

조직공학을 위한 장기 프린팅 기술

3D Organ Printing Technology for Tissue Engineering

강현욱 | Hyun-Wook Kang

Department of Biomedical Engineering, School of Life Sciences,
Ulsan National Institute of Science and Technology (UNIST),
50, UNIST-gil, Eonyang-eup, Ulsan-gun, Ulsan 44919, Korea
E-mail: hkang@unist.ac.kr

1. 서론

1954년 최초의 성공적인 장기 이식 이후, 이 기술은 사람들의 생명을 연장하는데 큰 도움을 주고 있다. 그러나 공여자의 부족 및 면역 거부 등의 문제에 의하여, 아직도 많은 사람들이 생명의 위험 아래 고통을 호소하고 있다. 인공 조직 및 장기의 재생에 관해서 연구하는 조직 공학은 현재의 장기 이식 기술이 가지는 여러 문제에 대한 새로운 대안을 제시하며, 많은 사람들에게 미래 의료에 대한 새로운 희망을 주고 있다.¹⁻³ 조직 공학 연구가 시작된 약 25년의 기간 동안, 많은 연구자들이 다공성 구조물인 인공지지체와 세포 그리고 생체 활성 인자를 이용하여 특정 조직 혹은 장기를 재생하려는 연구를 수행하였다. 그 결과 피부, 연골, 방광 등과 같이 얇고 혹은 무혈관 조직 및 장기에 대한 성공적인 결과들이 선보였다.⁴⁻⁶ 그러나 기존의 인공지지체를 이용한 접근 방법으로는 미세 혈관 및 다종의 조직으로 이루어진 복합 조직의 재생에 많은 어려움이 있었다.⁷⁻⁹

최근 많은 연구자들이 기존 인공지지체 기반의 접근 방식이 가지는 어려움을 극복하기 위한 새로운 방안으로 장기 프린팅 기술에 주목하고 있다. 장기 프린팅 기술은 살아 있는 세포와 생체 재료 그리고 생체 활성 인자로 구성된 2차원 혹은 3차원 구조물의 가공 기술을 지칭한다(그림 1).⁷ 무엇보다도 다종의 살아있는 세포를 활용하여 실제 조직 혹은 장기와 유사한 구조의 제작이 가능하다는 큰 장점을 가지고 있다. 뿐만 아니라, 컴퓨터 디자인된 세포 구조물의 제작이 가능하다. 많은 연구자들이 장기 프린팅 기술을 바탕으로 한 생체 모방형 세포 구조의 재현을 통하여, 현재의 기존 조직 공학이 가지는 여러 가지 어려움을 극복할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 본 글에서는 장기 프린팅 기술의 현 상황과 이를 이용한 조직 공학 적용 사례 및 현재의 어려움에 대해서 살펴볼 것이다.

2. 본론

2.1 장기 프린팅 기술의 분류 및 특징

세포, 생체활성 인자 및 생체 재료를 이용하여 컴퓨터 디자인된 3차원 구조물 가공이 가능한 장기 프린팅 기술은 프린팅 되는 재료의 형태에 따라 젯팅과 토출 기반 방식으로 분류할 수 있다(그림 2, 표 1).⁵⁻⁷ 젯팅 기반 방식은 방울의 형태로 토출 기반 방식은 연속되는 선 단위의 형태로 재료가 프린팅 된다. 그리고 3축 스테이지 시

Author



강현욱

2002 경북대학교 기계공학과 (학사)
2004 포항공과대학교 기계공학과 (석사)
2009 포항공과대학교 기계공학과 (박사)
2009-2013 Wake Forest School of Medicine, Research Fellow
2013-2015 Wake Forest School of Medicine, Instructor
2015-현재 UNIST 생명공학과 조교수

표 1. 장기 프린팅 기술의 비교

기술	분해능(μm)	재료	세포 생존률	장점	단점	기타
젯팅 기반 장기 프린팅	20~100	피브린, 콜라젠 알긴산염	>80%	- 저렴 - 다중 재료 프린팅 - 3차원 자유 형상	- 한정된 재료의 선택성(낮은 점성) - 제작 가능한 사이즈 - 약한 기계적 물성	5,14,49~51
토출 기반 장기 프린팅	100	피브린, 콜라젠 알긴산염, 젤라틴, 히알루론산 PEG, Matrigel	>90%	- 넓은 재료의 선택성 - 매크로 크기의 가공 - 다중 재료 프린팅	- 상대적으로 낮은 분해능	17,24,26, 27,30,32
기타 장기 프린팅	20~80	PEG-DA, 히알루론산, Methacrylate	~99%	- 높은 분해능 - 단일 세포의 핸들링	- 3차원 가공의 어려움	33,35, 36,52

스템을 활용하여 얇은 두께의 2차원 패턴과 이를 쌓아 올리는 적층 공정을 이용하여 필요로 하는 3차원 형상이 가공된다.

젯팅 기반 장기 프린팅 방식은 조직 공학 분야에서 가장 널리 활용되고 있다. 프린팅 헤드에서 매우 작은 크기의 방울을 목표 지점에 젯팅하여, 점 형상을 가공한다.^{5,10} 그리고 이를 모아 필요로 하는 2차원 및 3차원 패턴을 제작한다. 이러한 젯팅 모션을 얻기 위하여 열 소자,¹¹ 압전 소자,¹² 레이저¹³ 그리고 공압¹⁴ 등 다양한 방식이 장기 프린팅을 위하여 사용되고 있다. 그 중 많은 연구자들이 기존의 상용화된 인쇄용 잉크젯 프린터를 수정하여 사용하였다. 잉크 대신 세포 혹은 생체 활성 인자를 카트리지에 주입한 후 필요로 하는 3차원 공정에 관한 다양한 연구들이 소개되었다. 대량 생산되는 잉크젯 프린팅 기술이 이용되므로, 다른 기술들에 비하여 매우 저렴하다는 장점을 가지고 있다.^{11,15} 그리고 최소 가공 단위가 '점'이므로, 복잡한 3차원 구조물 제작이 용이하다. 프린팅 헤드에서 생성되는 방울의 크기를 피코리터까지 줄일 수 있어, 20-100 μm 미만의 가공 분해능을 얻을 수 있다(표 1). 그리고 보통 약 80% 이상의 생존률을 가진 세포 프린팅 공정을 이룰 수 있다(표 1). 반면에 높은 점성의 재료는 젯팅 모션을 얻기 힘들다. 따라서 트롬빈, 식염수, 희석된 콜라젠 용액 등 낮은 점성을 가진 재료가 주로 젯팅 프린팅을 위한 바이오 잉크로써 활용되고 있다.^{14,17-20} 낮은 점성의 생체 재료로 가공된 패턴은 보통 수 μm 스케일의 두께를 가지게 된다. 각 층의 두께가 매우 얇기 때문에 메조 스케일 이상의 크기를 가지는 구조물 제작에는 매우 긴 가공 시간을 필요로 한다.⁸ 또한, 대부분의 연구들이 콜라젠, 피브린 그리고 알긴산염 등과 같이 약한 강성을 가진 하이드로젤 시스템을 주로 프린팅에 활용하고 있다.^{10,14,20} 이러한 하이드로젤 시스템은 세포의 인공 배양에 좋은 3차원 환경을 제공하고 있지만, 임상에 적용하는데 필요로 하는 크기와 물리적 강성 그리고 산소 및 영양분 공급을 위한 복잡한 채널을 가진 구조물 제작에 용이

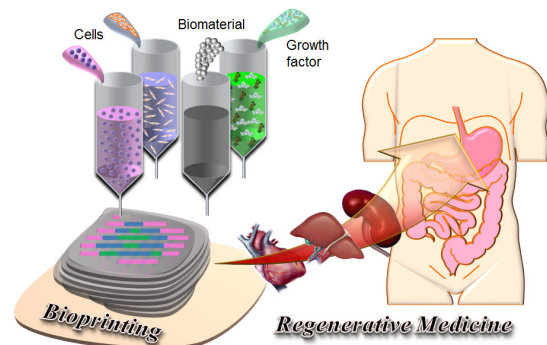


그림 1. 조직 공학을 위한 장기 프린팅 기술.

하지 못하다.^{21,22} 이러한 특징은 프린팅 된 구조물의 이식을 매우 어렵게 하며, 이식 후에도 외부 자극에 의하여 쉽게 무너지게 만든다. 높은 강성과 좋은 세포 적합성을 가진 바이오 잉크의 개발은 젯팅 기반 프린팅 기술을 조직 공학에 적용하는데 매우 중요한 연구 분야 중의 하나이다.

토출 기반 프린팅 기술은 마이크로 노즐을 통한 연속적인 재료의 프린팅을 3차원 가공에 이용한다. 이 기술은 바이오 잉크의 토출을 얻기 위하여 크게 2가지 방식을 사용한다. 하나는 정교한 공압의 크기 조절을 통하여 필요로 하는 토출량을 조절한다.^{17,23} 다른 하나는 주사기 펌프 방식을 바탕으로 피스톤의 변위 조절에 의하여 바이오 잉크의 토출량을 정교하게 조절한다.²⁴⁻²⁶ 첫 번째 방법은 카트리지의 안의 압력을 일정하게 유지시켜 주므로 프린팅 과정에서 세포에 작용하는 응력 크기의 조절이 용이하다. 반면에, 주사기 펌프를 이용하는 방법은 정해진 부피의 토출을 얻기 쉬운 제어 특성을 가진다. 이러한 프린팅 모듈들을 사용하여 가교제를 포함하는 높은 점성의 바이오 잉크를 직접 프린팅 하여, 가교 및 3차원 형상 가공이 이루어진다.²³ 그 외에, 매우 높은 점성의 재료를 사용하는 경우는 3차원 공간에서 필요로 하는 구조물을 가공한 후 가교가 이루어지기도 한다.²⁷ 토출 기반 프린팅 방식은 젯팅 방식에 비하여 넓은 재료의 선택성을 가진다. 매우 높은 점성을 가진 재료도

표 2. 장기 프린팅 기술의 조직 공학 적용 사례

기술	조직	세포	성장인자	재료	기타
젯팅 기반 장기 프린팅	세포 프린팅	혈관 Endothelial cell, Smooth muscle cell	—	피브린	53
		심장 Cardiomyocyte	—	알긴산염	10
		신경 Embryonic motoneuron cell, Hippocampal cell, Cortical cell, Neuronal Precursor cell	—	Soy agar, 콜라젠	19,41
	성장인자 프린팅	뼈 Muscle-derived stem cell	BMP-2	피브린	54
		근육 Myoblast, Mesenchymal Fibroblast	FGF-2, BMP-2	피브린	38
		신경 Neural stem cell	CNTF, VEGF	Fibrin, 콜라젠	37
토출 기반 장기 프린팅	세포 프린팅	혈관 Endothelial cell, Cardiac cell, Smooth muscle cell, Fibroblast	—	콜라젠, 아가로즈, 알긴산염	20,24,25
		뼈 Bone marrow stromal cell, Endothelial progenitor cell	—	아가로즈, 알긴산염	27
		신경 Bone marrow stem cell, Schwann cell	—	아가로즈	43
	성장 인자 프린팅	뼈-연골 Endogeneous stem cell	TGF- β	Hydroxyapatite, Poly(e-caprolactone)	55
기타 장기 프린팅	세포 프린팅	혈관 Endothelial cell, Mesenchymal stem cell	—	—	56

가공이 가능하여, 적층 공정 시에 보다 두꺼운 단층의 제작이 가능하다. 이러한 특징은 젯팅 방식에 비하여 사이즈가 큰 가공물의 제작을 용이하게 한다. 또한 마이크로 노즐을 이용하여 마이크로 스케일의 분해능을 얻을 수 있고, 다중 카트리지 시스템을 사용하여 여러 가지의 바이오 잉크를 동시에 활용한 구조물 제작이 가능하다.²⁶⁻³⁰ 지금까지 토출 기반 방식을 통하여 약 100 μm 의 세포 프린팅 분해능 및 90% 이상의 생존률 공정 결과가 수 차례 보고되었다(표 1). 그러나 이 기술은 가공의 최소 형상 단위가 '선'으로 이루어지기 때문에 매우 복잡한 내부 구조를 구현하기 쉽지 않으며, 아직은 약한 강성을 가진 하이드로젤을 이용한 프린팅 연구가 주를 이루고 있다.²⁷ 이미 언급된 바와 같이 약한 강성을 가진 하이드로젤만을 이용하여서는 임상 적용에 용이한 높은 내구성을 가진 구조물의 가공이 어렵다. 이러한 관점에서 최근 폴리카프로락톤과 같이 상대적으로 높은 강성을 가지는 열가소성 생체 플라스틱과 하이드로젤을 동시에 이용한 하이브리드 구조물 가공에 대한 연구가 점차 이루어지고 있다.³⁰⁻³² 구조물이 필요로 하는 물리적 강성은 고강성 플라스틱이, 특정 조직 재생을 위한 생물학적 환경은 프린팅된 바이오 잉크가 분담하게 된다.

젯팅 및 토출 기반 방식 이외에도 다양한 종류의 장기 프린팅 기술들이 소개된 바 있다. Laser-guided direct writing,^{33,34} UV 광 마스크를 이용하는 포토리소그래피,³⁵ 전기장을 이용하는 enhanced field-induced dielectrophoresis trap³⁶ 등의 기술들이 세포를 이용한 패턴링을 위하여 소개되었다. 이 기술들은 2차원 패턴링에서 보다 정밀한 분해능을 자랑한

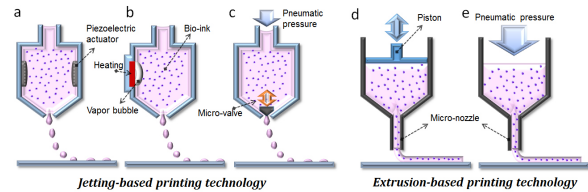


그림 2. 장기 프린팅 기술의 분류: 압전 소재(a), 열 소재(b) 그리고 공압 및 마이크로 밸브(c)를 이용한 젯팅 기반 프린팅 기술. 그리고 피스톤을 이용하는 주사기 펌프 기반 (d)과 공압 (e)을 이용하는 토출 기반 프린팅 기술의 개념도.

다. 그러나 3차원 가공에는 용이하지 못하다는 단점을 가지고 있다.⁹

2.2 장기 프린팅 기술의 조직 공학 적용 사례

장기 프린팅 기술은 3차원 생체모방형 세포 구조를 구현할 수 있는 가장 진보된 기술이다. 이러한 장기 프린팅 기술의 조직 공학 적용은 크게 2가지 접근 방법으로 나뉘어진다(그림 3, 표 2). 하나는 인체에서 얻어지는 다양한 종류의 세포를 이용한 패턴링으로 특정 조직 재생을 이루려는 연구이다. 다른 하나는 생체 활성 인자인 성장 인자의 패턴링을 통하여 줄기 세포 연구에 적용하는 것이다.^{18,37-40}

지금까지 혈관내피세포, 근육 세포, 신경 줄기세포, 골수 줄기 세포 등 많은 종류의 세포들이 장기 프린팅 실험에 이용되었다. 보통 80-90% 이상의 세포 생존률이 프린팅 공정에서 유지되고 있음이 보고되었다(표 1). 그리고 이를 이용하여 뼈, 근육, 연골, 신경, 피부 등 다양한 종류의 조직 재생에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다(표 2). Boland

박사팀 등은 잉크젯 프린팅 기술을 이용하여 다양한 결과를 소개하였다.^{10,19,41} 이 팀은 대량 생산되는 잉크젯 프린터를 세포 프린팅 공정 개발에 응용하였다. 신경 세포를 이용한 세포 구조물 가공 결과 및 이의 전기 생리학적 특성 평가 결과를 소개하였다.¹⁹ 그들은 또한 심장 근육 세포를 포함하는 알긴산염/젤라틴 하이드로겔로 이루어진 3차원 심장 형상 가공 및 이에 전기적 자극을 가하여 프린팅 된 근육 세포의 기능이 유지되고 있음을 보여주었다(그림 3a).¹⁰ Cui 등은 잉크젯 프린팅 기술을 이용한 수십 μm 의 크기의 미세 혈관 유사 구조체 제작 방안을 소개하였다.²⁰ 피브린 하이드로겔을 이용하여 혈관 내피 세포를 담고 있는 10 μm 크기의 내경을 가진 혈관 구조를 제작하였다(그림 3b). 그리고 약 21일 간의 생체 외 배양 동안 프린팅 된 세포들이 혈관 구조를 잘 유지하고 있는 것을 보여주었다. 그리고 Lee 등은 공압 기반 젯팅 시스템을 바탕으로 다층 구조를 가지는 피부의 특성을 반영하기 위한 섬유아세포와 각질 세포의 프린팅 기술을 소개하였다(그림 3c).¹⁴ 그리고 3차원 표면 위로의 프린팅 결과를 보여줌으로써, 임의 형상의 피부 상처 수복을 위한 프린팅의 가능성을 보여주었다.

Forgacs 연구팀은 토출 기반 프린팅 방식을 바탕으로 세포와 이로부터 생성된 세포 외 기질로만 구성된 구조물 가공 방안을 소개하였다.²⁴ 이 기술은 프린팅에 어떠한 생체 재료로 이용되지 않았다는 것이 가장 큰 특징이다. 프린팅 이후에는 구조체에 포함된 세포들이 세포 외 기질을 왕성하게 분비하며, 자가 조립 과정을 거쳐 성숙된 구조를 형성하게 된다. 이 기술을 바탕으로 혈관 및 신경 조직 재생과 같은 여러 연구 결과들이 소개되었다. Jakab 등은 내피 세포를 이용하여 혈관 유사 구조체의 제작 결과를 소개하였다.⁴² Norotte 등은 평활근 세포와 섬유아 세포를 동시에 이용하여 300-500 μm 의 혈관 구조를 가지는 세포 구조물 제작 결과 및 이의 세포 융합 현상을 보여주었다(그림 3d).²⁵ 그리고 Marga 등은 평활근 세포, 섬유아 세포 및 혈관 내피 세포인 3종의 세포를 동시에 활용한 혈관 유사 구조물 가공 결과를 소개하였다.⁴³ 그리고 21일 동안의 생체

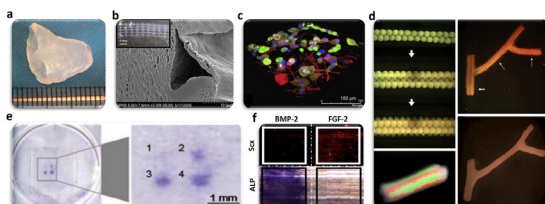


그림 3. 장기 프린팅 기술의 조직 공학 적용 사례. (a) 젯팅 기반 프린팅 기술을 이용한 심장 형상의 세포 프린팅 결과,¹⁰ (b) 마이크로 혈관 구조를 가지는 피브린 젤 구조물 제작 결과의 SEM 이미지,²⁰ (c) 섬유아 세포 및 각질 세포를 이용한 다층 피부 모사 구조의 프린팅 결과,¹⁴ (d) 세포 융합체로 제작된 혈관 유사 구조물,²⁵ (e) 국소 부위에서만 유도된 근육 유래 줄기 세포의 골 분화 결과, Alkaline phosphatase 염색 결과,¹⁸ (f) 프린팅된 성장 인자의 종류(BMP-2 및 FGF-2)에 따른 세포의 특성 변화.³⁸

외 배양 동안 생성되는 세포 외 기질에 의하여 제작된 구조물의 기계적 물성이 향상되고 있는 것을 보여주었다.

반면에 젯팅 기반 기술을 이용한 생체 도포 기술도 소개되었다. 미국의 웨이크포레스트 재생의학 연구팀은 화상 치료를 위하여 사람의 피부에 세포를 직접 프린팅 할 수 있는 피부 프린팅 기술을 개발하였다.⁴⁴ 개발된 기술의 검증 위하여 돼지의 피부 상처에 섬유아 세포 및 각질 세포로 이루어진 다층 구조물의 성공적인 프린팅과 이의 치료 효과를 보여주었다. 그 외에도, 웨이크포레스트 재생의학 연구팀은 다양한 종류의 세포 및 생체 활성 인자들을 이용하여, 임상에 적용할 수 있는 크기, 형상 및 기계적 물성을 가진 세포 구조물 가공이 용이한 복합 프린팅 기술을 소개하였다.³¹ 생분해성 열가소성 플라스틱과 바이오 잉크를 동시 프린팅 하여 실제 사람의 귀, 근육, 뼈 등의 형상 및 크기를 가진 구조물 가공 및 조직재생 결과를 성공적으로 보여주었다.

그 외에도 성장 인자의 패터닝이 줄기 세포에 미치는 영향에 관한 실험 결과들이 여러 연구자들로부터 소개되었다.^{18,37-40} 성장 인자를 디자인된 형태로 패터닝한 후 이에 따른 줄기 세포의 분화 및 이동 특성에 대한 결과들이 소개되었다. Ilkhanizadeh 등은 ciliary neurotrophic factor와 fetal bovine serum을 평면 위에 패터닝 한 후, 신경 줄기 세포를 배양하였다.³⁷ 그 결과 성상 세포 및 평활근 세포로의 분화가 위치에 따라 조절이 가능하다는 것을 보여주었다. 그리고 Phillippi 등은 BMP-2(bone morphogenic protein 2)를 피브린 층에 정교하게 프린팅 한 후 근육 유래 줄기 세포를 배양하였다.¹⁸ 그 결과 프린팅 된 BMP-2의 효과가 약 144시간 동안 지속된다는 것을 보여주었고, 프린트 된 국소 부위에서만 골 분화가 이루어짐을 보여주었다(그림 3e). Ker 등은 tendon-promoting fibroblast growth factor-2와 bone-promoting BMP-2를 평행하게 정렬된 마이크로 파이버 위에 프린팅하여, 근세포, 인대 세포 그리고 골 아세포로의 다중 분화를 유도할 수 있다는 것을 보여주었다(그림 3f).³⁸ Lee 등은 공압 기반 젯팅 시스템을 이용하여 시간 조절형 성장 인자 전달 시스템을 소개하였다.³⁹ 그리고 이를 이용하여 신경 줄기 세포의 분화에 대한 공간적 제어 및 세포 이동의 조절이 가능하다는 것을 보여주었다.

2.3 현재의 어려움과 미래 전망

지금까지 소개된 장기 프린팅 기술들 및 이를 이용한 실험 결과들은 조직 공학의 발전에 새로운 가능성을 보여주었다. 그러나 장기 프린팅 기술의 현재 수준은 조직 공학에서 필요로 하는 모든 조건을 아직 충족시켜주지는 못하고 있다. 비록 다양한 프린팅 기술들이 소개되었지만, 이를 이용한 동물 실험 사례는 사실상 많지 않다. 이는 대부분의

장기 프린팅 기술이 약한 강성을 가지는 하이드로젤을 프린팅에 이용하기 때문이다. 제작되는 구조물의 강성이 약하여 동물 실험 과정에서의 수술 과정을 지탱하기 힘들다. 또한 이식 이후에도 정밀하게 가공된 구조물이 외부 자극에 의하여 쉽게 무너진다. 따라서 프린팅이 용이하며, 좋은 생체 친화성을 가지고, 높은 강성을 가지는 바이오 잉크의 개발이 무엇보다도 중요한 시점이다. 이러한 관점에서 최근 몇몇 연구자들이 높은 강성의 플라스틱과 바이오 잉크를 동시에 활용한 복합형 3차원 프린팅 기술들을 소개하였다.^{30-32,45} 높은 강성의 재료가 약한 기계적 물성을 가지는 바이오 잉크가 무너지는 것을 보호하는 역할을 수행하게 된다. 최근에 시작된 연구들로서, 많은 연구자들이 현재의 bioprinting이 가지는 강성문제를 해결할 수 있는 좋은 방안이 될 것으로 기대하고 있다. 그리고 인체 내 조직은 매우 복잡한 3차원 마이크로 구조와 매크로 이상의 크기를 가진다. 이러한 복잡한 마이크로 구조와 크기를 현재 프린팅 기술이 가지는 가공 분해능과 3차원 가공 성능으로는 구현하기가 쉽지 않다. 젯팅 기반 프린팅 기술은 큰 크기의 구조물 가공이 용이하지 않으며, 토출 기반 프린팅 기술은 가공 최소 단위가 '선'이므로 복잡한 마이크로 구조를 가진 가공물 제작이 상대적으로 어렵다. 정밀하면서도 복잡한 마이크로 구조물을 제작할 수 있으며, 임상 적용이 가능한 크기의 구조물 가공이 용이한 방안에 대한 연구가 필요할 것이다. 그리고 3차원 공간에서의 세포 간 상호작용에 대한 연구가 필요하다. 조직 재생에서 세포들 간의 상대적인 위치는 특정 조직 재생에 큰 영향을 준다. 따라서 세포들 간의 상호 작용에 관한 연구는 프린팅 기술을 이용하여 제작해야 할 조직 구조물의 3차원 패턴 정보를 제공하여 준다. 가공 속도의 향상에 대한 연구도 필요하다. 토출 기반 방법이 비록 젯팅 기반 방법 보다 빠른 가공 속도를 가지고 있지만, 프린팅 시 노즐 내벽에서 발생하는 전단응력이 세포 손상을 유도하기 때문에 사용 가능한 공정 변수의 범위가 제한되어 있다.⁴⁶⁻⁴⁷ 따라서 프린팅으로 얻을 수 있는 가공속도 크게 제한되어 있다. 미래 의료를 위한 장기 프린팅 기술은 세포 손상을 최소화할 수 있으면서도 빠른 가공을 이룰 수 있어야 한다. 현재 가공 속도를 향상시키기 위한 다양한 종류의 새로운 방안들을 제시하고 있다.⁴⁸ 가까운 미래에는 현재의 기술이 가지는 가공 속도의 어려움을 극복할 수 있을 것이다.

장기 프린팅은 기존 조직 공학에서 사용되는 기술로는 어려웠던, 새로운 가능성을 보여 주고 있다. 비록 장기 프린팅 기술이 극복해야 할 여러 가지 장애물이 존재하지만, 많은 연구자들이 이를 극복하기 위한 다양한 대안들을 제시하고 있다. 멀지 않은 미래에 이를 극복하고 임상에 적용할 수 있는 기능성 복합 조직 그리고 나아가서는 장기 재생

을 장기 프린팅 기술로 이룰 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. C. Mason and P. Dunnill, *Regen. Med.*, **3**, 1 (2008).
2. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).
3. A. Atala, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **20**, 575 (2009).
4. A. Atala, S. B. Bauer, S. Soker, J. J. Yoo, and A. B. Retik, *Lancet*, **367**, 1241 (2006).
5. V. Mironov, T. Boland, T. Trusk, G. Forgacs, and R. R. Markwald, *Trends Biotechnol.*, **21**, 1571 (2003).
6. E. S. Place, N. D. Evans, and M. M. Stevens, *Nat. Mater.*, **8**, 457 (2009).
7. B. Derby, *Science*, **338**, 921 (2012).
8. C. C. Chang, E. D. Boland, S. K. Williams, and J. B. Hoying, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **98**, 160 (2011).
9. B. Guillotin and F. Guillemot, *Trends. Biotechnol.*, **29**, 183 (2011).
10. T. Xu, C. Baicu, M. Aho, M. Zile, and T. Boland, *Biofabrication*, **1**, 035001 (2009).
11. T. Boland, T. Xu, B. Damon, and X. Cui, *Biotechnol. J.*, **1**, 910 (2006).
12. H. P. Le, *J. Imaging Sci. Technol.*, **42**, 49 (1998).
13. J. Bohandy, B. Kim, and F. Adrian, *J. Appl. Phys.*, **60**, 1538 (1986).
14. W. Lee et al., *Biomaterials*, **30**, 1587 (2009).
15. W. C. Wilson and T. Boland, *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, **272**, 491 (2003).
16. B. J. de Gans, P. C. Duineveld, and U. S. Schubert, *Adv. Mater.*, **16**, 203 (2004).
17. S. Khalil, and W. Sun, *J. Biomech. Eng.*, **131**, 111002 (2009).
18. J. A. Phillippi et al., *Stem Cells*, **26**, 127 (2008).
19. T. Xu et al., *Biomaterials*, **27**, 3580 (2006).
20. X. Cui and T. Boland, *Biomaterials*, **30**, 6221 (2009).
21. P. Carmeliet, and R. K. Jain, *Nature*, **407**, 249 (2000).
22. R. K. Jain, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **1**, 241 (1999).
23. R. Landers, U. Hübner, R. Schmelzeisen, and R. Mülhaupt, *Biomaterials*, **23**, 4437 (2002).
24. K. Jakab et al., *Tissue Eng. Part A*, **14**, 413 (2008).
25. C. Norotte, F. S. Marga, L. E. Niklason, and G. Forgacs, *Biomaterials*, **30**, 5910 (2009).
26. C. M. Smith et al., *Tissue Eng. Part A*, **10**, 1566 (2004).
27. N. E. Fedorovich, J. R. De Wijn, A. J. Verbout, J. Alblas, and W. J. Dhert, *Tissue Eng. Part A*, **14**, 127 (2008).
28. D. L. Cohen, E. Malone, H. Lipson, and L. J. Bonassar, *Tissue Eng. Part A*, **12**, 1325 (2006).
29. Y. Yan et al., *J. Bioact. Compat. Polym.*, **20**, 259 (2005).
30. J.-H. Shim, J.-S. Lee, J. Y. Kim, and D.-W. Cho, *J. Micromech. Microen.*, **22**, 085014 (2012).
31. H.-W. Kang, S. J. Lee, A. Atala, and J. J. Yoo, U.S. Patent, 13,267,448 (2012).
32. W. Schuurman et al., *Biofabrication*, **3**, 021001 (2011).

33. D. J. Odde and M. J. Renn, *Biotechnol. Bioeng.*, **67**, 312 (2000).
34. Y. Nahmias, R. E. Schwartz, and C. M. Verfaillie, and D. J. Odde, *Biotechnol. Bioeng.*, **92**, 129 (2005).
35. V. A. Liu and S. N. Bhatia, *Biomed. Microdevices*, **4**, 257 (2002).
36. C.-T. Ho, R.-Z. Lin, W.-Y. Chang, H.-Y. Chang, and C.-H. Liu, *Lab Chip*, **6**, 724 (2006).
37. S. Ilkhanizadeh, A. I. Teixeira, and O. Hermanson, *Biomaterials*, **28**, 3936 (2007).
38. E. D. Ker *et al.*, *Biomaterials*, **32**, 8097 (2011).
39. Y.-B. Lee *et al.*, *Exp. Neurol.*, **223**, 645 (2010).
40. J. W. Lee *et al.*, *Biomaterials*, **32**, 744 (2011).
41. T. Xu, J. Jin, C. Gregory, J. J. Hickman, and T. Boland, *Biomaterials*, **26**, 93 (2005).
42. K. Jakab, A. Neagu, V. Mironov, R. R. Markwald, and G. Forgacs, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 2864 (2004).
43. F. Marga *et al.*, *Biofabrication*, **4**, 022001 (2012).
44. K. W. Binder, A. J. Allen, J. J. Yoo, and A. Atala, *Gene. Ther. Regul.*, **6**, 33 (2011).
45. F. P. Melchels *et al.*, *Prog. Polym. Sci.*, **37**, 1079 (2012).
46. K. Nair *et al.*, *Biotechnol. J.*, **4**, 1168 (2009).
47. R. Chang, J. Nam, and W. Sun, *Tissue Eng. Part A*, **14**, 41 (2008).
48. C. J. Hansen *et al.*, *Adv. Mater.*, **25**, 2 (2013).
49. T. Boland *et al.*, *Mater. Sci. Eng. C Biomim. Supramol. Syst.*, **27**, 372 (2007).
50. T. Xu, H. Kincaid, A. Atala, and J. J. Yoo, *J. Manuf. Sci. Eng.*, **130**, 021017 (2008).
51. R. E. Saunders, J. E., Gough, and B. Derby, *Biomaterials*, **29**, 193 (2008).
52. A. Khademhosseini *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **79**, 522 (2006).
53. P. Wu and B. Ringeisen, *Biofabrication*, **2**, 014111 (2010).
54. J. A. Phillippi *et al.*, *Stem Cells*, **26**, 127 (2008).
55. C. H. Lee *et al.*, *Lancet*, **376**, 440 (2010).
56. R. Gaebel *et al.*, *Biomaterials*, **32**, 9218 (2011).