

산학연 연구실 소개

한남대학교 화공신소재공학과 바이오소재연구실 (Biomaterials Lab., Hannam University)

주소: 대전광역시 유성구 유성대로 1646 한남대학교 화공신소재공학과 (우: 34054)

전화: 042-629-8841, E-mail: jhlee@hnu.kr



연구책임자 | 이진호 교수

한남대학교
화공신소재공학과

1. 연구실 소개

인간의 생명 연장에 대한 무한한 탐구 노력으로 생명과학 및 의학 분야의 눈부신 발전과 더불어 미래의 삶의 질 향상을 선도해 나아갈 신기술인 생체적합성 바이오소재에 대한 연구가 활발히 진행되어져 왔다. 생체적합성 바이오소재의 필요성은 장기이식에 대한 관심에서부터 출발되었다. 초창기 장기이식 분야는 인류의 건강 증진, 나아가 생명 연장이라는 매우 중요한 역할을 하였으나, 점차 필요로 하는 장기의 수보다는 기증된 장기의 숫자가 현저히 부족하다는 한계에 이르게 되었다. 장기 이식의 수급 불균형은 여러 사회적, 윤리적 문제를 초래하였고, 이러한 문제를 해결하려는 노력으로 바이오소재를 이용하여 인공적으로 인체조직 또는 장기의 기능을 대신하거나(인공장기), 인체 조직을 재생하고자(조직공학/재생의학) 하는 부단한 노력이 계속되어져 왔다.

본 바이오소재연구실은 1993년 설립된 후, 26년간 고분자 기반 바이오소재의 의과학/조직공학 적 응용 연구, 특히 생체/의료 고분자를 이용한 인체조직 대체/재생 및 서방형 생리활성물질 전달(성장인자, 단백질, 유전자, 약물 전달 등) 원천기술을 확보하는 연구를 꾸준히 수행하여 왔다. 특히 혈액적합성 고분자 재료 개발 및 항혈전성 표면개질 기술은 인공혈관을 비롯하여 다양한 혈액 접촉 디바이스에 응용되어져 왔고, 최근에는 조직친화성 고분자 재료(다공성 지지체, 미립자, 하이드로겔 등)의 원천기술을 토대로 한 다양한 인체조직 재생(연골, 뼈, 간, 신경, 피부, 기관지, 고막 등 재생)과 질환 치료술 개발(요실금, 변실금, 성대 마비, 성형, 화상/창상, 아토피 치료 등)을 의학계, 산업계와 공동으로 활발하게 진행해 오고 있다(그림 1). 이 들 중 온도감응성 유착방지제의 제조 원천기술은 기업체에 기술을 이전하여 전임상, 임상실험을 거쳐 2010년부터 상용화하여 국내 굴지의 제약회사를 통해 국내외에 시판되고 있다.



그림 1. 바이오소재연구실 주요 연구분야.

2. 주요 연구 분야

2.1 조직공학용 3D 다공성 지지체

최근 생체조직공학에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라, 생분해성을 갖는 고분자를 이용한 삼차원적인 공극율이 큰 디바이스, 즉 생분해성 고분자 3차원 다공성 지지체(biodegradable 3D porous scaffold)의 제조방법에 관심을 갖게 되어 많은 연구들이 진행되어져 왔다. 그러나, 이들 3차원 다공성 고분자 지지체 제조방법의 가장 큰 문제점은 지지체의 외부표면 즉, 제조시 사용되는 mold에 접촉되는 면이나 혹은 공기 중에 노출된 부분에서 고분자막이 형성되어 다공질이 막히게 된다는 점이다. 따라서 본 연구실에서는 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 미세분말 석출법과 열압착법을 병합시켜 새롭게 고안된 제조방법(melt-molding/particulate-leaching method)을 사용하여 외부표면의 다공질이 막히는 문제점을 해결하고 지지체의 전체적인 다공도도 증가시켰으며, 제조된 다공성 고분자 지지체를 친수화 처리하여 다공질 내로 세포 배양액의 침투를 쉽게 해주고, 세포 및 조직적합성도 향상시켰다(그림 2). 또한 기존의 방법으로는 단순한 형태(시이트, 디스크, 실린더, 튜브 등)의 다공성 지지체 제조는 가능하나, 실제 응용에 필요한 복잡한 구조의 다공성 지지체를 제조하기에는 그 제조과정이 너무 복잡하거나 아예 불가능하였다. 따라서 본 연구실에서는 다공도와 다공질의 크기를 쉽게 조절할 수 있으며, 지지체의 표면과 내부에 균일한 입체 다공성을 가지고, 아울러 복잡하고 다양한 형태를 쉽게 제조할 수 있는 다공성 고분자 지지체 제조방법인 원심분리법(centrifugation method)을 고안하여 제조하였다(그림 3). 이렇게 제조한 다공성 지지체가 다양한 조직세포 배양/줄기세포 분화 및 결손 조직 재생에 매우 효과적이라는 연구 결과를 얻어 왔다(그림 4). 본 연구실에서 고안, 제조한 다공성 지지체는 기존의 지지체 제조 방법에 비해 제조공정이 간단하고 손쉽게 대량의 지지체 제조가 가능하며, 조직재생용 다공성 지지체가 필요한 의학 연구자들에게 공동연구 형태로 다량의 지지체를 공급하여 다양한 조직 재생 연구에 활용되어져 왔다.

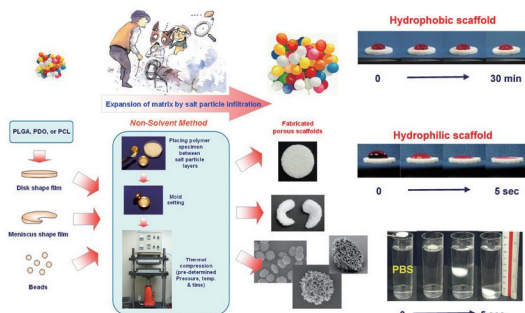


그림 2. 본 연구실에서 고안한 melt-molding/particulate-leaching 법에 의한 조직공학용 3차원 다공성 지지체.

2.2. 2D 비대칭 다공성 조직유도 재생막

2.2.1 비대칭 다공성 골유도 재생막

손상된 골조직의 재생은 정형외과, 성형외과, 치과(구강 악안면외과) 영역을 비롯하여 삶의 질과 밀접한 관계를 가지고 있다. 교통사고 및 스포츠 활동 등에 의한 골절, 암조직의 제거, 성형을 목적으로 한 수술 및 치주질환 등으로 골조직의 손상이 발생한 경우, 결손부는 분화된 골조직보다, 덜 분화된 상피조직이나 섬유결합조직에 의해 먼저 채워져 골조직의 재생을 방해하게 된다. 이러한 골조직 재생에 부정적인 역할을 하는 상피조직 및 섬유결합조직의 침투를 물리적으로 차단하고, 골조직 재생에 유용한 세포 및 물질만을 결손부에 접근시켜 원하는 골조직으로 재생을 유도하는 치료술을 골유도재생술(guided bone regeneration, GBR)이라 하며, 이에 사용되는 막을 골유도 재생막(GBR membrane)이라 한다. 기존에 생분해성 고분자를 기초로 한 GBR 제품들이 출시되고 있지만, 골재생에 필수적인 영양액과 산소의 투과는 가능하나 섬유결합조직의 침투를 억제할 수 있는 선택적 투과막의 제조는 거의 전무하였다. 본 연구에서 개발한 골유도 재생막은 막의 상부와 하부의 기공 크기가 상이한 비대칭 구조(나노-마이크로 크기)를 가짐으로써, 골재생에 필수적인 영양액과 산소의 투과는 용이한 반면에 골재생의 방해물인 섬유결합조직의 침투는 다공의 크기에 의해 억제시킬 수 있는 선택적 투과성과 표면의 다공구조에 의해 골조직과의 우수한 점착성을 가져 골재생에 매우 효과적이다. 또한

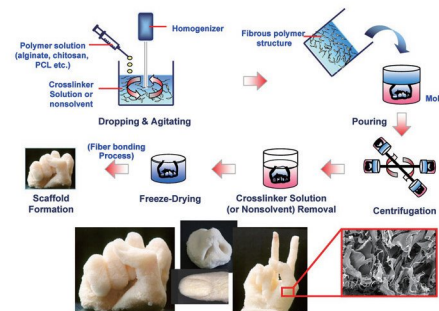


그림 3. 본 연구실에서 고안한 centrifugation 법에 의한 조직공학용 3차원 다공성 지지체.

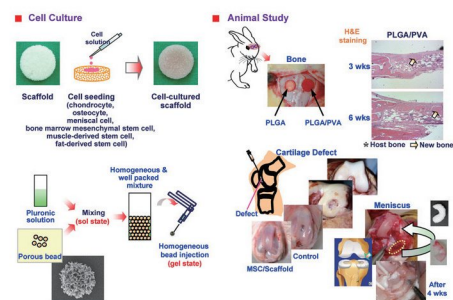


그림 4. 3차원 다공성 지지체를 이용한 다양한 세포 배양 및 결손 뼈/연골 조직 재생.

헤파린(heparin)을 coupling agent로 하여 다양한 성장인자를 골유도 재생막에 탑재시켜 서방형으로 방출케 함으로써, 보다 효율적으로 골, 건(tendon), 인대(ligament) 등 다양한 근골격계 조직을 효율적으로 재생할 수 있도록 해주어, 정형외과 영역에서 널리 사용할 수 있는 새로운 개념의 골유도 재생막이다(그림 5a).

2.2.2 신경유도관

신경조직의 손상은 빈번히 발생하는 교통사고, 발생 빈도가 높아지고 있는 암 및 신경 관련 수술의 부작용에 의해 주로 발생되어지며, 신경이 관장하고 있던 근육의 운동능력 및 감각의 마비를 초래하게 된다. 이러한 병증을 치료하기 위한 수단으로, 손상된 신경과 신경이 직접 성장하여 원래의 기능을 회복할 수 있도록 가교 역할을 하는 신경유도관(nerve guide conduit)에 관한 많은 연구들이 진행되고 있다. 신경유도관을 사용하게 되면, 주변으로부터 신경 재생을 방해하는 반흔조직의 침투를 막을 수 있고, 올바른 방향으로 축삭의 성장을 유도할 수 있으며, 신경 자체에서 분비되는 재생 촉진 물질들이 튜브 내에 유지되는 반면 재생을 방해하는 물질은 외부로부터 차단될 수 있게 된다. 본 연구에서는, 앞에서 개발한 친수화 처리된 비대칭 다공성 조직유도 재생막의 rolling에 의해 서로 표면과 내부의 다공구조가 정반대인 신경유도관을 제조할 수가 있었고(그림 6b, c), 이렇게 제조한 신경유도관은 표면과 내부가 친수성을 가지며 선택적 투과성을 가진다. 또한, 제조된 신경유도관에 신경 재생을 촉진하기 위해 성장인자(NGF)를 도입시킴으로써(30일 이상 서방형 방출) 신경 조직을 보다 효과적으로 재생 유도할 수 있음을 확인하였고, 신경유도관의 다공구조에 따라서도 신경 재생 정도가 확연히 달라짐도 확인할 수 있었다(그림 6d).

2.3 주사주입형 미세다공성 미립구

본 연구는 주사 주입이 용이한 미립구 필러(filler or bulking

agent) 시스템에 관한 것으로서, 체 외에서는 용액상태이지만 체 내에서 겔화 또는 고형화되는 생분해성 고분자와 생리활성물질(성장인자, 단백질, pDNA, 약물 등) 탑재 생분해성 고분자 미립구로 구성되어 주사주입 용이성, 체 내 안정성 및 장기간 부피유지 성능, 특정 조직 재생능을 동시에 가지는 우수한 효능의 주사제로서 다양한 의학 및 조직공학 분야에 적용할 수 있는 bulking agent 이다. 본 연구실에서는 이와 같이 제조된 주사주입형 미세다공성 미립구를 요실금 치료용 bulking agent로 응용하여 왔다. 요실금이란 자신의 의지와 무관하게 소변이 누출되는 배뇨 이상으로, 주로 다산이나 고령화에 따른 요도 및 방광 주변 괄약근의 약화나, 주변 신경과 모세혈관 등의 손상에 기인한다. 이러한 요실금 치료의 한 방법으로 요도점막하 주입요법(주사제형 치료제 이용)이 있다. 주사주입 요법의 치료기전은 요도 점막하로 주입하는 주사제가 방광경부 및 요도괄약근을 두텁게 하고 출구저항을 높여지게 된다(passive bulking effect). 본 연구에서는, 요도 주변의 손상된 괄약근, 혈관 및 신경을 재생시킬 수 있도록 특정 성장인자 또는 유전자 복합체를 미세다공성 미립구에 탑재하여 서방형으로 장기간 방출되도록 하여, 초기 부피 유지에 의한 요실금 치료효과 뿐만 아니라 미세다공성 미립구로부터 특정 성장인자 또는 유전자 복합체의 안정적이며 지속적인 방출을 통한 요도 및 방광 주변 조직재생 유도를 함으로써 보다 근본적이고 장기적인 요실금 치료 효과를 치료효과(bioactive bulking effect)를 가질 수 있어, 다양한 요실금 질환의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다(그림 6). 또한 본 연구실에서 제조한 다양한 생리활성물질 탑재 주사주입형 미세다공성 미립구는 요실금 치료뿐만 아니라, 의학 연구자들과의 공동연구를 통해 변실금 치료, 성대마비 치료 및 성형/조직 재건용 bioactive bulking agent(초기 부피 유지 + 타겟 조직 재생)로 응용하여 왔다. 최근에는 조직 친화성 천연고분자인 hyaluronic acid(HA)를 polycaprolactone(PCL)에 도입하여 최초로 제조한 PCL/HA 하이브리드 미세다공성 미립구를 이용하여 골이식재(bone graft)로 사용하기 위한 연구를 수행 중이다(그림 7).

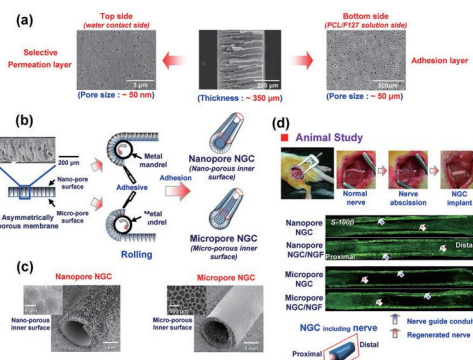


그림 5. (a) 본 연구실에서 고안한 immersion precipitation 법에 의해 제조한 비대칭 PCL 다공성 막의 SEM 사진, (b) 비대칭 다공성 막의 rolling에 의해 제조한 신경유도관 제조과정 모식도, (c) 제조된 신경유도관의 SEM 사진, (d) 성장인자 탑재 신경유도관을 통해 재생된 말초신경의 조직학적 사진.

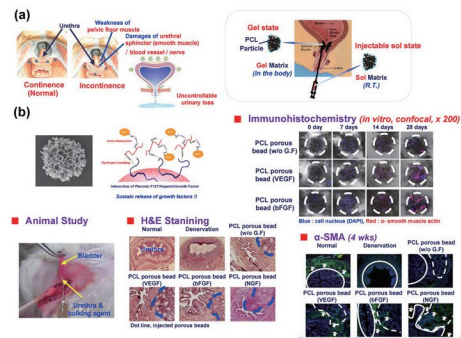


그림 6. 주사주입형 PCL 미립구 주입에 의한 (a) 요실금 치료 개요와 (b) 요도관 주변 초기 부피 유지 및 주변 조직 재생을 보여주는 동물실험 결과.

2.4 조직유착 방지젤

본 연구는 생체적합성 공중합체를 이용하여 수술 후 빈번히 발생하는 조직유착에 대한 억제능과 시술 용이성이 동시에 부여된, 우수한 효능을 나타내는 조직유착 방지젤 개발에 관한 것이다. 본 연구실에서 개발한 유착방지젤은 두가지 형태로서, 체 외에서는 용액 상태이지만 체 내에서 겔 상태로 바뀌는 성질을 가지는 공중합체와 수용액 내에서 적절한 점성과 안정성을 부여할 수 있는 고분자 및 소염제가 혼합된 온도 감응형 조직유착 방지젤(pluronic base)과 다양한 형태(sheet, film, powder, gel, spray 등)로 제조가 가능한 hyaluronic acid 기반 조직유착 방지제이다. 본 연구실에서 개발한 조직유착 방지젤은 인체 내 도포 또는 주입시 어떠한 복잡한 부위에도 매우 손쉽게 적용이 가능하고, 우수한 조직유착 억제능을 나타내어 기존의 조직유착 방지제가 가지는 가장 큰 문제점인 조직유착 방지 성능을 보완, 해결한 신개념의 조직유착 방지제이다(그림 8). 현재 본 연구실에서 개발한 유착방지제 제조 특허 기술 중 3건은 기업체에 이전하였고, 1건은 상품화되어 2010년도부터 국내외에 시판 중이다.

2.5 약물-이온 복합체

본 연구는 전하를 띠는 작용기를 함유한 특정 수용성 약물과 다가 반대 이온(multi-valence counter ion)의 이온 콤플렉스를 통해 수용성 약물의 침전을 유도하고, 다양한 이온

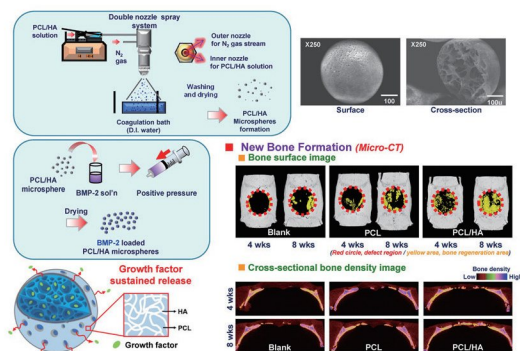


그림 7. Double nozzle spray 법에 의해 제조한 주사주입형 PCL/HA 하이브리드 미립구 및 골이식재료 사용시 효과적인 골재생능을 보여주는 동물실험 결과.

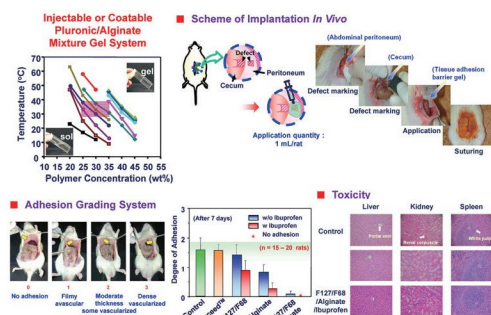


그림 8. 조직유착 방지젤 제조 및 조직유착 방지 성능을 나타내는 동물실험 결과.

이 존재하는 체액에서 이온교환을 통해 침전된 약물이 다시 서서히 수용화되는 과정을 통해, 수용성 약물임에도 불구하고 서방형 방출이 가능한 새로운 약물 전달시스템 개발에 관한 것이다(그림 9). 본 연구에서 개발한 수용성 약물의 서방형 방출이 가능한 새로운 약물 전달 시스템은 국소 환부에 적용 시, 약물의 이온 콤플렉스에 의해 수용성 약물임에도 불구하고 초기(24시간 이내)에 빠르게 방출되지 않고, 서방형 방출 거동(일주일 이상)을 보여 국소 환부에 약물의 효과적인 전달은 물론 약물의 처치빈도를 크게 낮출 수 있다. 본 연구에서 개발한 약물-이온 복합체는 현재 중이염 치료제, 소화관계 천공 치료제, 골수염 치료제, 아토피 치료제, 항암 치료제 등으로 응용하기 위한 연구를 진행 중이다.

3. 연구실 현황 및 비전

본 바이오소재연구실은 지난 26여 년간 고분자 기반 바이오소재 연구, 특히 조직공학 연구에 매진하여 왔다. 이를 통해 현재까지 고분자 기반 생체재료 및 조직공학 분야에서 국내외 학술 논문 230여 편을 게재하였고(피인용회수: 10,700여 회), 국내외 원천소재 관련 특허 70건을 보유하고 있다. 이들 특허 기술 중 온도감응성 유착방지제의 제조 기술 등 4건을 기업체에 이전하였고, 1건은 이미 상품화되어 국내외에 시판되고 있다. 이 모든 성과들은 힘든 여건 속에서도 밤낮으로 열심히 연구에 정진해 준 석.박사 제자들과, 본 연구실에서 개발한 바이오소재들을 각 질환별로 인체 내 적용을 위해 열정적으로 노력해 준 공동연구 의학자들이 있었기에 가능한 일이고, 이 자리를 빌어 감사의 인사를 전하고자 한다(그림 10). 본 연구실에서 수행해 온 연구 결과들이, 미약하나마 인간의 삶의 질 향상에 자그마한 일조를 할 수 있기를 소망해 본다.

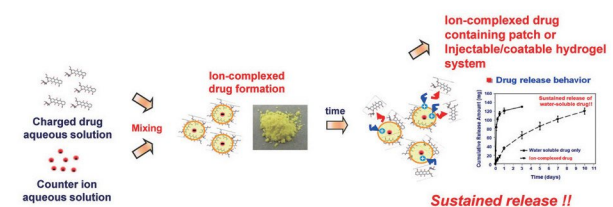


그림 9. 수용성 약물의 이온 복합화에 의한 약물의 서방형 방출.



그림 10. 바이오소재연구실 동계 Workshop(오프 스키장).