Chonbuk Nat'l Univ.)

국립보건원 특수 질환부(Inho Jo, Div. of Cardiovascular Research, Korea National Institute of Health)

한남대학교 고분자공학과(Jin Ho Lee, Dept. of Polymer Sci. & Eng'g., Hannam Univ.)

카톨릭의대 대전성모병원 신경외과(Ilwoo Lee, Dept. of Neurosurgery, Catholic University Medical College)

한국화학연구소 생체의료고분자팀(Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., KRICT)

른 학문보다 관련 분야에 대하여 더욱 더 폭 넓은 이해를 필요로 하게 된다는 점이다. 그러므로 서로 다른 분야의 지식을 가진 과학자들의 협동이 절실하게 요구되며 끊임없는 정보 교류 또한 필수적이라고 할 수 있겠다.¹⁻¹⁹

본고에서는 조직공학의 출현이 왜 필연적인가?, 이들의 배경, 인공장기의 역사, 조직공학을 이용한 장기 및 질환별로 연구되고 있는 최근 연구동향 및 앞으로 나아가야 될 전망에 대하여 개략적으로 살펴 보고자 한다.

2. 인체장기 수급의 현황과 인공장기 개발의 역사

섬세하고 정교하며 높은 수준에 이른 의료공학 기술이 급속한 성장을 보이고 있음에도 불구하고 인체 장기나 조직이 손상이 되는 질병은, 치료에 막대한 경비가 소요되며, 비교적 높은 빈도수로, 그리고 심각한 문제로 사회전반적으로 걸쳐 대두되고 있다. 보건의료 분야에서 최선진국인 미국에서는 매년 10만명의 환자들이 몸의 일부분인 장기 등이 필요하나 단지 2만건의 장기들만이 기증되고 있으며, 이들중 대기자 조건을 갖춘 약 3만 6천여명이 대기자 명단에서 대기중에 있으며 대기중 지난 5년동안에 약 만여명 정도가 목숨을 잃었다. 이들의 총 수술건수는 약 800만건 이상이 수행되었으며 이들의 질병종류별 즉, 간질환, 췌장질환, 피부질환, 뼈질환, 심장혈관질환 및 수혈별로 표 1에 나타내었다.¹ 이들 생체조직이나 장기 등의 손상으로 인한 치료비, 이들의 간호비와 생활보조비 및 생산성에 대한 손실비가 매년 무려 4천억불(약 480조원)이라는 막대한 금액에 다 따른다고 예상하고 있다. 그러나 이러한 인체장기가 많이 필요함에도 기증자의 숫자가 점차 줄어들고, 수요자는 점점 늘고있어 수급에 심한 불균형이 초래되고 있으며, 마땅한 장기가 있다하더라도 면역체계의 문제와 종종 일어나는 수술시의 복잡함이 문제로 남아있다.² 일례로 미국에서는 매년 단지 3천건의 간이식이 가능한 반면에 3만여명이 사망하고 있으며 백만명 이상이 물렁뼈의 이식수술을 기다리고 있으나 이 조직의 기증자가 무척이나 모자른 상태이다.

이에 돼지 및 원숭이 등의 동물로부터 심장, 간, 폐, 콩팥 등의 장기를 얻는 방안이 강구되고 있으나 이도 과연 인간에 이식했을 때의 윤리적인 문제와 면역체계의 문제점이 남아있어 이도 요원한 문제이다.

표 1. 미국내에서 1990년에 발생한 각 장기별 질환 환자의 수

장 기	질 환	질환 환자수 (명)
간질환	· 간경화	175,000
	· 간암	25,000
	· 당뇨병	728,000
췌장 피부질환	· 화상	2,150,000
	· 창상	1,500,000
	· 정맥울혈성폐양	500,000
뼈	· 당뇨병성 폐양	600,000
	· 인공고관절 대체수술	558,000
	· 뼈 대체수술	275,000
심장혈관	· 골절고정	480,000
	· 심장혈관질환	754,000
	· 대구경 또는 소구경 혈관 질환	606,000
수혈		18,000,000

우리나라에서의 장기이식수술 건수도 94년에는 총 9천7백22건에 다다르고 있다. 이중 각막이식 4천여건을 제외하면 신장이 5천6백여건, 심장이 28건, 간이 44건, 췌장이 12건이다. 또한 1997년 국내 뇌사자에 의한 신장, 간 및 심장의 이식수술은 각각 172, 37 및 32건이 이루어 졌다. 신장의 경우 매년 약 300건의 이식술이 수행되나 뇌사자의 장기기증에 의한 것은 전체의 20% 이내이며 이식이 필요한 환자중 이식받는 경우는 요구자 12,000명중 약 8%에 불과하다. 우리나라도 미국의 사정과 똑같이 장기 기증의 경향이 수급의 불균형으로 장기시장이 대단히 문란하고 따라서 종종 사회적인 문제가 야기되는 등의 전형적인 후진국 형태를 보이고 있다.

이에 인체중의 일부장기 또는 신체의 일부분이 질병이나 사고에 의해서 손상을 입었을 경우에는 인공장기를 이용하여 환자들의 질병을 치료한다. 1890년경 Lane이 뼈의 골절에 대한 고정으로 금속제 screw와 plate 등이 사용된 이후,²¹ 약 100여년이 지난 이들 인공장기의 개발역사를 살펴보면 크게 4세대로 나눌 수 있는데 다음과 같다.⁵

제 1세대로는 아주 초창기의 implant로서 원시적인 공업용 재료를 인체에 일부를 지지 또는 보철하는 것으로 1940년도 이전의 것을 일컫는다. 이러한 연구 또는 시술 등은 의학, 화학, 재료학 등의 학문간의 큰 구별이 없이 실용성이나 효과보다는 초보적인 호기심에서 시작하였다.

제 2세대로는 일반화학재료를 일반연구자들이 고안한 것을 의사들이 고장나고 손상된 장기의 일부분

을 대체하는 것으로 시작되었는데 인체와 접촉하는 조직 등과 이상현상이, 즉 생체적합성이라는 정확한 정의없이 우연적으로 그리고 돌발적으로 적용되었던 시기였다. 대표적인 예로는 Charnley경이 polymethylmetacrylate (PMMA) 뼈시멘트를 이용한 인공 고관절을, 그리고 Voorhees가 한국전쟁시 나일론과 polyacrylonitrile계 공중합체를 인공혈관으로 그리고 dioctylphthalate (DOP)로 가소화한 polyvinylchloride (PVC)를 혈액백으로 사용, 또는 베트남 전쟁시 인공혈액으로 poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP)이 사용된 것이다.

이러한 예들이 본격적으로 수술이 시행된 1950년 후반부터 수많은 사례들이 임상적으로 성공을 보여 현재에도 많이 사용되고 있다.

제 3세대로는 제 1, 2세대에서 강조되었던 생체와의 어떤 작용이 없는 “비활성”인 상태보다는 인체와 어떠한 “생체활성”인 즉, 아주 정교하게 디자인 되고 응용된 고분자, 요업, 금속재료가 주위의 조직 세포를 자극하여 이식이 더 빨리, 효과적으로 되게 하는 생체재료의 개발세대였다. 대표적인 것으로는 hydroxyapatite가 도포된 인공고관절과 algin 및 collagen이 도포된 인공혈관을 들 수 있다.

제 4세대로 조직세포공학을 응용한 즉, 인체에서 추출된 조직세포와 합성재료가 동시에 사용되는 혼합형 인공장기의 개발이다. 이들은 인체의 장기를 재시술과 완전교체하여 생체조직을 시술하기보다는 손상된 조직의 개선과 회복하는데에 초점이 맞춰지고 있다.

이러한 제 4세대의 조직공학이 가미된 인공장기 개발의 근본적인 원인은 일반 범용합성 고분자가 갖고 있는 근본적인 한계 즉, 생체적합성 및 어느 특정부분의 손상된 장기나 조직의 생체기능성이 결국에는 결여되어 있기 때문이다. 이에 따라서 장기의 특정기능을 담당하는 세포 또는 단백질 등을, 분해 또는 비분해성 고분자 재료에 결합, 고정화 및 배양하여 원하는 조직 또는 장기의 성능을 좀더 고급화·기능화하여 생체요소를 흉내내는 하이브리드화 즉, 조직공학적 인공장기 개발을 추구하고 있다.

3. 조직공학을 이용한 인공장기 개발출현의 필연성

3.1 선택적 세포이식과 인공기질 개념

조직공학의 이론적 배경은 두 가지로 요약할 수

있는데 선택적 세포이식의 개념은 하버드대학의 장기이식팀의 Russel에 의하여 제시되었다.¹⁰ Russel은 1985년 장기이식의 새로운 접근법을 제시하면서 만일 어떤 장기중에서 가장 필요한 세포 또는 조직만을 선택적으로 채취하여 이식할 수 있다면 장기전체를 이식하는 것보다 많은 이점이 있을 것이라고 주장하였다.

그보다 앞서서 1981년 메사추세츠 종합병원의 외과 의사인 J. Burke는 광범위 화상 환자의 치료를 위하여 화상 부위를 덮을 물질을 찾던 중 인공 피부를 착안하였고 MIT의 Yannas와 함께 세포의 기질 (extracellular matrix, ECM)을 구성하는 성분의 하나인 collagen과 glycosaminoglycan으로 구성된 인공 피부를 개발하게 되었다.²² 이들이 만든 인공 피부는 세포가 없는 얇은 막의 형태였으나 화상으로 노출된 피부 부위에 놓여지자 화상 부위로부터 세포들이 이 막 쪽으로 이동하기 시작하였고 이어서 혈관들이 자라 들어오게 되었다. 시간이 지나면서 이 인공 피부는 살아 있는 진피 조직으로 형성되어 가고 상피 세포들이 그 위로 덮여 가면서 정상에 가까운 피부 조직이 형성되는 것을 관찰할 수 있었다. 이들이 발표한 “인공 기질의 개념”은 “선택적 세포 이식의 개념”과 함께 생체조직공학의 양대 이론적 배경이 되었다.

3.2 합성 생분해성 고분자의 등장

이러한 이론적 배경을 바탕으로 곧 여러 종류의 천연 또는 인공 기질에 필요한 세포만을 부착하여 이식하므로써 조직 또는 장기를 형성하려는 실험이 잇달아 시도되었으나 초창기에는 그리 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 이때 재료과학의 발달로 등장한 생분해성 고분자의 사용은 조직공학을 발전시키는 큰 계기가 되었다. 생분해성 고분자는 인체 내에서 일정 시간이 흐르면 스스로 분해되어 없어지는 특성을 가지고 있으며 이식된 세포가 조직을 형성한 후에는 분해되어 없어지므로 재수술로 인한 이물질의 제거함의 불편함이 없고 또한 host reaction 등이 없는 조직공학의 목적에 알맞은 이상적인 생체 재료로 지금도 가장 많이 사용되고 있다. 이렇게 세포를 생분해성 고분자에 부착하여 파종, 부착 및 성장시켜 3차원적인 조직을 만든다는 아이디어는 몇 가지 생물학적 근거로 하고 있다. 첫째로 모든 생물은 끊임없이 신체 부분을 재생, 재구성, 교체하고 있다는 사실이며, 둘째로는 체외에서 하나하나 분리된 세포도 적절한 환경만 주어진다면 다시 원래 조직의

형태로 구조를 형성해 나아간다는 사실로써 예를 들면 체외 배양 상태에서 혈관 내피 세포들이 혈관 즉 튜브와 같은 모양을 형성한다든지 간에 위치한 담도 세포 또한 튜브의 형태를 취하는 것을 들 수 있다. 셋째로는 앞에서 언급한 바와 같이 ECM이 세포의 형태, 증식, 분화 및 기능을 결정하는데 중요한 역할을 한다는 사실이며 마지막으로 조직의 형성에 혈관 형성이 필수적이며 혈관으로부터의 혈액 공급이 없이 체액의 확산에 의해서만 산소 및 영양 공급이 이루어질 경우 이식할 수 있는 조직의 양은 최대 2~3 mm에 불과하고 그 이상 크기의 조직을 이식할 경우 산소 및 영양 결핍으로 조직은 괴사한다는 사실이었다.²³ 그러므로 폴리머의 형태는 확산이 가장 잘 일어나고 혈관의 형성이 빨리 유도될 수 있는 구조, 이른바 다공성 생분해성 지지체 형태를 취하여야 한다는 결론에 이르게 되었다.

3.3 다공성 생분해성 지지체

이런 관찰에 근거하여 처음에는 생분해성 polyanhydride로 조그만 판(disc)을 만들고 그 위에 세포를 파종하여 배양한 뒤 생체 조직에 이식하였으나 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 실패의 원인이 고분자의 bulk 구조에 있다는 것을 알아내고 생분해성 고분자의 일종인 PGA를 섬유화하고 이를 부직포와 같은 형태로 만들고 그 위에 세포를 심어 보았다. 그 결과 세포 사이에는 충분한 공간이 확보되어 체액의 확산에 의해 산소나 영양분의 공급도 쉬워지고 신생 혈관의 형성도 원활히 이루어져서 성공적으로 세포가 성장, 분화하고 조직을 형성하는 결과를 얻게 되었다. 여기에 사용되는 생분해성 고분자는 합성 조건에 따라 구성 성분과 형태 등을 마음대로 조절할 수 있어 재료의 기계적 물성이나 분해속도, 세포 부착 능력 등을 미리 예측하여 제조할 수도 있고 고분자에 세포의 성장에 관여하는 인자를 함유시켜 분해되면서 cytokine류 등의 인자들이 서서히 흘러나오게도 할 수 있는 등 응용 범위가 넓어지게 되었다.⁸ 표 2에는 현재 조직공학에 사용되고 있는 생분해성 고분자들을 나타내었으며, 표 3에는 이들 생분해성 고분자를 이용하여 지지체를 제조하는 제법을 나타내었다. 조직세포의 특성에 따라서 알맞은 최적의 제조법을 선택하여야만 된다.

3.4 조직공학을 이용한 인체장치 제조 기법

기본적인 조직공학의 기법을 본 연구팀에서 시도된 인공연골을 바탕으로 요약해 보면 우선 석고로 장기모양으로 본을 제조한 후(그림 1.1) 이를 이용

표 2. 조직공학에 이용되고 있는 생분해성 고분자들의 종류

1. Poly(α -hydroxyesters):
 - PGA : polyglycolide
 - PLA : polylactide
 - PLGA : poly(lactide-co-glycolide)
2. Poly(ϵ -caprolactone)
3. Poly(orthoesters)
4. Polyanhydrides
5. Polyhydroxybutyrate:
 - PHB : Poly(3-hydroxybutyrate)
 - PHV : Polyhydroxyvalerate
 - PHBV : Poly(hydroxybutyrate-co-valerate)
6. Polyphosphagenes
7. Poly(propylene fumarate)
8. Sodium alginates
9. Collagen
10. etc

표 3. 조직공학을 위한 다공성 생분해성 지지체 제조법의 종류

1. PGA 단사를 이용한 부직포(PGA nonwoven)
2. 가열과 생분해성 코팅을 이용한 PGA 부직포의 결합(PGA fiber bonding)
3. 소금 등의 석출법(Particulate leaching)
4. 용액캐스팅법(Solution casting)
5. 분사캐스팅법(Spray casting)
6. 용융 압축 몰딩법(Melt and compression molding)
7. 멤브레인 적층법(Membrane lamination)
8. 젤 캐스팅법(Gel casting)
9. 고압 가스 팽창법(High pressure gas saturation)
10. 상분리법(Phase separation)
11. 고분자 블렌드법(Polymer blending)
12. 고분자/무기재료 복합화(Polymer/ceramic composite)
13. 유화동결건조방법(Emulsion freeze drying)
14. 체내순간 중합형 injectable 고분자(Injectable *in situ* polymerizable polymer)

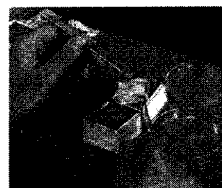
하여 동판과 실리콘을 이용하여 장기형틀을 제조한다(그림 1.2). 이를 이용하여 PGA nonwoven 생분해성 고분자를 이용하여 코와 귀의 틀을 제조한다(그림 1.3과 1.4). 한편으로 동물 및 환자의 몸에서 연골세포를 채취하고(그림 1.5) 그 조직편으로부터 세포를 분리한 다음 분리된 세포를 배양을 통하여 필요한 양만큼 증식시키고 생분해성 고분자들에 심어 일정 기간 체외 배양한 뒤(그림 1.6) 이 세포-



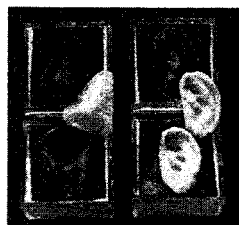
1. 석고로 장기모양 제작



2. 동판과 실리콘 고무를 이용한 장기형틀 제조



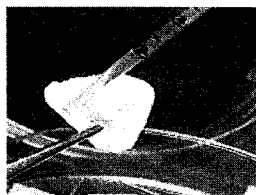
3. 생분해성 고분자를 이용한 코와 귀의 틀제조 과정



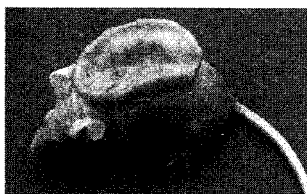
4. 귀와 코모양이 완성된 생분해성 고분자틀



5. 토끼의 귀에서 연골 채취



6. 생분해성 틀에 연골세포의 파종



7. 코 및 귀 모양으로 제조된 인공연골의 동물에 이식



그림 1. 본 연구팀에서 시도된 조직공학을 이용한 귀와 코모양의 인공연골 제조기법.

고분자 귀 및 코모양 구조물을 다시 체내로 이식한다(그림 1.7). 이식 후의 세포는 신생 혈관이 형성될 때까지는 체액의 확산에 의해 산소와 영양분을 공급받다가 실험동물 내에서 혈관이 자라들어서 혈액의 공급이 이루어지면 세포들은 증식, 분화하여 새로운 조직, ECM 및 장기를 형성하고 생분해성 고분자는 자연히 체내에서 분해되어 없어지게 되는 것이다.^{1,2} 지금의 관점에서 보면 단순하게 보일 수도 있는 이 개념도 초창기 과학자들의 기발한 아이디어와 헌신적인 노력이 없었다면, 특히 각 분야에서 일어나는 현상들을 통합해서 이해하고 하나의 결론으로 이끌어 내려는 아이디어가 없었다면 아직도 현실로 다가오지 못하였을지도 모른다.

4. 조직공학을 이용한 인공장기 제조의 응용

인공피부의 조직공학적 연구자이며 선구자 중의

한 사람인 E. Bell은 적용범위에 따라서⁹

- (1) 세포를 이용한 결손조직 대체,
- (2) 생체재료를 이용한 재생의 유도,
- (3) 조직 또는 장기를 대신하는 모델시스템,
- (4) 유전적으로 개량된 세포의 이식 및
- (5) 인공 삽입물의 표면처리,

으로 분류하였으나 타 학문에 비하여 성장속도가 매우 빠르기 때문에 이러한 분류가 절대적인 것은 아니다.

표 4에는 각 장기별로 발생하는 병변 및 질환에 대한 조직공학적 접근법을 정리하였고 다음에 이들의 현 연구 동향에 대하여 살펴 보았다.

4.1 신경계

뇌에서 도파민이 부족하여 발생하는 파킨슨병의 경우 태아에서 채취한 도파민 분비 세포를 직접 뇌 속에 이식하거나 섬유모세포를 유전자 조작으로 도파민을 분비하도록 처리하여 다시 그 세포를 특수한 막으로 싸서 이식함으로써 도파민을 분비하면서도 면역

표 4. 각 질환에 대한 조직공학적 연구와 응용

장 기	병변 또는 질환	생체조직 공학적 접근법
신경계	파킨슨씨병, 헌팅톤씨병, 통증	뇌 세포 이식, 부신 수질 크로마핀 세포 이식
	중추 신경 손상	슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자 투여
	말초 신경 손상	신경유도관, 슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자
심혈관계	동맥 경화, 혈관 손상	인공 생체 혈관
	심장 판막 질환	인공 생체 판막
	심근결색증	골격근 모세포 이식
혈액	재생 불량성 빈혈	골수 조혈 모세포 이식
간	간 경화증, 대사성 간 질환	인공 생체 간
감각 기관	각막 손상	인공 생체 각막
	망막 변성증	망막세포, 망막 상피세포 이식
	소음성 난청	청각 세포 이식
비뇨생식기	신부전증	인공 생체 신장
	방광, 요로 결손	인공 생체 방광 및 요로
	남성 불임, 선천성 고환 결핍증	정자 모세포, 고환 세포 이식
	방광 요관 역류	내시경적 세포 충전제 요법
소화기	짧은 창자 증후군	인공 생체 장
근골계	두 개골, 뇌막 결손	인공 생체 두개골, 뇌막
	관절 및 인대 손상	인공 생체 연골, 인대
	수지 절단	인공 생체 수지
	기관지 손상 및 결핍증	인공 생체 기관지
내분비계	당뇨병	췌도 이식
	뇌하수체 부전증	뇌하수체 세포 이식
	부갑상선 기능 저하증	부갑상선 세포 이식
피부	광범위 화상, 당뇨성 피부 궤양	인공 생체 피부
	미용 성형	연골 및 지방조직 이식
치아	치아 결손, 치주 조직 결손	인공 생체 치아 및 치주 조직

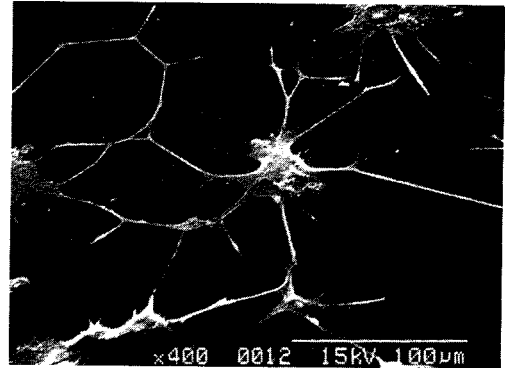


그림 2. 순수배양된 PC-12 세포, nerve growth factor가 배양 중에 가해지면 neurite가 생성되며 도파민도 분비한다.

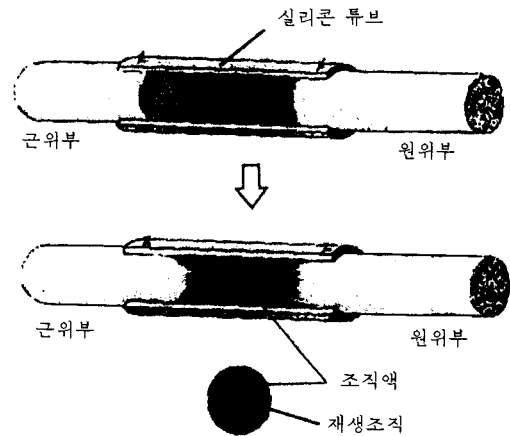


그림 3. 신경 재생 유도관의 모형.

에서 말초신경을 이식한 경우 신경축삭이 말초신경을 통하여 재생해 나간 것이 확인되었고 신경 재생 유도관을 사용(그림 3)하여 신경의 재생에 성공하고 있다.²⁴ 신경의 재생에는 슈반씨 세포(그림 4)가 가장 중요한 역할을 한다는 것이 확인되었고 신경 재생과 관련된 인자들이 속속 발견되면서 새로운 합성고분자 또한 개발되고 있다.

4.2 피부

광범위 화상, 당뇨병 등으로 인한 피부 궤양 또는 손상에 사용되는 인공 피부는 초창기에는 합성 고분자와 천연 고분자물로 이루어진 것이었다. 즉 위층은 실리콘으로 구성되어 체액이 증발하여 소실되는 것을 막고 아래층은 콜라겐이나 콘드로이틴 설페이트로 구성되어 새로운 혈관과 결합조직의 재생을 유도하는 형태였다. 다음 단계는 환자 자신의 세포를

반응으로부터 보호하는 면역 격리(immunoisolation)의 방법들이 사용되고 있다. 또한 만성 통증의 치료로써 인체안에서 통증을 가라앉히는 효과를 가진 신경 전달 물질 예를 들면 엔돌핀을 분비하는 부신 수질의 크로마핀 세포(PC-12, 그림 2)를 척수에 이식하여 통증을 완화시키는데 사용하고 있다.¹⁵

신경의 재생과 관련해서는 아직 임상 적용 단계에는 이르지 못하였으나 동물실험에서 척수 절단 모델



그림 4. 순수배양된 쥐의 슈반세포 (×200).

이용하는 방법으로 피부의 각층을 구성하는 세포를 채취하여 시험관내에서 그 수를 증폭시킨 후 적절한 합성고분자 또는 합성교원질 등에 부착하여 조직 형성을 한 뒤 다시 환자에게 이식하는 방법으로 자가 세포를 이용하기 때문에 거부 반응도 없고 피부의 크기를 얼마든지 크게 할 수 있는 장점이 있어 적극적으로 임상에 사용되고 있다.²⁵ 마지막으로 태아의 피부 조직으로부터 세포를 채취하여 피부를 만드는 방법인데 환자 자신의 피부보다는 불리하겠으나 만일 환자의 화상 정도가 심하여 충분한 양의 세포를 얻지 못하는 경우에 사용할 수도 있겠고 항원성이 없으므로 미리 만들어서 냉동 보관하였다가 필요한 경우 바로 쓸 수 있는 장점이 있다.¹³ 현재에는 미국의 식품의약품안전청(FDA)에서 판매승인을 받은 Aprigraf®(미국, Organogenesis사)와 Dermagraft®(미국, Advance Tissue Science사)가 상용화되어 있다(그림 5).¹⁴

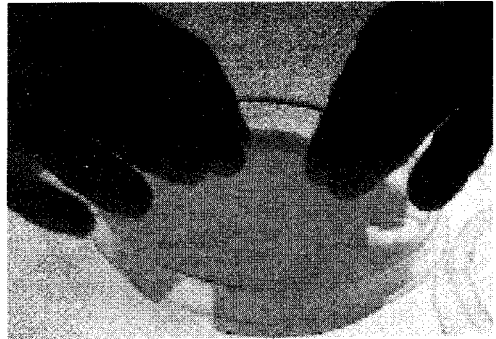
4.3 감각기관

4.3.1 각 막

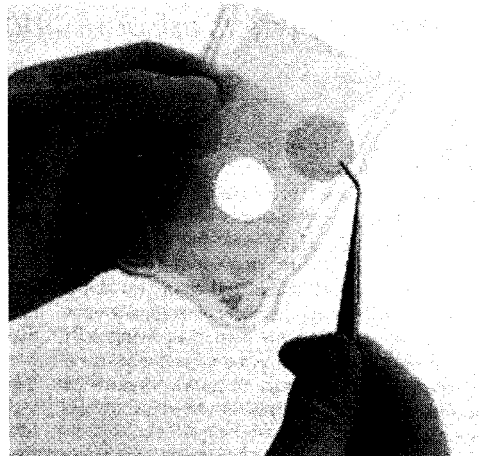
외상 또는 각막 질환으로 인하여 시력을 잃는 사람이 세계적으로 천만명에 이른다고 한다. 각막 이식이 유일한 방법이지만 공급이 매우 한정되어 있어 많은 환자들이 각막 공여자가 나타나기만을 기다리고 있는 실정이다. 생체 조직을 이용한 인공각막은 각막 상피 세포를 투명한 polyvinylalcohol에 파종하여 이식하는 방법으로 토끼를 이용한 동물실험에서 상피 세포가 잘 증식하고 기존의 조직과 잘 유착하면서도 투명도를 잃지 않아 매우 훌륭한 각막 대체물로 판명되어 임상 적용을 눈앞에 두고 있다.

4.3.2 망 막

망막의 변성이나 손상으로 인한 시력의 소실은 현재의 의학 기술로는 치료할 방법이 없다. 망막 신경



Aprigraf



Dermagraft

그림 5. 미국 FDA에서 판매승인 받아서 조직공학적으로 최초로 상품화된 Aprigraf®와 Dermagraft®.

세포나 색소 상피 세포를 단독으로 또는 함께 이식하는 방법이 꾸준히 연구되고 있다. 그러나 일부 동물 실험에서 이식된 망막 신경 세포를 기존의 뇌 조직과 잘 융화시키는데 성공하였으며 신경 세포의 분화와 성장에 관한 인자들이 계속 밝혀지고 신경 재생의 비밀이 밝혀지면 망막의 변성으로 인한 시력의 소실도 치료될 수 있을 것이다.

4.3.3 청각 장애

소음성 난청과 같은 청각 장애의 경우 청각 신경 세포를 보호하기 위하여 영양 인자를 지속적으로 공급하거나 전기적 자극을 가하는 방법이 있는가 하면 세포가 외부 환경에 잘 견디고 apoptosis를 방지할 수 있도록 체외에서 유전자 개량된 청각 세포를 이식하는 방법도 연구 중이다.

4.4 간(肝)

간세포는 서로 다른 두 가지의 성질을 가지고 있

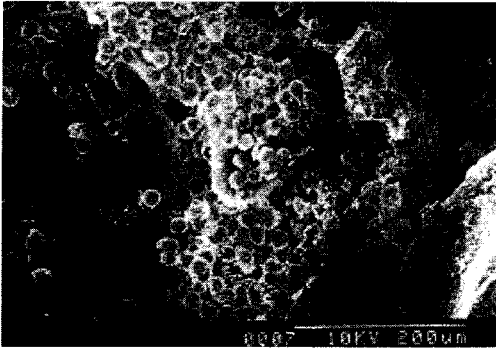


그림 6. 3차원 생분해성 다공성 고분자 지지체에 부착되어 성장된 간세포의 전자 현미경 사진(×200).

다. 즉 생체내에서는 간은 매우 재생이 잘되는 조직의 하나로 실제 대부분의 간 조직이 떨어져 나가도 일부 남은 간세포로부터 완벽하게 재생이 된다. 반면 일단 체외로 나오면 간 조직은 잘 증식하지 않고 생존한다 하더라도 분화되지 않아 그 기능을 다하지 못하는 특징을 가지고 있다. 간경화 등 간의 질환에는 간이식만이 유일한 해결책으로써 현재 많은 병원에서 간이식이 시도되고 있으나 아직도 사망률이 높은 위험한 수술의 하나일 뿐 아니라 신장이식에 비하여 공여자가 절대적으로 부족하여 많은 환자들이 이식을 기다리다가 회복하지 못하고 사망하는 실정이다. 이를 위하여 간세포를 선택적으로 분리, 증식하여 이식하는 방법들이 연구 중이며 일부 연구자들에 의하여 간 구성 세포와 생분해성 고분자 지지체를 사용하여 인공 생체간을 만들려고 노력하고 있다(그림 6).²⁶ 또 다른 연구 방향은 급성 간부전시에 간 기능이 회복될 때까지 일시적으로 사용되거나 간 이식을 기다리는 동안 환자의 생명을 연장하기 위한 방법으로 체외에서 기능하는 인공간의 개발이다. 모두 아직 임상에 적용될 정도로 연구가 진전되지는 못하였으나 최첨단의 생물공학적인 기법을 동원하고 있고 여러 분야의 과학자들이 협동하여 연구 중으로 앞으로 10년내에는 체외 합성된 간 조직의 이식과 체외 인공간의 이용이 실현될 전망이다.

4.5 내분비계

당뇨병 치료를 위한 조직공학적 접근은 인슐린을 분비하는 췌장의 췌도 세포(islet cells)를 거부 반응이 없도록 이식하는 방법이다. 대표적인 몇 가지 방법을 열거하면 첫째, 췌도 세포를 특수한 튜브 형태의 막으로 싸서 인슐린이나 포도당은 잘 통과 하지만 거부 반응을 일으키는 면역 세포들은 통과하지

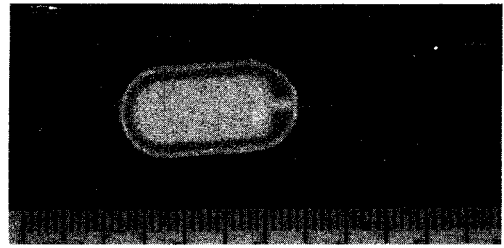


그림 7. 조직공학적 췌장 디바이스로써 우측에는 길게 췌도를 이식할 수 있는 관이 나와 있고, 주변은 다공성 반투막으로 지지되어 있으며 중앙은 이중막으로 구성되어 있어 인슐린이 분비될 수 있도록 고안되어 있다.

못하도록 막아 그 기능을 유지하는 방법이 있고(그림 7) 둘째, 알긴산으로 췌도 세포를 고정하고 그것을 구멍 뚫린 튜브에 담아 복강내에 위치시키는 방법이며, 셋째는 췌도 세포를 미세캡슐로 싸서 주입하는 방법이다. 어느 방법이나 다 면역 기능을 피하도록 고안되었는데 이는 췌도 세포가 인간에서는 채취하기 어려우므로 다른 동물, 특히 돼지의 췌도 세포를 이용하는 것이 가장 적절하기 때문이다. 이외에도 부갑상선, 뇌하수체 호르몬 결핍시 해당 조직의 세포를 직접 이식하는 방법도 연구 중에 있다.²⁷

4.6 뼈, 연골 및 근육

뼈나 연골 또는 근육의 손상시 세라믹, 금속 등의 인공 재료를 사용한 치료법이 대중을 이루어 왔다. 최근에는 세라믹·금속재료에 생체 조직의 부착, 성장 등을 유도할 수 있도록 개량하고 있고 나아가서 아예 환자 자신의 세포로부터 손상된 장기를 대체하려는 조직공학적인 접근 방법이 연구되고 있다. 관절이나 귀, 코 등 연골 손상시에 연골 세포와 생분해성 고분자를 이용한 대체물의 사용이 동물실험 및 사람의 임상실험에서 성공적으로 이루어졌고 두개골 결손(그림 8), 뇌막 결손 등에도 응용되고 있으며 근육 또는 인대도 인공으로 합성하는 연구가 진행 중이다.²⁸ 연골의 경우에는 자가 세포를 이용하는 조건으로 FDA의 허가를 받아 Carticell®(미국, Genzyme Tissue Repair사)이 상용화되었다.

최근에는 골, 연골, 인대 세포를 함께 미리 디자인된 생분해성 고분자에 심어 인공 생체 손가락을 만드는 연구가 시도되고 있다.

4.7 심혈관계

인공혈관의 연구는 오래 전부터 시작되었다. 지름이 6 mm 이상의 큰 혈관은 Dacron®으로 대체가 가능하였으나 지름이 6 mm 이하의 혈관은 고분자로



그림 8. 조직공학적으로 제조된 인공연골의 이식 9주후 사진으로써 두개골 결손부가 연골조직으로 완전히 뒤덮혀 있어서 깨어진 두부손상의 치료에 가능함을 보여 준다.

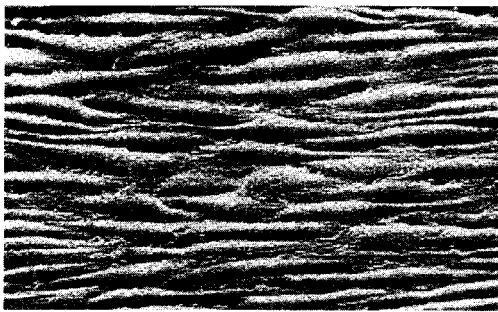


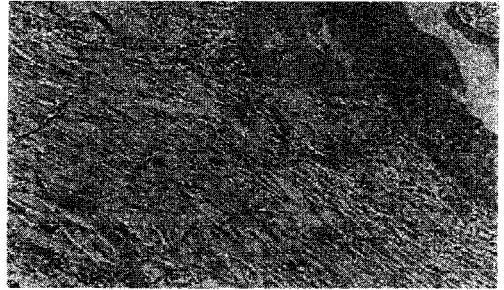
그림 9. 혈관 내피 세포가 PTFE 인공혈관에 단층으로 성장된 전자현미경 사진.

대체할 경우 혈액-재료 반응 또는 조직-재료 반응에 의하여 막혀 버리는 문제점이 있어 왔다. 이런 문제점을 해결하기 위하여 혈관 내피 세포를 이식하여 사용하는 방법들이 연구되어 왔다(그림 9).²⁹ 최근에는 조직공학자들은 각종의 혈관 구성 세포와 튜브형 다공성 생분해성 고분자를 이용하여 혈관을 만들기에 이르렀다.³⁰

심장의 경우 심장 판막 질환에 대하여 손상된 판막을 대체할 수 있도록 인공 생체 조직으로 만든 판막이 연구 중이고 심근 경색 등 심장 근육 손상시 심장 근육은 재생을 하지 않으므로 골격근에 있는 증식 가능한 세포를 심장 근육에 이식하는 방법이 개발 중이다.

4.8 혈액

혈액에 있어서는 두 가지의 대표적인 대체 물질은 hemoglobin과 perfluorocarbon (PFCs)인데 아직 완벽하지는 않으나 가장 주목받는 재료로 개량되고 있고 혈소판 구성 단백질을 이용한 인공 혈소판도 개발되어 실험중에 있다. 최근 가장 각광받는 방법은 골수에 있는 조혈 모세포로부터 시험관내에서 각



(a)



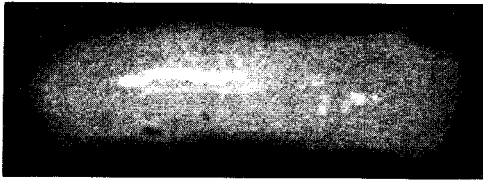
(b)

그림 10. 방광세포와 PGA 부직포로 재건된 조직공학적 방광의 조직학적 소견. (a) 수술 2개월후에 얻은 조직에서 이행상피층, 점막하 조직층, 근육층 등이 관찰되며 흡수되지 않은 PGA 섬유가 관찰된다. (b) 수술후 6개월후 PGA 섬유는 존재하지 않으며 정상 조직 소견이 관찰된다.

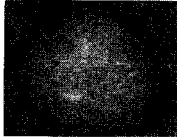
종 혈액 세포를 증식, 분화시켜 수혈하는 방법으로 가장 완전한 방법이라 하겠다. 실제 몇 종류의 배양법이 개발되었으며 그중 한 방법을 예를 들면 rapid media exchange 방법과 적절한 성장 인자의 공급으로 2주만에 조혈 모세포의 수를 6배 증가시킨 연구가 있으며 media의 산소분압을 조절한다든지 stem cell factor를 추가하여 역시 세포수를 증가시킨 보고들이 있다.³¹

4.9 비뇨 생식기계

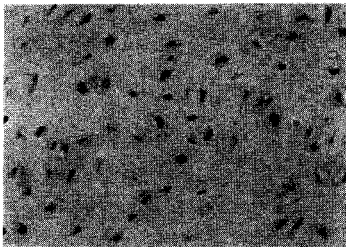
최근 신장의 구성 세포를 다공성 polycarbonate 지지체에 배양하고 피하에 이식함으로써 소변의 형성에 성공한 실험 결과가 발표되었다.³² 이는 말기 신부전 환자의 치료를 위하여 인공 생체 신장의 가능성에 한발 다가선 중요한 실험 결과이다. 또한 인공 생체 방광(그림 10),³³ 요도 및 생식기(그림 11) 등도 생체 조직공학적인 방법으로 제작하는 연구를 진행하고 있다. 한편 방광의 해부학적 기능 이상으



(a)



(b)



(c)

그림 11. (a) 조직공학적인 기법으로 제조된 남성성기 모양인 막대모양의 연골, (b) 이의 단면도, (c) 조직학적 소견으로 전형적인 연골 세포가 보인다 (400배).



그림 12. PGA 부직포에서 조직공학적인 기법으로 배양된 인공장의 조직학적 소견. 이식된 상피기관 구조물은 대망에서 낭을 형성하였으며, 낭안에는 배상 세포, paneth 세포, 신경 내분비 세포로 구성된 원주 상피 신생 점막이 형성되었다.

로 소변이 역류하는 질환에 연골 세포를 방광에 위치시킨 요관 주위 조직에 주입함으로써 요관의 내경을 줄여 치료하는 방법이 임상에서 적용되고 있다.³⁴(미국, Reprogenesis사).

4.10 장

짧은 창자 증후군(short bowel syndrome)이라고

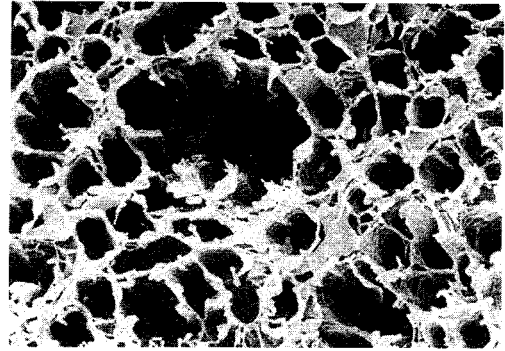


그림 13. PLA로 만들어진 다공성 차폐막 (×400).

하는 질환은 장의 길이가 짧아 발생하는 병이며 현재로서는 특별한 치료 방법이 없는 질환이다. 조직공학자들은 동물실험에서 소장을 구성하는 세포들과 생분해성 고분자를 이용하여 인공 생체 장을 형성하였다(그림 12).³⁵ 이들이 만든 장 조직은 형태만 정상 장과 비슷한 것이 아니라 기능적으로도 유사한 것이 확인되어 장의 이식이라는 난제도 해결될 전망이 보이고 있다.

4.11 치 아

치주염이 심하거나 치주조직의 심한 손상이 있는 경우 최근 많이 시도되고 있는 치주조직 재생의 한 방법은 다른 종류의 세포의 유입을 배제시킨 가운데 건강한 조직에 있는 progenitor 세포를 손상된 조직으로 이동을 유도하여 손상된 조직의 재생을 유도하는 것이다. 이것은 조직유도재생술(guided tissue regeneration)이라고 하는데, 여기서 차폐막은 다른 종류의 세포 유입을 차단하고 원하는 종류의 세포를 특정 위치에 제한하는 역할을 한다(그림 13).³⁶ 또 다른 응용은 최근 발달한 약물 전달 기법을 이용하여 세포 성장인자나 항생제를 지속적으로 투여하여 조직의 재생을 유도하고 감염을 예방하는 방법이다. 최근에는 치아를 구성하는 세포와 생분해성 고분자를 이용하여 치주뿐만 아니라 치주인대, 골 등의 조직 재생도 시도하고 있다. 또한 위에 열거한 세 가지 방법이 함께 사용되면 손상된 치과 조직의 재생을 위한 더욱 효과적이고 완전한 새로운 치료 방법이 될 수 있을 것이다.

4.12 기 타

이외에도 인공젖꼭지, 타액선(침샘), 유방 등도 활발하게 연구되고 있다. 초기에는 귀 또는 코모양 등의 단순한 형태의 것을 만들었으나 요즘에는 오줌의 회수, 오줌의 역류방지 및 간기능의 회복 등

표 5. 미국에서 예측된 조직공학과 관련된 세포를 이용한 치료법 (Cell therapy market) 의 시장동향

년 도	판매 또는 추정액 (단위 : 백만불)	전년대비 성장률 (%)
1994	13	-
1995	54	315
1996	166	207
1997	455	174
1998	965	112
1999	1,790	86
2000	2,377	33
2001	3,558	33

*Source ; Genetic Engineering News (1996.2).

인체장기의 functionalization에 연구동향이 급진전하고 있다.

5. 국외의 투자현황

전술한 바와 같이 조직공학적 장기생산은 1979년 MIT의 생물학과 교수인 E. Bell이 연구실에서 피부를 키우는 방법을 시작하였고, 이후 1986년에 MIT의 화공과 교수인 R. Langer와 Harvard 의대 교수인 J. Vacanti에 의하여 기본개념의 확립에 큰 기여를 하였고 1990년대초에 기술의 저변확대로 이어져 이르러 본격적인 연구는 채 10년이 되지 않았다. 1990년대에서 1997년도까지는 미국 국립보건원 (NIH, National Institute of Health)에서도 인체에 대한 영향 및 그외의 여러 가지 밝혀지지 않은 사항 등에 따라서 연구비 지급을 미루어 오다가 1998년에 이르러 약 600만불의 연구비가 조성되기에 이르렀고 올해에는 약 50~80% 이상 증액될 전망이다. 이에 반하여 조직공학의 무한한 잠재성을 인식한 민간기업에서는 1994년 천3백만불의 투자를 시작으로 1998년에는 약 10억불, 2005년에는 약 800억불(약 96조원)에 이르는 등 기하급수적으로 증가하리라고 예상하고 있다(표 5).³⁷

민간기업의 투자로는 Smith & Nephews (영국)는 Advanced Tissue Science (미국)사에 7천만불을 인공피부 개발을 위해 투자하였고, Amgen사는 Gilford 제약사에서 신경재생 의약물을 개발하기 위해 4억 6천 5백만불을 투자하였다. 또한 Striker사는 Creative Biomol사에 인공뼈 개발을 위한 9천만불을, Medtronic사는 LifeCell사에 심장 판막을 위하여 2천6백만불을 투자하였다. 최근 미국내에선 이

표 6. 조직공학에 적극 참여하고 있는 해외의 벤처기업들

Aastrum Biosciences, Inc.	Advanced Tissue Sciences
Amgen, Inc.	Atrix Laborationes
BSI Corporation	Biomatrix, Inc.
CellPro	Collagen Corporation
Collagenesis, Inc.	Creative BioMolecules, Inc.
CytoTherapeutics, Inc.	Fibrogen
Focal, Inc.	Genetics Institute, Inc.
Genzyme Tissue Repair	Gore Hybrid Technologies
Integra Life Sciences Corporation	Interpore International
LefeCell Corporation	Lifecore Biomedical, Inc.
Organogenesis, Inc.	Ortec International, Inc.
Osiris Therapeutics, Inc.	Progenitor, Inc.
Reprogenesis, Inc.	Systemix
U.S Biomaterials Corporation	Verigen, Inc.
VivoRx	

들에 관한 벤처사가 약 100여개를 상회하는 것으로 나타났고(표 6), 이는 우리 나라 실정에 맞는 벤처창업 아이템이라 할 수 있으며 1998년 4월말에 내한한 미래학자 앨빈 토플러에 의해서도 정부측에 벤처아이템으로 적극적으로 추천되기도 하였다.

영국에서는 Medlink라는 과제명으로 1,500만파운드, 스위스에서는 약 200만스위스프랑을 투자되고 있는 것으로 나타났다. 일본의 경우에는 문부성에서는 재생의공학(1996~2000), 후생성에서는 조직공학에 의한 재생조직화의 기반기술(1997~2001), 과기청에서는 QOL을 지향한 생체 융화재료의 신창출(1997~2001) 및 생체의 세포조작과 조직공학(1998~), 통산성에서는 3차원 세포조직 모델공학(1998~)이라는 프로그램으로 지원되고 있다. 우리나라에서는 1997년부터 보건복지부에서 생체재료 개발부문에, 과기부에서는 생명공학 사업으로 지원되고 있다.

6. 결 론

1967년 2월 25일 audio tube를 발명한 라디오의 아버지 L. Forest박사는 인간은 미래에 개발되는 과학적 방법을 모두 동원한다 해도 달에는 가지 못할 것이라고 호언장담하였으나 바로 2년 뒤 Armstrong에 의해 달에 첫발을 디딘 일이 있었다. 이처럼 과학의 발달은 신속하게 이루어지고 있고 그 결과는 누구도 쉽게 예상하지 못할 것이다. 조직공학의 개념이 정립된 것이 불과 십여년밖에 되지 않았으며



그림 14. 심장을 보호하는 가슴뼈 없이 태어난 폴란드증 후군을 가진 맥코이군은 하바드 의대 아동병원에서 조직 공학적 인공연골로 키운 가슴뼈를 이식한 뒤 자전거 운동을 자유자재로 즐기고 있어 조직공학에 의한 인공장기의 앞날을 가일층 높여주고 있다.

그 당시 이 분야가 그토록 급성장할 것이라고는 생각지 못하였을 것이다. 조직공학은 불과 얼마 전까지만 해도 공상 과학 소설책에서나 읽을 수 있는 것으로 언젠가는 현실로 나타나겠지 하는 막연한 꿈이었다. 그러나 이 분야의 전문가들의 끊임없는 노력과 연구 결과로 급속한 발전이 있었으며 현재 일부 연구 과제는 임상에 적용이 되고 있다. 또한 우리가 자동차 부품을 손쉽게 구하듯 가까운 장래에는 인체의 일부분이 제품화되어 주문하여 구할 수 있는 시점에까지 도달할 수 있을 것이다. **그림 14**에는 심장을 보호하는 가슴뼈 없이 태어난 폴란드 증후군을 가진 맥코이군이 하바드의대 아동병원에서 조직공학적 연골로 키운 가슴뼈를 이식한 뒤 자전거를 자유자재로 타고 있어서 재생의학의 가능성을 가일층 높여주었다.

조직공학은 손상된 조직 또는 장기를 복원, 재건, 재생 또는 대체하여 정상적인 기능을 유도하는데 그 목적이 있다. 이 목적을 달성하기 위하여 생물 및 분자생물학, 화학, 재료학, 공학, 의학 등 여러 분야의 전문지식을 요하며 다학제간(interdisciplinary)

의 활발한 연구와 협동이 필요하다.

예를 들어 현재 완전한 인공장기 생산을 위한 필요한 조직공학 연구 동향을 대별해보면

- 1) 특정 세포의 체외에서 다량생산법 확립 연구와 생체조직과 거의 대등한 기능을 가지는 조직의 연구,
- 2) 개체발달학(developmental biology)에 근거하는 생체조직의 기본 원리 연구(organogenesis) 및 면역학 연구,
- 3) 인체 조직과 유사한 장기의 세포를 가능케한 생분해성 소재의 연구 및 장기화 연구,
- 4) 조직화에 필요한 cytokine류의 서방성제제화 연구 및 유전자요법(gene therapy),
- 5) 제조된 장기를 동물실험에 적용하고 이들의 데이터 분석 연구 및
- 6) 인체에 적용되는 실제 임상적 수술 연구 등이다.

현재 조직공학을 이용한 인공장기의 연구에 있어서의 당면한 문제점은 이식시 우리가 원하지 않는 과민면역반응(immune response), 건강할 때 채취된 각 개인의 조직 세포가 문제가 발생하였을 때 다시 꺼내어 쓸 수 있도록 하는 장기적으로 보관할 수 있는 저장법, 체내(*in vivo*) 상태에서 복잡한 세포들의 기능이 과연 체외에서 배양된 장기의 기능과 어떻게 일치시킬 것인가, 및 신경계통의 재생 등 여러 가지 산적한 문제들이 있는 것은 사실이다.

이에 조직공학의 선구자인 J. Vacanti는 “세포가 왜 또는 어떻게 조직으로 기관화 또는 장기화 되는지 정확하게 알 필요가 없다. 우리는 다만 그렇게 된다는 것만 알면 된다”라는 주장을 하고 있다. 또한 “수백만명의 생명이 위기에 처해있는 오늘의 형편에서 조직공학의 원리를 완전히 이해할 때까지 손을 놓고 기다릴 수는 없다”고 말하고 있다.

전술한 바와 같이 조직공학에 의한 인공장기 생산은 현재 사회적으로 문제가 대두되는 뇌사자에 의한 장기기증의 부족과 인간 및 동물복제에 의한 장기공급의 윤리적인 문제를 해결할 수 있는 유일한 대안임은 틀림없다.

이렇게 되면 최근 개봉된 영화 “프랑켄슈타인” 처럼 여러 시체에서 각각의 장기를 조합하여 인간을 재구성하는 단계까지는 가지않더라도 잃어버린 손, 다리 및 각종 장기를 실험실에서 배양 및 재구성하여 이식할 날도 머지않은 시간에 도래할 것이다.

감사의 글: 본 총설 중 본 연구자들에 의하여 수행된 연구는 보건복지부(Grant No. HMP-97-E-0016)와 과기처(Grant No. 97-N1-02-05-A-02)의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다. 또한 본 총설중 본연구자들에 의해서 이루어진 일에 있어서 도와준 이상진, 송석범, 전은경, 최명규, 심지어연씨께 심심한 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 291 (1993).
2. G. Khang and H. B. Lee, *Chem. World*, **37**, 46 (1997).
3. H. B. Lee, "Frontiers of Macromolecular Science", eds. by T. Saegusa, T. Higashimura, and A. Abe, p. 579, Blackwell Scientific Publications, London, 1989.
4. G. Khang, J. H. Lee and H. B. Lee, chap. 42, "Polymeric Biomaterials", section IV, "Biomedical Engineering Handbook", J. D. Bronzino ed., CRC Press, Boca Raton, FL., 2nd Edns, *in press*, 1999.
5. H. Alexander, *Tissue Engineering*, **1**, 197 (1995).
6. G. Khang and H. B. Lee, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**(1), 1, 1999.
7. R. P. Lanza, R. Langer, and W. L. Chick eds., "Principles of Tissue Engineering", Academic Press, New York, 1996.
8. A. Atala, D. J. Mooney, J. P. Vacanti, and R. Langer eds., "Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds", Birkhauser, Boston, 1996.
9. E. Bell, "Tissue Engineering: Current Perspectives", Birkhauser, Boston, 1993.
10. J. J. Yoo and I. W. Lee, "Tissue Engineering: Concepts and Applications", Korea Med. Pub., 1998.
11. A. G. Mikos, *Biomaterials*, **17**(23), 81 (1996).
12. A. J. Domb, J. Kost, and D. M. Wiseman, "Handbook of Biodegradable Polymers", Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherland, 1997.
13. R. Langer and J. P. Vacanti, *Scientific American*, **273**, 130 (1995).
14. A. G. Mikos and D. Mooney, *Scientific American*, **280**, 60 (1999).
15. R. Lanza and W. L. Chick, "Yearbook of Cell and Tissue Transplantation", Kluwer Academic Publisher, Netherland, 1996.
16. R. Shalak and C. F. Fox, "Tissue Engineering", Alan. R. Liss., Inc., New York, 1988.
17. Y. M. Lee, "Tissue Engineering", Hanyang Acad. Pub., 1999.
18. Y. H. Jo, S. K. Park, J. J. Lee, K. S. Oh, Y. N. Park, and B. G. Min, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**(3), 237 (1999).
19. G. Khang and H. B. Lee, *Bioindustry*, *in press* (1999).
20. N. S. Dept of Health and Human Service & Public Health Service, Health Resources and Service Administration, Division of Organ Transplantation, Pub. HRS-M-Sp89-1.
21. J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials; An Introduction", 2nd ed., Plenum Press, NY, 1992.
22. J. F. Burk, I. V. Yannas, W. C. Quinby Jr., C. C. Bondoc, and W. K. Jung, *Ann. Surg.*, **194**, 413 (1981).
23. J. Folkman and C. Haudenschild, *Nature*, **288**, 551 (1980).
24. P. Aebischer, A. N. Salessiotis, and S. R. Winn, *J. Neurosci. Res.*, **23**, 282 (1989).
25. E. Bell, H. P. Ehrlich, D. L. Buttle, and T. Nakatsuji, *Science*, **211**, 1052 (1981).
26. D. J. Mooney, S. Park, P. M. Kaufmann, K. Sano, K. Nakamara, J. P. Vacanti, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 353 (1995).
27. P. Aebischer, P. C. Russell, L. Christenson, G. Panol, J. M. Monchik, and P. M. Galletti, *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organ*, **32**, 134 (1986).
28. C. A. Vacanti, W. S. Kim, and J. Upton, *Transplant Pro.*, **25**, 1019 (1993).
29. S. K. Williams, *Cell Transplantation*, **4**, 401 (1995).
30. H. P. Greisler, O. Petsikas, T. M. Lam, N. Patel, J. Ellinger, E. Cabusao, C. W. Tatlersall, and D. U. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 955 (1993).
31. R. M. Schwarz, S. G. Emerson, M. F. Clark, and B. D. Pallson, *Blood*, **78**, 3155 (1991).
32. J. J. Yoo, S. Ashkar, and A. Atala, *Pediatrics*, **98** (suppl), 605 (1996).
33. F. Oberpenning, J. Meng, J. J. Yoo, and A. Atala, *Nature Biotechnology*, **17**, 149 (1999).
34. A. Atala, B. G. Cilento, K. T. Paige, and A. B. Retik, *J. Urol.*, **151**(suppl), 362 (1994).
35. D. J. Mooney, G. M. Organ, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Cell Transplantation*, **3**, 203 (1994).
36. A. M. Polson, S. Garrett, N. H. Stoller, G. Greenstein, A. P. Polson, C. Q. Harrold, and L. Laster, *J. Periodontol.*, **66**, 377 (1995).
37. *Genetic Engineering News*, Feb., 1996.