잉크젯 기반 바이오 프린팅

Inkjet-Based Bioprinting

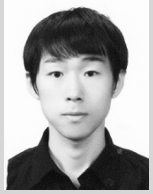
김영권[1] · 윤세정[2] · 박주안[3] · 정성준[2,3]
Young Kwon Kim[1] · Sejeong Yoon[2] · Ju An Park[3] · Sungjune Jung[2,3]

[1]Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science and Technology
77, Cheongam-ro, Nam-gu, Pohang, Gyeongsangbuk-do 37673, Korea
[2]School of Interdisciplinary Bioscience and Bioengineering, Pohang University of Science and Technology
77, Cheongam-ro, Nam-gu, Pohang, Gyeongsangbuk-do 37673, Korea
[3]Department of Creative IT Engineering, Pohang University of Science and Technology
77, Cheongam-ro, Nam-gu, Pohang, Gyeongsangbuk-do 37673, Korea
E-mail: sjjung@postech.ac.kr

1. 서론

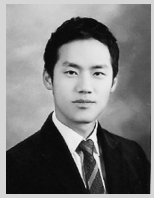
3D 바이오 프린팅 기술은 3D 프린터를 이용하여 살아있는 인간의 장기나 조직을 제작하고 재생할 수 있는 기술이다. 현재 바이오 프린팅에 쓰이는 장비 종류는 마이크로압출, 레이저, 잉크젯 방식 등이 있다. 이 중 프린팅 장비 구현 및 사용이 용이한 마이크로 압출 방식은 처음 바이오 프린팅 기술에 사용되기 시작하여 현재까지 국내외적으로 가장 많이 사용되고 있다. 이 압출 방식의 프린팅 기술을 바탕으로 스캐폴드 기반의 조직공학(scaffold-based tissue engineering)이 많은 발전을 거듭해 오고 있으나, 최근 스캐폴드 없이 세포 직접 프린팅 기술(scaffold-free 3D cell-printing)을 이용하여 조직을 재현하는 연구도 진행 중이다. 세포와 지지체 역할을 하는 바이오물질을 동시에 토출하여 조직을 재현해내는 세포 직접 프린팅 방식으로는 잉크젯 기술이 대표적이다. 잉크젯 프린팅 기술은 1900년대 중반에 개발이 시작되어 주로 문서 및 그래픽인쇄에 사용이 되어져 왔고, 최근 인쇄전자분야에서 플렉서블 회로 및 디스플레이를 제작하는 데에도 적용이 되고 있다. 잉크젯 프린팅 방식은 다른 바이오 프린팅 기술과 비교해서 해상도 및 인쇄속도가 우수하며 피코리터급 잉크 액적을 생성 및 컨트롤 할 수 있는 드롭-온-디맨드(drop-on-demand, DOD) 방식이어서 피부나 각막같이 얇은 두께의 조직을 고정밀로 재생해야 하는 응용에는 적합한 기술이다.[1] 본 글에서는 잉크젯 기반의 바이오 프린팅 기술에 대해 소개하고 잉크젯용 바이오 잉크(bio ink), 세포 프린팅 및 3차원 프린팅 적용사례에 대해 살펴보고자 한다.

Author



김영권

2010	포항공과대학교 기계공학 (학사)
2010–현재	포항공과대학교 기계공학 (석박사통합과정)



윤세정

2014	부산대학교 나노과학기술공학 (학사)
2015–현재	포항공과대학교 시스템생명 공학 (석사과정)

박주안

2014	한동대학교 생명과학 (학사)
2014–현재	포항공과대학교 창의IT융합 공학과 (석박사통합과정)

정성준

2002	인하대학교 전기공학 (학사)
2004	광주과학기술원 정보통신공학 (석사)
2011	케임브리지대학교 생산공학 (박사)
2004–2007	삼성전자 디지털프린팅사업부 (선임연구원)
2011–2013	케임브리지대학교 물리학과 (Post-Doc.)
2013–현재	포항공과대학교 창의IT융합공학과 조교수

2. 본론

2.1 잉크젯 프린팅 기술의 개요

현대 잉크젯 프린팅의 역사는 영국의 물리학자 Lord Rayleigh가 액체 제트 및 불안정성에 대한 여러 편의 시리즈 논문을 출판하면서 시작됐다.[2,3] 주로 초고속 라벨링 및 마킹용도에 사용되는 연속방식의 잉크젯(continuous inkjet) 기술이 1950년 경에 먼저 발명이 되었고, 현재 바이오 프린팅에 적용이 되고 있는 드롭-온-디맨드 잉크젯기술은 1970년대에 처음 개발되어 지금에 이루고 있다. 잉크젯 프린팅 기술의 핵심은 피코리터급 액적을 생성 및 정밀 분사하는 프린트헤드 기술이다. 드롭-온-디맨드 방식은 그 헤드의 구동방식에 따라 열방식과 피에조방식으로 나뉜다. 열방식의 잉크젯은 HP와 Canon이 개발하여 명명한 버블젯(bubble-jet) 이라고도 잘 알려져 있는데, 버블젯헤드는 보통 수백개의 노즐을 가지고 있으며, 각 노즐 뒤에는 피코리터급 액적을 토출시킬 수 있는 박막히터와 챔버로 구성되어 있다. 토출 프로세스는 아래 그림 1에 나와 있다. 먼저 박막히터에 전기펄스를 가하면, 히터로부터 100 ℃ 이상의 열이 순간적으로 발생하게 되고, 그로 인해 기포핵(bubble nucleation)이 박막 위에 형성된다. 이렇게 생성된 기포핵들은 박막의 온도상승과 함께 계속 확장(bubble growth)

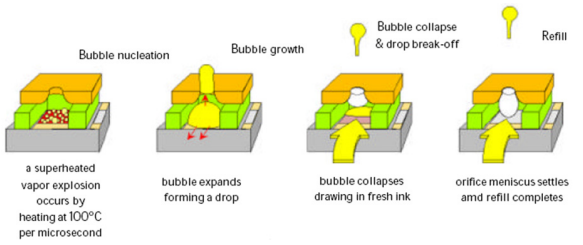


그림 1. 열방식 잉크젯 프린트헤드의 잉크 토출 사이클(Adapted from HP Techpress 1999).

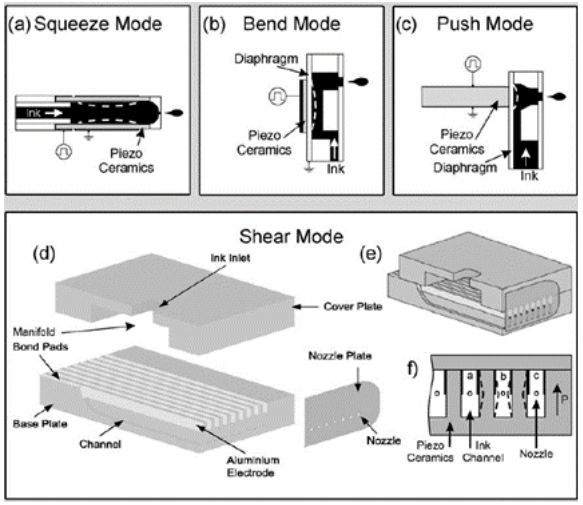


그림 2. 구동모드에 따른 드롭-온-디맨드 잉크젯프린트헤드.[4]

되고, 기포의 팽창력으로 챔버 내의 잉크는 노즐 밖으로 밀려나감으로써 아주 작은 액적을 토출시키게 된다. 그렇게 발사되어 나간 잉크의 공간으로 새로운 잉크가 유입이 되며, 이 같은 프로세스는 초당 최고 20,000번 이상 반복된다.

피에조타입의 프린트헤드는 전기에너지를 잉크챔버 내부의 기계적 변형으로 바꾸어주는 피에조 물질을 이용하여 잉크를 토출시킨다. 그림 2에서 보는 것처럼 피에조 잉크젯 기술은 일반적으로 액적을 생성시키는데 사용되는 챔버 내 변형모드에 따라 스퀴즈 모드(squeeze mode), 벤드 모드(bend mode), 푸쉬 모드(push mode), 시어 모드(shear mode)로 구분지을 수 있다.[4] 그림 3a는 시어모드로 동작하는 프린트 헤드의 노즐부를 잘 보여주고 있으며, 그림 3b는 그 프린트헤드에서 토출되고 있는 반지름 30 μm의 잉크 액적이 약 7 m/s로 제팅되는 모습을 초고속 카메라로 촬영한 이미지를 보여주고 있다.

프린트헤드에서 토출되는 잉크젯 유체의 제팅현상은 주로 관성(inertia), 표면에너지(surface energy) 및 점성(viscosity)에 의해 제어된다. 잉크젯 유체의 토출현상은 다음과 같은 무차원수로 손쉽게 예측이 가능하다. 그림 4는 제팅가능한 잉크젯 유체의 물성 범위를 두 개의 무차원수 - 오네소지 수(Ohnesorge number: 점성력(viscous force)과 표면장력(surface tension force)의 비) 와 웨버 수(Weber number: 관성력과 표면장력의 비)로 나타낸 그래프이다. 드롭-온-디맨드 잉크젯의 경우 특정 오네소지 수(0.1-1)와 웨버 수(10-100)를 갖는 뉴톤유체를 사용해야 안

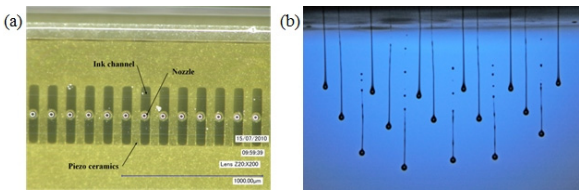


그림 3. (a) 시어모드 프린트헤드의 노즐 이미지 (200×, captured by Keyence VHX-1000)(Xaar XJ126-200). (b) 프린트헤드에서 토출되는 피코리터 액적의 초고속 이미지.

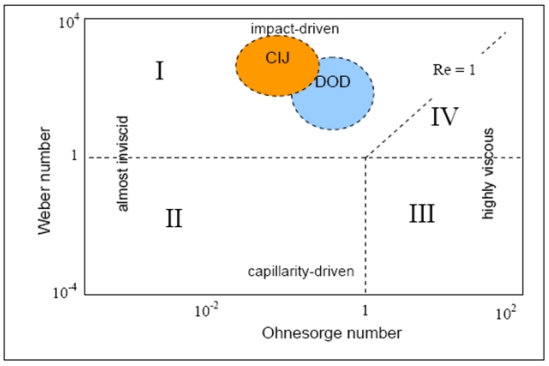


그림 4. 무차원수로 나타낸 잉크젯 잉크의 제팅가능한 유체특성. CIJ: Continuous Inkjet, DOD: Drop-on-Demand inkjet.[6]

정적인 토출이 가능하다는 것을 알려주고 있다. 이를 일반적으로 수십 마이크론의 노즐 사이즈를 가지는 잉크젯프린팅 방식에 적용해 보면 0.5-20.0 mPa·s 범위의 점도와 20-70 mN/m의 표면장력 조건이 필요하다는 것을 알 수 있다. 무차원수와 관련한 좀 더 자세한 사항은 S. Schinaffino와 G. D. Martin 등의 논문에서 찾을 수 있다.[5,6]

2.2 잉크젯용 바이오 잉크

바이오 잉크란 조직체를 재생하기 위해 바이오 프린터에 이용되는 살아있는 세포와 생체물질을 칭한다. 살아있는 세포를 잉크젯 프린팅으로 패턴화하기 위해 필요한 바이오 잉크의 조건은 다음과 같다.

첫째, 세포 생존이 가능하도록 안정적이고 무독성의 수성 환경(aqueous environment)이면서도 가교 반응 등을 이용하여 3차원 구조의 형성 가능해야 한다(그림 5).[7,8] 현재 바이오 잉크로 가장 범용적으로 사용 중인 생체재료에는 자연 유래 하이드로겔(hydrogel)이나 합성 하이드로겔이 있다.[9] 그중에서도 2003년에 T. Boland 교수 연구팀이 잉크젯 프린팅을 사용하여 0.1% 콜라겐(collagen) 용액을 프린팅한 것을 시점으로,[10] 현재까지 콜라겐은 알긴산(alginate)과 함께 잉크젯 프린팅을 위한 대표적인 바이오 잉크로 사용되고 있다. 콜라겐은 우리 몸을 구성하는 주요한 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM) 단백질로 세포 수용기가 부착 가능한 모티프(motif)가 존재하여,[10] 프린팅 후 세포가 안정적으로 부착하여 생존하고 증식할 수 있도록 돕는다. 알긴산은 해초 유래 자연 생체물질로 이온 가교 반응을 통해 즉각적이고 안정적인 하이드로겔을 형성한다. 알긴산의 경우, 세포가 부착 가능한 모티프를 가지고 있지 않기 때문에 콜라겐이나 피브린과 혼합하여 사용하거나, RGD 펩타이드와 중합하여 바이오 잉크로 이용한다.[11,12]

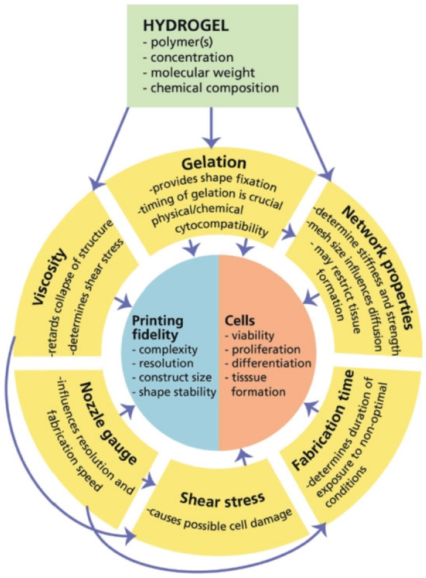


그림 5. 바이오 잉크 필수요소와 상관관계 개념도.[7]

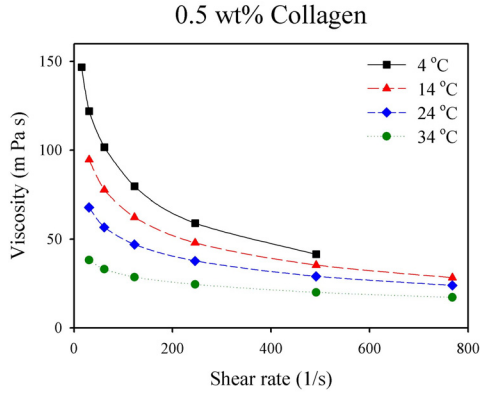


그림 6. 돼지피부유래 콜라겐 I 용액 잉크의 농도에 따른 전단 점도 측정 결과.

둘째, 잉크젯 프린터로 액적 토출이 가능한 유체 및 유변학적 성질을 가져야 한다. 2.1절에서 언급 했듯이 수십 μm의 노즐 직경을 가지는 피에조 잉크젯 방식에서는, 유체가 특정 점도와 표면장력 조건을 만족해야 프린팅이 가능하다.[13] 하지만 전단유동화(shear thinning) 성질을 가지는 비뉴톤 유체의 경우에는 초기 점도가 높더라도 잉크젯 프린팅이 가능할 수 있다. 이는, 잉크젯 노즐에서 잉크가 토출될 때 잉크 유체에 인가되는 전단율(shear rate)이 10,000 - 100,000 1/s이기 때문이다. 콜라겐이 이와 같은 경우에 속한다. 한 예로, 콜라겐은 14 ℃에서 약 100 mPa·s의 초기 점도를 가지지만, 전단율이 높아질수록 20 mPa·s로 서서히 감소하는 경향을 보인다(그림 6). 이러한 유체특성에 기인하여 콜라겐이 잉크젯 프린팅에 사용되고 있다.

2.3 잉크젯 세포 프린팅

문서와 그림 출력에 사용되왔던 잉크젯 프린팅 기술은 세포 프린팅에 적용되기 전에, 세포 부착 단백질(cell adhesion protein)과 하이드로겔을 비롯하여 세포가 없는 다양한 바이오 잉크들에 사용되었다. 바이오 프린팅의 효시로써, R.

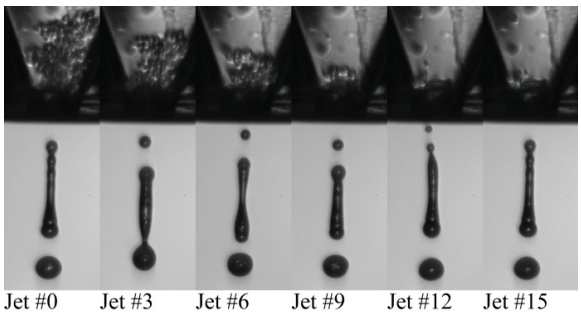


그림 7. 초고속 카메라로 관찰된 세포 집합체(cell aggregate)의 제팅현상.

J. Klebe 교수 연구팀은 상용화된 HP프린터를 사용하여 세포 부착 단백질의 하나인 섬유결합소(fibronectin)를 프린팅한 뒤 SV-T2(SV40-transformed BALB-3T3 cell) 세포를 파종(seeding)하였다.[14] 이와 유사한 기능으로, T. Boland 교수 연구팀은 Canon프린터를 사용하여 콜라겐을 프린팅한 뒤 쥐의 맥관성 평활근 세포(vascular smooth muscle cell, CLT-1476)를 파종하였다.[10] 한편 잉크젯 프린팅 기술은 세포보다 크기가 작은 수 μm 크기의 대장균(escherichia coli, DH5α) 등의 박테리아 프린팅에도 사용되었고, 이를 통해 살아있는 세포나 조직의 프린팅에도 적용될 수 있는 가능성을 보였다.[15] 이러한 다양한 단백질과 하이드로겔, 박테리아 등의 잉크젯 기반 프린팅 성공사례는 세포 프린팅으로 이어졌고, T. Boland 교수 연구팀의 중국 햄스터 난소세포(chinese hamster ovary cell, CHO) 프린팅을 비롯해 활발히 연구되고 있다.[16]

잉크젯 프린팅 기술이 세포 프린팅에 적용되기 위해서는, 최소한 안정적인 젯팅성능과 높은 세포 생존율이 보장되어야 한다. 먼저 B. Derby 교수 연구팀은 세포담지 잉크(cell-laden ink)의 안정적인 젯팅 조건을 확립하기 위해, 피에조 잉크젯 방식에서 구동 전기신호 파형을 최적화하였고 섬광 촬영기법(stroboscopic photography)으로 젯팅된 액적의 속도와 체적 등을 분석하였다.[13] 한편 안정적인 젯팅을 저해하는 통념적 요인으로, 노즐 직경보다 큰 세포 집합체와 노즐 젖음 현상 등으로 인한 노즐 막힘(nozzle clogging)이 있다고 알려져 있다. 그래서 실험방법상으로, 잉크 카트리지에 세포담지 잉크를 넣기 전에 세포 여과기(cell strainer)를 이용하여 물리적으로 세포 집합체(cell aggregate)를 제거하는 절차를 거치게 된다. 하지만 그림 7에 보이는 것처럼 본 연구팀의 실험에 따르면 프린팅이 장시간 경과하면서 종종 세포가 집합체를 형성하더라도 세포 집합체가 노즐을 통과하는 것을 관찰하였고, 이를 통해 세포집합체가 노즐 막힘의 주요한 원인이 아님을 확인하였다. 노즐 끝단 젖음 현상에 관하여서, Y. Huang 교수 연구팀은 세포 일부가 노즐 끝단에 부착되는 등의 이유로 젖음은 빈번하게 발생하는 현상이라고 보고하면서, 노즐 막힘과의 상관관계보다는 단지 비행각의 편향을 야기한다고만 언급했다.[17]

세포 프린팅 초기에 잉크젯 프린팅과 세포 생존율의 상관관계는 많은 관심을 받았다. 연구 초기에 세포가 좁은 노즐 끝단을 통과하면서 발생하는 전단응력과 열방식에서의 온도 상승 등의 악영향으로 세포가 손상될 것이라는 의견이 팽배했다. 하지만 예상과는 달리, 프린팅 후 세포 생존율과 증식율 등은 만족스러웠다. T. Boland 교수 연구팀은 CHO 세포의 프린팅 후 젖산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH)와 테트라졸륨 검정(tetrazolium compound assay, MTS)을 통해 대조군 대비 90%의 생존율을 얻었다.[16] B.

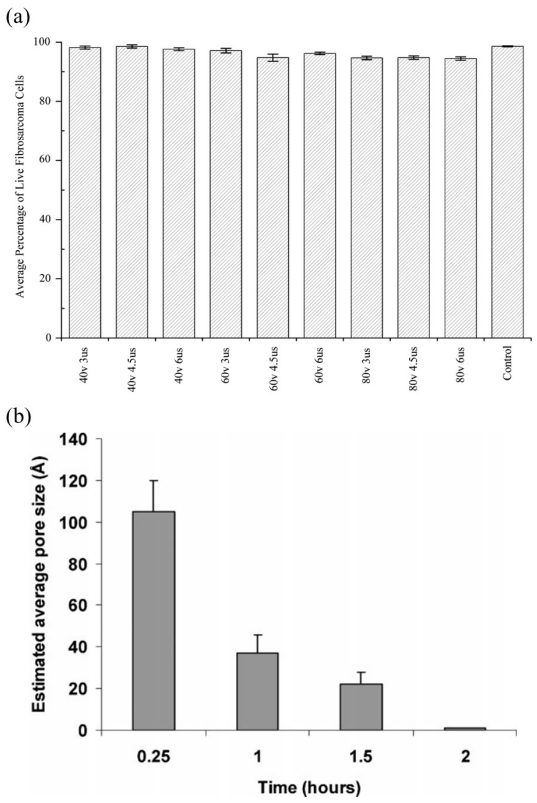


그림 8. 잉크젯 프린팅 이후 세포의 생존율. (a) 피에조 방식의 구동 전기신호에 따른 세포 생존율,[13] (b) 열방식으로 인해 세포막에 생성된 다공의 자가치유 과정.[18]

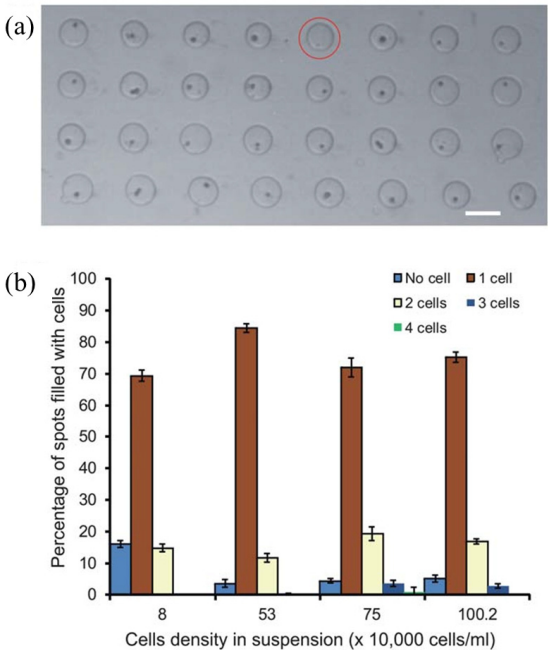


그림 9. 잉크젯을 이용한 단일세포 프린팅. (a) 4×8크기의 배열 프린팅 후 기판 위 액적 내 단일 세포분리 결과, (b) 세포 농도의 따른 액적 내 세포 개수 분포.[21]

Derby 교수 연구팀은 인체 섬유아세포(human fibroblast cell, HT1080)의 프린팅 후 Live/Dead 검정을 통해 대조군 대비 98% 이상의 생존율을 확인했고(그림 8a) Alamar Blue 증식율 검정 결과를 토대로 세포가 프린팅 과정동안 영향을 받지 않았다고 보고했다.[13] 또 T. Boland 교수 연구팀은 열방식의 프린팅에서 열로 인해 세포가 손상되어 세포막에 105 Å 크기의 다공이 생성되지만, 2 시간 이내에 자가치유된다고 보고하였다(그림 8b).[18] 한편, K. R. Martin 교수 연구팀은 잉크젯 노즐을 통과한 직후의 액적 안에 있는 세포를 관찰하였는데, 세포가 약 10^5 g 의 가속도를 경험하는 중에도 변형되지 않음을 통해 전단응력에 의한 세포 손상은 없다고 추정하였다.[19]

잉크젯 기반의 세포 프린팅은 크게 패터닝과 단일 세포 분리(single cell isolation), 이렇게 2 가지 방향으로 연구되어왔다. 먼저, 잉크젯 방식은 비접촉식으로 마스크가 필요 없기 때문에 저비용으로 다양한 패턴 디자인 구성과 신속한 패턴 변화가 가능하다. 또 잉크젯 방식은 소량의 액적을 수 kHz 의 속도로 특정 지점에 정밀하게 위치시킬 수 있고 잉크의 교체가 용이하기 때문에 패터닝에 적합하다. 이러한 장점으로 인해, 잉크젯 기반의 세포 프린팅은 다종의 세포가 복잡한 미세구조로 구성되어 있는 조직이나 장기를 구현하는 기술로 각광받고 있다. 이에 대한 실험적 입증으로, 점으로 이루어진 배열부터 선, 면까지의 2차원 패턴을 넘어 원통, 피라미드, 복잡한 혈관 모방 3차원 구조까지 구현되었다. 3차원 구조물 제작을 위한 하이드로겔 프린팅은 2.4절에 상세히 기재하였다.

다음으로 잉크젯 기반 세포 프린팅 기술은 단일 세포분리 방법으로 활용되고 있다. 진단학과 치료학의 분야에서 시공간적으로 불균일한 세포의 군집을 이용하는 경우 유전학적으로 동일한 세포임에도 상이한 유전자발현이나 거동을 보이기 때문에 평균값을 통해 결과를 해석하는 것은 잘못된 생물학적 이해를 초래할 수 있다.[20] 이런 문제점을 해결하기 위해, 단일 세포분리의 필요성이 대두되었다. 하지만 기존의 세포 분리 방법인 연속 유동 세포분석법(continuous flow cytometry)과 형광표지 세포분류법(fluorescence activated cell sorting, FACS) 등은 세포의 종류에 따라 표현형 특성의 사전 정보가 필요하며 비표지(non-labeled) 세포에는 적합하지 않다는 한계점을 가지고 있다. 한편, 전통적인 잉크젯 기반 세포 프린팅의 경우, 세포는 바이오 잉크 안에 불규칙적으로 분포하기 때문에 액적에 포함된 세포의 개수는 포아송 분포를 따른다고 알려져 있다.[13] 이 때문에 잉크젯 방식에서 액적 내 세포의 개수를 제어하고자, 노즐 내부를 광학 시스템으로 관찰하여 비표지 세포를 프린팅하는 방법이 고안되었다. P. Koltay 교수 연구팀은 독자적으로 잉크젯 헤드를 개발하고 단일 세포가 잘 나오는 세포 농도와 프린팅되는 액적의 체적을 제어해서 87%의 확률로 단일 세포를 프린팅하였다(그림 9).[21] K. Morishima 교수 연구팀은 세포 농도를 낮추어서 평상시 세포가 노즐의 특정 위치에 없는 경우에는 액적을 불필요하므로 버리고, 세포가 노즐의 특정 위치에 감지되는 경우에는 목표 지점으로 기판이 이동해서 프린팅하는 방법을 적용하였다.[22]

2.4 잉크젯 3차원 프린팅

잉크젯 프린팅을 통해 토출된 액체 잉크의 상 변화를 이용하면 안정된 구조체의 제작이 가능하다.[23] 토출된 유체는 온도 등과 같은 환경의 변화나, 광 가교, 이온 가교 등을 통해 하이드로겔이라는 상으로 변화할 수 있다. 하이드로겔은 세포에게 구조적, 생리학적으로 세포 외 기질을 모방할 수 있어서, 세포 친화적인 환경을 제공 해 줄 수 있다.[24-26] 또한 하이드로겔 구조물은 조직 손실 부위를 대체할 수 있는 인공 조직으로서 활용될 수 있으므로 활발하게 연구가 진행되고 있다.[1,8,27] M. Nakamura 교수 연구팀은 HeLa 세포가 담긴 알긴산 수용액을 PVA 가 함유된 염화칼슘 수조에 직접 프린팅 하였고, 이온 가교를 통해 고 종횡비의 3차원 튜브를 만드는 데에 성공했다(그림 10).[28] Y. Huang 교수 연구팀은 실제 혈관 조직의 형태를 모방하여 수직 및 수평으로 갈라진 통합 혈관 모형을 구현함으로써, 3차원 패

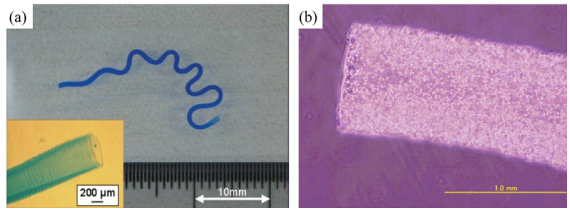


그림 10. (a) 양쪽 끝이 열린 고 종횡비의 겔 튜브의 사진, (b) 함유된 HeLa 세포를 보여주는 사진.[28]

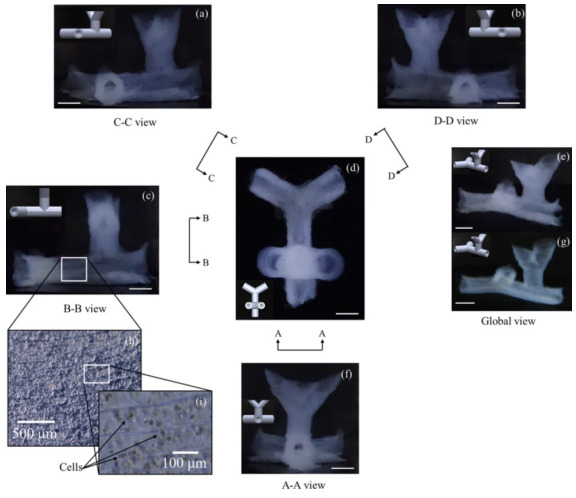


그림 11. 다양한 각도에서 촬영된 알긴산 하이드로겔로 제작된 혈관 모방 모형과 함유된 NIH/3T3 세포.[29]

틴에서의 자유도를 향상시켰다(그림 11). 이 연구 그룹은, Z 축 방향으로 움직이는 기판이 점점 염화칼슘 수용액 수조에 침잠하는 방식을 이용하여 NIH/3T3 세포가 함유된 혈관 모형의 알긴산 하이드로겔 구조물을 제작하였다. 또한, 구조물 제조 후 24시간 이후에도 세포의 생존률이 90% 가까이 되는 것을 토대로 세포에게 큰 부작용이 없는 것을 확인 했다.[29] Arai 등은 이러한 알긴산 수용액 프린팅을 통해 복잡한 모양의 글자 및 그림을 포함하는 하이드로겔 구조물을 제작하였고, 정사각형 면 패턴을 95층 적층하여 5 mm 높이의 피라미드 형상을 만드는데 성공 하였다(그림 12).[30] 같은 종류의 방식이 콜라겐/알긴산 복합 물질로 이루어진 구조물 제작에도 활용 됐다. A. Atala 교수 연구팀은 인체 양수유래 줄기세포(human amniotic fluid derived stem cells, hAFSCs), 방광 평활근세포(detrusor smooth muscle cells, dSMCs), 소의 대동맥내피세포(bovine aortic endothelial cells, bECs)의 세가지 세포종이 각자의 구역

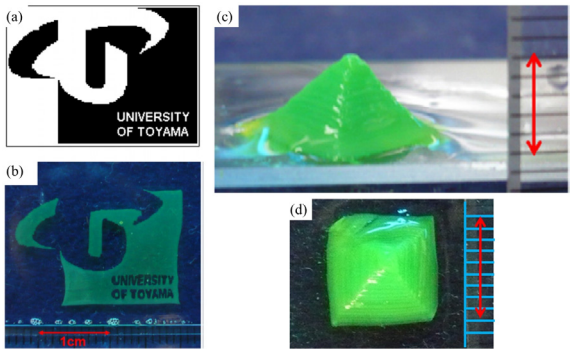


그림 12. (a), (b) 복잡한 학교 로고 형태의 하이드로겔, (c), (d) 3차원 피라미드 구조의 하이드로겔.[30]

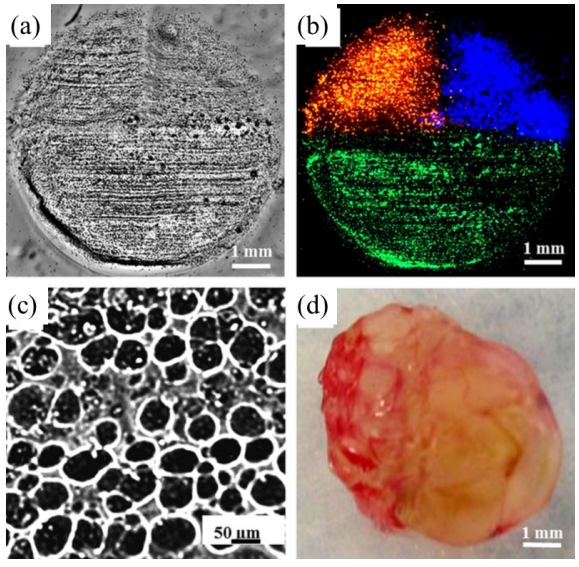


그림 13. (a),(b) 형성된 파이 모양 하이드로겔의 광학 현미경 사진과 형광 현미경 사진, (c) 다공성 구조를 가지는 하이드로겔, (d) 이식한 후 2주가 경과된 후의 형상.[11]

을 이루는 파이모양의 하이드로겔 구조물을 형성함으로써, 다종의 세포가 조직을 구성하는 상황을 재현하였다(그림 13).[11] 세포들은 프린팅 이후에도 생존과 번식이 잘 이루어졌고, 표현형도 잘 발현되는 것을 확인하였다. 그림 13c를 보면, 형성된 하이드로겔의 미세 구조물이 다공성 구조를 이루는 걸 알 수 있고, 세포가 공간의 경계에 존재하는 것을 확인할 수 있다.[11] 광 경화 방식의 경우 안정적인 하이드로겔 구조물을 만들 수 있다는 장점을 갖는다. Cui는 자외선 광 가교를 통해 인간의 연골 세포가 함유된 poly(ethylene glycol) dimethacrylate(PEGDMA) 하이드로겔 조직을 제조하였다. 소의 골연골 조직에 인위적인 결함을 형성하였고, 결손부위에 세포 함유 PEGDMA 를 직접 프린팅하였다(그림 14). 이를 위해 조직 제작 후 6주 동안 골 연골 조직을 구성하는 세포 외 기질 물질인 콜라겐 II 및 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)의 분비가 현저히 증가하였고, 조직의 압축 파괴 응력이 점차 증가하였다(그림 15). 이로써, 인쇄된 조직이 주변의 조직의 영향으로 연골의 표현형이 나타나는 것을 확인하였다.[31] 또한 광 가교 방식을

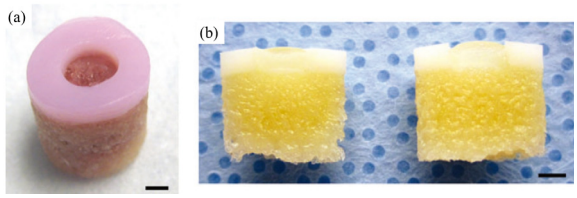


그림 14. (a) 연골 손실부 를 갖는 소의 연골 및 골 조직, (b) 하이드로겔 구조체가 인쇄되어 소실부를 채우고 있는 소 연골 조직 및 골 조직의 절단면.[31]

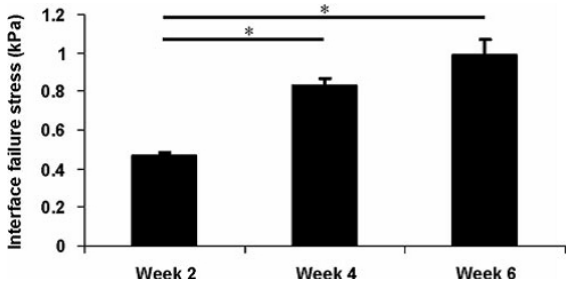


그림 15. 프린팅 후 시간에 따른 소의 골 연골 에 프린팅 된 연골 조직의 파괴 응력.[31]

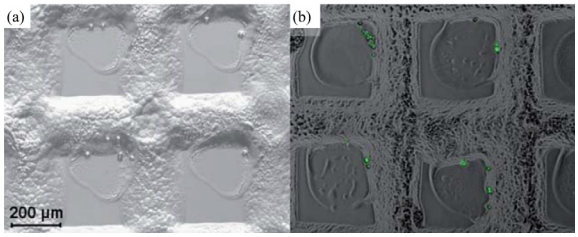


그림 16. (a) 500 × 500 μm 사이즈의 하이드로겔 격자 구조물, (b) 격자 구조 내부에 프린팅된 세포담지 잉크.[32]

열 가교 방식과 함께 이용하여 안정된 하이드로겔 구조물을 만드는데 사용되고 있다. Di Biase 등은 열가역적 고분자인 Pluronic F127과 광 경화성 소재인 poly(ethylene glycol) diacrylate 등을 기반으로 한 하이드로겔 구조물을 제작하였다. 이번구매서 잉크의 열 경화를 막기 위해 프린터를 5 ℃ 이하로 유지하였고, 프린팅 이후 460 nm의 가시광선을 조사하여 마이크로 크기의 하이드로겔 격자를 제작하였다. 제작된 구조물은 세포 분석용 3차원 스캐폴드(scaffold)로 응용할 수 있었다(그림 16).[32]

3. 결론

바이오메디컬분야의 3D 프린팅 기술은 그 짧은 역사 속에서도 비약적인 발전을 이루어 왔다. 그러나 좀 더 정밀하고 복잡한 조직 및 장기를 프린팅하기 위해서는 더욱 높은 해상도와 빠른 속도를 가진 프린팅 기술을 필요로 한다. 지금까지 살펴본 바와 같이 잉크젯 기반의 세포 직접 프린팅 기술은 높은 해상도와 속도 그리고, 드롭-온-디맨드 방식의 개별 세포 제어능력까지 갖추고 있어, 그 활용도가 매우 높다. 아직은 잉크젯 기반 세포프린팅기술은 초기단계이며 지금까지 수행된 연구 및 사례의 수도 매우 적은 편이나, 생명, 재료, 기계, 의학 등 다양한 분야의 협업연구를 통해 그 높은 가능성과 잠재력을 극대화하고 3차원 인공장기제작의 실현을 앞당겨야 할 것이다.

참고문헌

1. S. V Murphy and A. Atala, *Nat. Biotechnol.*, **32**, 773 (2014).
2. L. Rayleigh, *Proc. London Math. Soc.*, **s1-10**, 4 (1878).
3. L. Rayleigh, *Proc. R. Soc. London*, **29**, 71 (1879).
4. J. Brünahl and A.M. Grishin, *Sensors Actuators A Phys.*, **101**, 371 (2002).
5. S. Schiaffino and A. Sonin, *J. Fluid Mech.*, **343**, 95 (1997).
6. G.D. Martin, S.D. Hoath, and I.M. Hutchings, *J. Phys. Conf. Ser.*, **105**, 012001 (2008).
7. J. Malda, J. Visser, F.P. Melchels, T. Jüngst, W.E. Hennink, W.J. a Dhert, J. Groll, and D.W. Hutmacher, *Adv. Mater.*, **25**, 5011 (2013).
8. T. Boland, T. Xu, B. Damon, and X. Cui, *Biotechnol. J.*, **1**, 910 (2006).
9. T. Boland, V. Mironov, A. Gutowska, E. a Roth, and R.R. Markwald, *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.*, **272**, 497 (2003).
10. E. a Roth, T. Xu, M. Das, C. Gregory, J.J. Hickman, and T. Boland, *Biomaterials*, **25**, 3707 (2004).
11. T. Xu, W. Zhao, J.-M. Zhu, M.Z. Albanna, J.J. Yoo, and A. Atala, *Biomaterials*, **34**, 130 (2013).
12. J. Jia, D.J. Richards, S. Pollard, Y. Tan, J. Rodriguez, R.P. Visconti, T.C. Trusk, M.J. Yost, H. Yao, R.R. Markwald, and Y. Mei, *Acta Biomater.*, **10**, 4323 (2014).
13. R.E. Saunders, J.E. Gough, and B. Derby, *Biomaterials*, **29**, 193 (2008).
14. R.J. Klebe, C. a. Thomas, G.M. Grant, A. Grant, and P. Gosh, *J. Tissue Cult. Methods*, **16**, 189 (1994).
15. T. Xu, S. Petridou, E.H. Lee, E. a. Roth, N.R. Vyavahare, J.J. Hickman, and T. Boland, *Biotechnol. Bioeng.*, **85**, 29 (2004).
16. T. Xu, J. Jin, C. Gregory, J.J. Hickman, and T. Boland, *Biomaterials*, **26**, 93 (2005).
17. C. Xu, M. Zhang, Y. Huang, A. Ogale, J. Fu, and R.R. Markwald, *Langmuir*, **30**, 9130 (2014).
18. X. Cui, D. Dean, Z.M. Ruggeri, and T. Boland, *Biotechnol. Bioeng.*, **106**, 963 (2010).
19. B. Lorber, W.-K. Hsiao, I.M. Hutchings, and K.R. Martin, *Biofabrication*, **6**, 015001 (2014).
20. D. Di Carlo, N. Aghdam, and L.P. Lee, *Anal. Chem.*, **78**, 4925 (2006).
21. A. Yusof, H. Keegan, C.D. Spillane, O.M. Sheils, C.M. Martin, J.J. O'Leary, R. Zengerle, and P. Koltay, *Lab Chip.*, **11**, 2447 (2011).
22. S. Yamaguchi, A. Ueno, Y. Akiyama, and K. Morishima, *Biofabrication*, **4**, 045005 (2012).
23. R.E. Saunders and B. Derby, *Int. Mater. Rev.*, **59**, 430 (2014).
24. A. Skardal and A. Atala, *Ann. Biomed. Eng.*, **43**, 730 (2014).
25. A.D. Augst, H.J. Kong, and D.J. Mooney, *Macromol. Biosci.*, **6**, 623 (2006).
26. S. V Murphy, A. Skardal, and A. Atala, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **101A**, 272 (2013).
27. S. Michael, H. Sorg, C.-T. Peck, L. Koch, A. Deiwick, B. Chichkov, P.M. Vogt, and K. Reimers, *PLoS One*, **8**, e57741 (2013).
28. Y. Nishiyama, M. Nakamura, C. Henmi, K. Yamaguchi, S. Mochizuki, H. Nakagawa, and K. Takiura, *J. Biomech. Eng.*, **131**, 035001 (2009).
29. K. Christensen, C. Xu, W. Chai, Z. Zhang, J. Fu, and Y. Huang, *Biotechnol. Bioeng.*, **112**, 1047 (2015).
30. K. Arai, S. Iwanaga, H. Toda, C. Genci, Y. Nishiyama, and M. Nakamura, *Biofabrication*, **3**, 034113 (2011).
31. X. Cui, K. Breitenkamp, M.G. Finn, M. Lotz, and D.D. D'Lima, *Tissue Eng. Part A*, **18**, 1304 (2012).
32. M. Di Biase, R.E. Saunders, N. Tirelli, and B. Derby, *Soft Matter*, **7**, 2639 (2011).