

# 골 재생 및 조직공학용 생체재료의 최근 연구개발 현황

단국대학교 치과대학 생체재료학교실

전임강사 김 해 원

지난 수십 년간 사고와 질병으로 인해 손상된 골 조직을 재건하고자 하는 연구개발 노력은 오늘날 골재생재료(bone regeneration materials)와 골조직공학(bone tissue engineering)이라는 분야에 큰 성장을 가져왔다. 생체의 자가재생기능을 따라갈 만한 대체물질의 개발이 현재의 기술로는 많은 한계를 보이고 있지만, 그 동안 진행된 노력의 결과는 구강 및 악안면 영역에 있어 생체조직의 성공적 재건을 위한 생체재료가 개발될 수 있다는 희망을 갖게 하는데 충분하다 할 수 있다. 현재 치아 및 골의 재건과 관련된 생체재료의 대표적 응용 예로서 Ti 계 임플란트를 들 수 있으며, 많은 임상적 결과들이 집결되고 있는 상황이다. 또한 임플란트와 더불어 사용되는 골이식재료 및 조직유도재생 멤브레인은 재료가 생체 이식용으로 어떻게 응용될 수 있는지를 보여주는 좋은 예라고 할 수 있다.

저자는 지난 수년간 치아 및 골조직을 성공적으로 재건하기 위한 대체물질을 개발하는데 주력하였다. 본 논고에서는 오늘날 관심의 대상이 되고 있는 골대체용 재료의 연구개발 현황에 대해 지난 수년간의 본 연구실에서 진행되어 온 연구결과들을 중심으로 이야기하고자 한다. 이는 다음과 같은 내

용으로 이루어지는데, 첫째, Ti 임플란트의 표면 개질법 연구, 둘째, 골 조직공학용 다공성 스카폴드의 개발, 그리고 마지막으로 생체 모방형 나노복합체 및 조직유도재생 멤브레인의 개발이다.

## 1. Ti 임플란트의 표면 개질(Surface Modifications of Ti Implants)

60년대 중반 의료용 삽입물로서 티타늄(Ti)의 응용 가능성을 최초로 보고한 이후 오늘날까지 Ti은 치과용 임플란트의 대표적 재료로서 자리를 잡았다. 본래 순수한 Ti은 대기 중에서 공기 및 수분과 접촉하여 수~수십 나노 미터의 매우 얇은 산화막(titanium oxide layer)을 형성한다. 이는 Ti이 생체 내에서 부식에 대한 일차적 저항성을 지니게 하여 우수한 생체친화성(bioaffinity)을 나타낼 수 있는 가장 중요한 요소이다. 생체재료의 표면은 이식과 동시에 생체계면(biointerface)의 역할을 하게 되어, 일련의 생물학적 반응이 시작되고 진행되는 중요한 장소가 된다. 초기에 생체계면에서 일어나는 단백질 흡착이나 inflammation을 비롯한 다양한

생물학적 반응들은 궁극적으로 임플란트의 성패를 좌우할 만큼 중요하다.

따라서 그간 대부분의 연구는 Ti 임플란트의 표면을 최적화하여 생체적합성(biocompatibility)을 높이고자 하는데 주력하였다. 물론 표면 특성뿐 아니라 Ti의 내부 특성을 개선하고자 하는 노력들 - 합금을 통한 강도 증진이나 탄성계수의 인하 - 도 있지만, 세라믹재료에 비해 금속재료로서 지니는 역학적 특성의 강점(높은 파괴인성과 파절강도 등)과 더불어 금속재료의 최대 취약점이라 할 수 있는 부식(corrosion) 문제로 인해 Ti에 대한 연구가 내부 특성보다 표면 특성을 개선하고자 하는데 집중되었다고 할 수 있다.

오늘날 Ti 임플란트의 생체적합성을 높이고자 이루어지는 표면개질법은 크게 두 가지로 요약될 수 있다. 그 중 한 가지는 표면에 두꺼운 산화막을 형성시킴으로써 부식에 대한 저항성을 높여 생체 반응을 우수하게 하고자 하는 것으로 다소 수동적 개질법이라 할 수 있다. 이는 Ti 표면에 수십 나노미터에서 수백 마이크로미터까지 다양한 두께의 Ti 산화물(titanium oxide)을 형성시킬 수 있으며, 현재 열처리 산화법, 진공박막증착법, 솔-젤법 그리고 양극산화법 등 다양한 방법이 개발되어 있다. 다른 한 가지 접근법은 부동태 산화막 이외에 새로운 재료나 물질을 Ti 표면에 붙임으로써 생체계면 및 그 주위에 우수한 생화학적 환경을 조성함으로써 초기 세포 부착을 비롯한 이후 골 형성을 유도하고자 하는 것으로 전자에 비해 보다 능동적 표면 개질법이라 할 수 있겠다. 대표적인 것이 골의 무기물 성분인 수산화아파타이트(hydroxyapatite)를 비롯한 인산칼슘계 세라믹스(calcium phosphates)나 생체활성 유리(bioactive glass)로 코팅하는 것으로서 다양한 물리화학적 코팅법들이 개발되었다. 무기물 성분 외에 최근에는 기능성 생활성 분자 등의 유기물을 Ti 표면에 이용하고자 하는 노력들도 진행되

고 있다.

본 장에서는 위 제시된 두 가지 방법적 접근에 기초하여 지난 수년간 본 연구실에서 진행되어온 Ti 표면 개질법에 대해서 다루어 본다.

### 1) 양극 산화법(Anodic Oxidation)

비록 Ti 재료는 부식에 대한 저항성이 스테인레스 강이나 다른 비귀금속 합금에 비해 상대적으로 우수하지만 생체 내 장기간 사용 시 비귀금속이 지닐 수 밖에 없는 부식의 한계를 완전히 극복할 수는 없다. 원래 Ti 표면에 자연적으로 형성되는 산화막의 두께는 수~수십 나노미터 정도로 매우 얇아 생체라는 혹독한 환경에서는 장기간 사용 시 큰 효과를 보기 힘들다. 이론적으로 부동태막의 두께가 두꺼울수록 부식저항성은 비례하여 증가한다. 따라서 Ti의 표면에 인위적으로 두꺼운 산화막을 입혀 생체 내에서 장기간 사용 시에도 부식에 대한 높은 저항성과 우수한 생체친화성을 확보하고자 많은 노력들이 있어 왔다. 산화막을 형성하는 방법에는 대표적으로 고온에서 가열하는 열처리 산화법(thermal oxidation), 진공증착장비를 사용하여 화학적 물리적 원료로 얇은 산화막 층을 입히는 진공박막증착법(thin film deposition), 용액을 이용하는 솔-젤 법(sol-gel method), 그리고 전기화학 반응을 통해 산화막을 만드는 전기화학법(electrochemical method) 등이 있다.

특히 전기화학법 중 양극산화법(anodic oxidation)은 오늘날 Ti 임플란트 표면에 생체적합성이 우수한 산화막을 입힐 수 있는 최고의 기술(state of art)로 알려져 있다. Branemark 회사의 Ti Unite는 이러한 양극산화법을 이용하여 표면처리를 시행한 대표적 경우이다. 양극산화법은 오랫동안 알루미늄(Al) 재료의 표면에 산화막을 입히는 기술로 사용되어 왔다가 의료용 재료의 Ti에 그

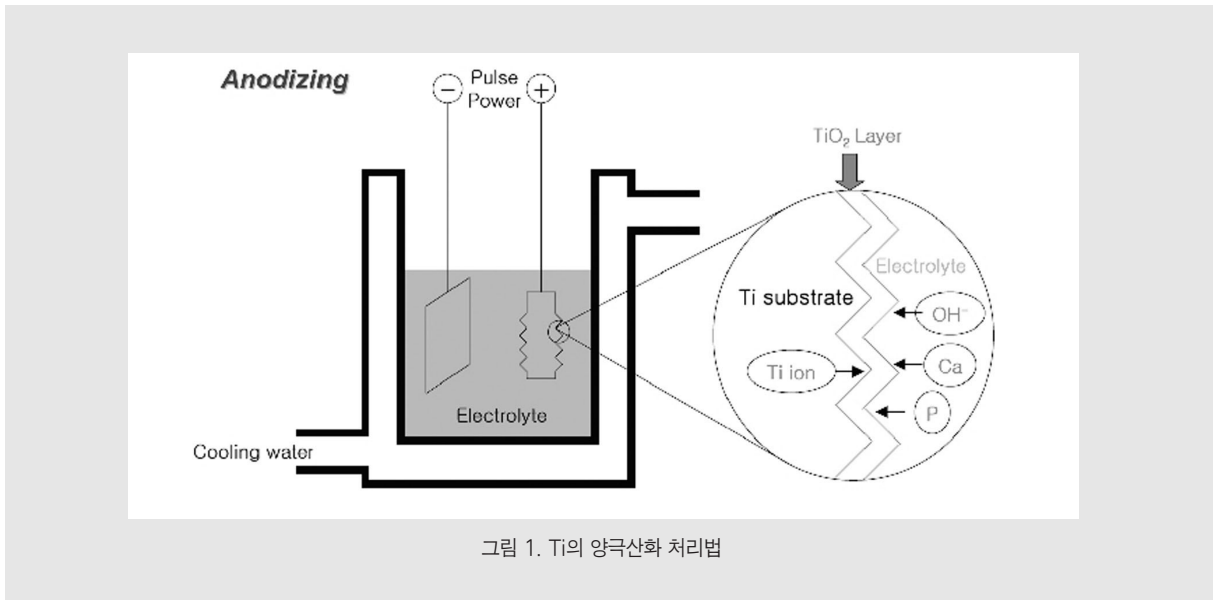


그림 1. Ti의 양극산화 처리법

원리가 그대로 적용된 기술이다. 양극산화법은 마이크로아크산화법(micro-arc oxidation)이라고도 불리는데, Ti 재료를 양극(anode)으로 하여 전해액(electrolyte)에 전류를 가하여 양극에서 Ti 표면이 산화되는 원리를 이용한 것이다(그림 1). 낮은 전압에서는 Barrier 층이 형성되었다가 전압이 높아지면 dielectric breakdown에 의해 방전을 일으키며 다공성 산화막이 형성되며, 일정 두께 이상의 산화막이 형성되면 전류의 흐름이 중단되어 산화막 형성이 중지된다. 다른 방법에 비해 양극산화법으로 형성된 산화막은 마이크로미터 단위의 다공성 구조(porous structure)를 형성하는 독특한 표면물리적 특성을 지닌다. 더욱이 전해질의 원료를 칼슘(Ca)과 인(P) 등을 함유한 것을 사용함으로써 칼슘과 인이 산화막 내부에 다량 함유되도록 하여 골세포 반응이나 골 접합력을 증진시킬 수 있는 장점이 있다. 즉 표면의 물리적 화학적 특성을 동시에 조절할 수 있는 매력적인 방법이라 하겠다.

본 연구실에서는 양극산화법을 이용하여 가한 전압에 따라 Ti 표면에 형성되는 산화막의 특성과 세포 및 조직적합성에 관해 연구하였다<sup>1)</sup>. 생성된 상

은 낮은 전압에서는 anatase 상이지만 고전압으로 갈수록 rutile상이 증가하였다. 전압이 증가함에 따라 산화막은 훨씬 큰 기공의 다공성 구조로 되며, 표면거칠기(roughness) 및 산화막 두께가 증가하였다(그림 2). 또한 전압이 증가함에 따라 칼슘과 인의 산화막 내 침투량이 증가하였다. 이에 따른 조골세포 반응 결과는 전압이 증가함에 따라 세포의 증식률이 다소 감소하는 경향을 보였지만, 골세포 활성도인 ALP 지표는 전압에 따라 증가하였다. 이는 표면의 물리적 화학적 변화의 상호 영향 때문인 것으로 사료되는데, 즉, 전압이 증가함에 따라 증가된 표면 거칠기는 세포의 증식률에 좋지 않은 원인이 되었지만, 높은 전압에서의 다량의 칼슘과 인의 함유는 골세포의 분화를 촉진시키는 결과를 낳았기 때문이다. Rabbit을 이용한 동물 실험에서 tibia에 이식한 임플란트의 removal torque 값은 as-machined 에 비해 (약 13MPa) 양극 산화 처리된 임플란트 군에서 최대 3배까지 높았으며 (약 45 MPa), 조직소견을 통한 골 형성도 또한 월등히 우수한 결과를 얻었다(그림 3). 비슷한 시점에 진행된 다른 연구그룹에서도 양극 산화 처리된 임플란

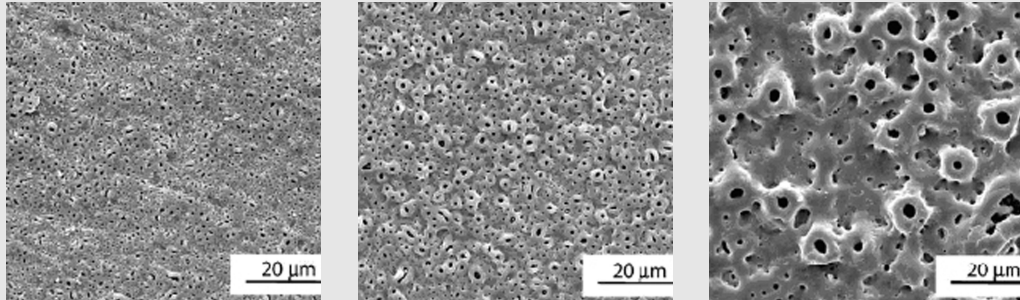


그림 2. 양극산화 처리한 Ti의 전압에 따른 표면 미세구조 사진 (좌부터 270V, 350V, 450V)

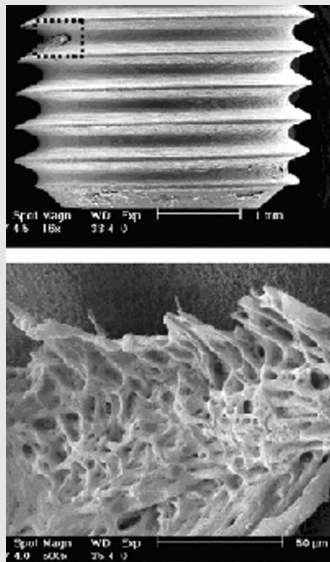
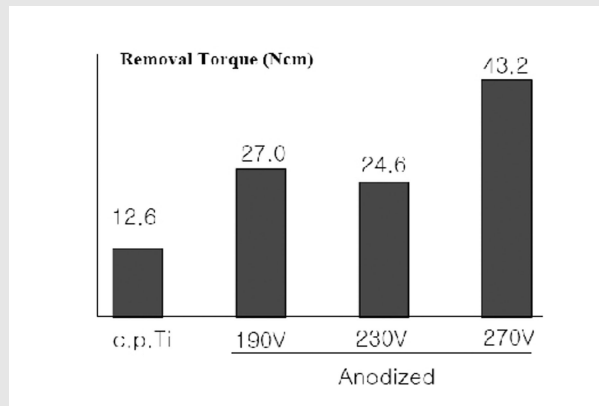


그림 3. 양극산화 처리한 Ti를 rabbit tibia에 이식 후 제거 시 임플란트에 잔존한 골 조직 사진과 측정된 removal torque값 (양극산화한 경우 많게는 3배 가량 높음) (ref. (1))



트가 우수한 조직적합성을 보인다고 보고하고 있으며, 특히 다른 산화막 형성법에 비해 양극 산화법으로 처리된 임플란트가 지닐 수 있는 가능성에 대해 언급하고 있다.

이처럼 양극 산화 처리된 Ti 임플란트가 우수한 세포 및 조직 적합성을 보이는 데에는 우선 마이크로미터 단위의 미세 다공성 구조가 지닐 수 있는 표면물리적 장점이며, 그 보다 더욱 중요한 것으로서 산화막 내 칼슘이나 인이 함께 들어가서 나타나

는 화학적 영향 때문이다. 최근 연구는 칼슘이나 인 이외에 다른 금속 이온이 함유될 때 골세포 및 조직반응이 달라질 수 있다는 보고를 하고 있다. 최근 양극 산화막의 화학적 영향을 극대화하기 위해 양극산화막 내부 또는 표면에 수산화아파타이트(HA) 조성을 함께 도입하기 위한 노력들을 하고 있다. 가장 먼저 시도된 것이 양극 산화 후 수열합성(hydrothermal)을 통해 HA 결정을 표면에 형성하는 것이었다<sup>2)</sup>. 이 방법은 비록 HA결정이 표면에

## 임상가를 위한 특집 2

잘 형성되지만, 지나치게 형성될 시 코팅층이 매우 약해지며, 양극산화로 만들어진 미세 다공성 구조를 그대로 유지하지 못한다는 한계점이 있다.

본 연구실에서는 양극산화법을 HA 조성과 접목시키기 위해 최근에 두 가지 새로운 접근을 시도하였다<sup>3), 4)</sup>. 하나는 진공증착법 중 하나인 e-beam deposition 방법으로 HA 박막을 얇게 형성한 후 양극

산화를 통해 표면을 다공성 구조로 만드는 것이고, 나머지 하나는 양극산화를 먼저 한 후 sol-gel법을 이용해 HA의 얇은 막을 표면에 형성하는 것이었다. 두 경우 모두 양극산화를 통한 다공성 구조를 유지하면서 HA 결정을 함께 표면에 얻을 수 있었다. 그러나 전자에서는 먼저 만들어진 HA 박막이 양극 산화되는 동안 상당부분 녹아나가 버려 남아

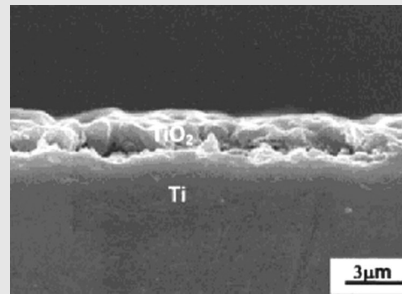
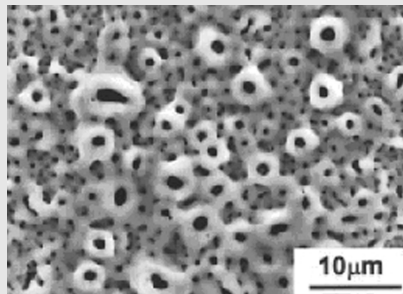


그림 4-(a). 270V양극산화 처리된 표면과 단면 사진.

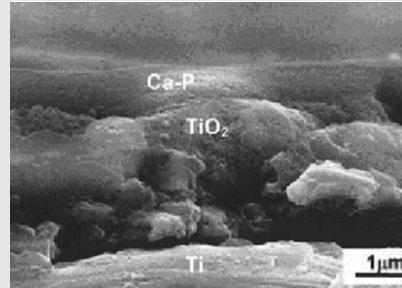
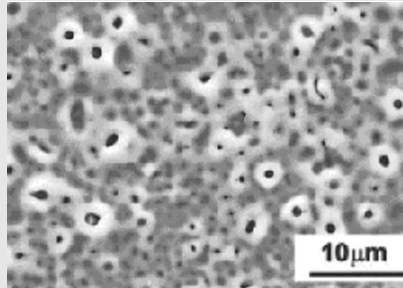


그림 4-(b). 이물 슬-젤법에 의해 HA의 얇은 막으로 입힌 후 표면과 단면 사진 (HA 표면처리 후 표면상으로 큰 차이는 없지만 단면상에서 HA얇은 층이 확연히 보임.)

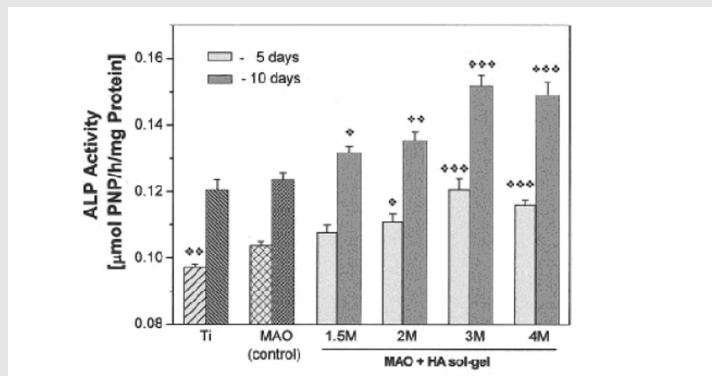


그림 4-(c). 코팅층에 대한 골모세포의 ALP 활성도 (MAO: 양극산화처리, MAO+HA sol-gel: 양극산화 후 HA코팅, 1.5~4M은 사용한 HA sol의 농도임) (ref. [3])

그림 4. 양극산화 후 슬-젤법에 의해 HA 박막을 표면 처리한 Ti 임플란트

있는 HA양이 매우 적어지는 한계가 있었지만, 후자의 경우 적절한 HA sol의 농도를 사용할 시 양극산화된 다공성 표면 구조를 그대로 유지하면서 일정한 두께 (수십~수백 나노미터 정도)의 HA 결정을 표면에 균일하게 얻을 수 있었다(그림 4). 세포 실험에서 HA가 표면에 얇게 추가로 형성된 경우 양극산화법에 의한 경우보다 우수한 세포 증식 및 ALP 활성도를 보임으로써 현재 추가로 진행 중인 동물실험 결과가 기대된다(그림 4).

## 2) 수산화아파타이트(HA) 및 복합체의 박막 코팅(Thin Films of HA and Its Composites)

Ti에 산화막을 형성하는 접근법이 어느 정도 수동적인 표면 개질법이라 본다면, HA코팅은 생체활성이 높은 재료를 선택하여 화학적 및 생물학적 반응을 제어하고자 하는 다소 능동적 표면 개질법의 하나라 할 수 있겠다. HA는  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 의 인산칼슘계 화합물(calcium phosphates)로서 기본적으로 뼈의 대표적 무기질 성분이다. Ti 산화물이 화학적으로 안정하다면 HA는 생체 내에서 서서히 용출되어 다양한 화학적 생물학적 반응을 일으킬 수 있다. 합성된 HA는 이미 우수한 생체활성(bioactivity) 및 골전도성(osteoconductivity)을 지

니고 있다고 알려져 있으며, 가장 오래된 골대체재료라 할 수 있다<sup>5)</sup>. 따라서 이러한 HA조성을 Ti 임플란트의 표면에 갖다 붙이고자 하는 것은 조직적합성을 향상시키기 위해 누구라도 먼저 선택하고픈 시도일 것이다. 비록 HA가 우수한 조직적합성을 지니지만, 전형적인 세라믹 재료이기 때문에 파괴인성이나 파절강도, 그리고 용액 내 균열전파에 대한 저항성 등이 매우 낮아서 그 자체로 높은 하중을 견디는 임플란트 재료로는 이용가치가 없다. 따라서 HA의 우수한 화학적 생물학적 특성들은 Ti이라는 금속의 지지를 받아 표면층으로만 이용될 경우 그 장점을 충분히 발휘할 수 있다.

가장 먼저 시도된 대표적 HA 코팅 방법으로는 플라즈마 스프레이법(plasma spraying)이 있다. 이는 HA분말을 초고온(약 6000-15000°C)에서 녹여 플라즈마 상태로 만들어 Ti 기판에 분사하여 냉각 후 두꺼운 HA층을 얻는 것이다. 비록 가장 오래된 방법으로 전세계적으로 많이 이용되었으며 현재도 쓰이고 있지만, 장기간 임상결과에 대한 부정적인 보고가 축적되고 있다. 가장 큰 문제점으로 지적되는 것은 코팅층이 매우 약하다는 것이다<sup>6)</sup>. 이는 코팅층의 두께가 수십~수백 마이크로미터로 상당히 두껍기 때문에 코팅층과 임플란트 기판과의 접착력이 약해지는데 원인이 있다. 또한 많은 경우 코팅

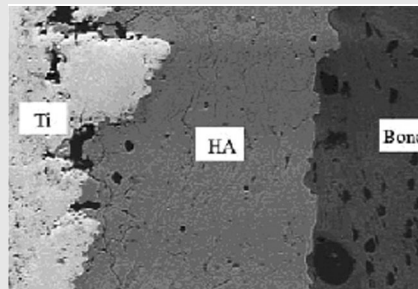
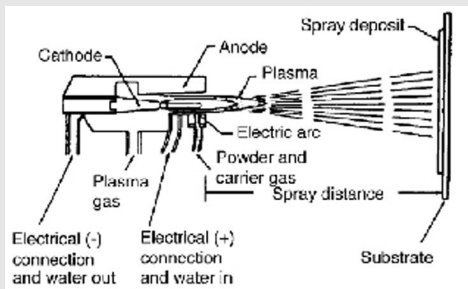


그림 5. 플라즈마 스프레이법의 도식화 및 이에 의한 HA코팅층 (비록 HA와 골과의 접합은 우수하나 Ti 기판과의 계면이 매우 취약하여 장기간 사용 시 파괴될 가능성이 있음)

## 임상가를 위한 특집 2

층이 상당히 소밀해 코팅층 자체의 강도도 매우 낮다는 것이다. 더욱이 HA가 매우 고온에서 녹아서 급속히 냉각되므로 결정성이 낮고 HA 이외의 다른 부산물이 형성되어 조성이 불균일하게 됨에 따라 코팅층이 국부적으로 체내에서 쉽게 흡수되거나 박리 되는 현상도 보고되고 있다. 비록 플라즈마 스프레이법에 의한 HA코팅층은 골과 접촉하는 표면부의 특성은 탁월하지만, 코팅층 자체나 Ti 기판과의 계면이 취약하여 장기간 사용 시 많은 문제점을 안고 있다고 할 수 있다(그림 5).

따라서 지난 수년간 플라즈마 스프레이법을 대체

하고자 다양한 코팅 방법들이 개발되었다. 그 연구들의 핵심은 코팅층의 두께를 매우 얇게 함으로서 코팅층 자체 강도를 높이면서 HA조성은 유지시켜 우수한 임플란트 생체계면을 얻고자 하는 것이다. 본 그룹에서는 수 년 전 sol-gel법을 이용하여 두께가 매우 얇은 HA를 Ti 표면에 균일하게 코팅하는데 성공하였다<sup>7)~9)</sup>. 칼슘 원료와 인 원료를 용액 상태로 준비하여 장기간의 고분자화 반응을 통해 sol을 준비하고 이를 Ti에 코팅하여 건조 후 열처리를 거치게 되면 얇은 막의 HA를 균일하게 형성시킬 수 있다(그림 6). Sol-gel법은 얇은 HA 층을 형성

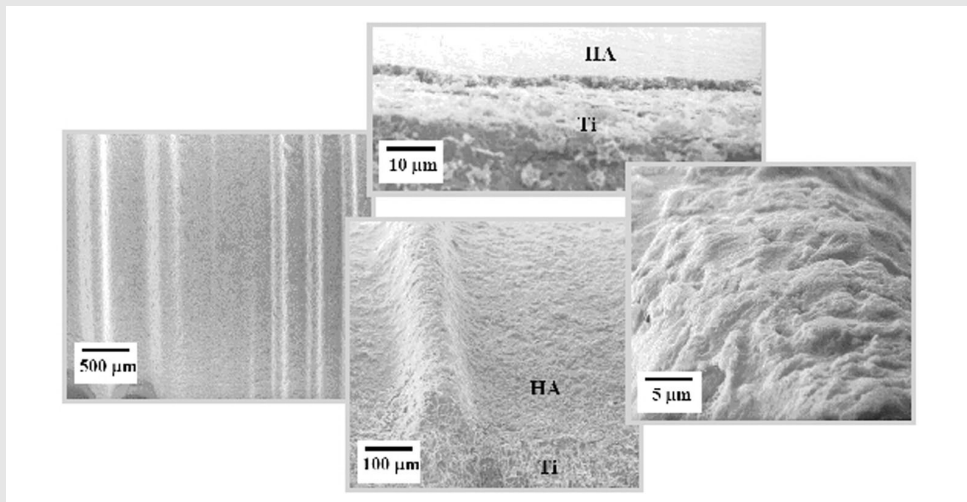


그림 6-(a). 솔-젤법에 의한 HA 및 FHA 박막 코팅의 표면 및 단면 미세구조.

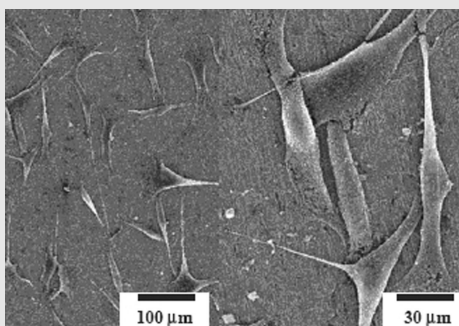


그림 6-(b). 코팅층 위에 자란 골모세포 사진

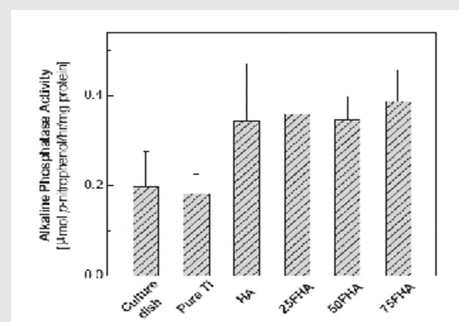


그림 6-(c). HA 및 FHA 박막 코팅층에서의 ALP 활성도. (ref. [7,8])

그림 6. 솔-젤법에 의한 HA 및 FHA 박막 코팅된 Ti

할 수 있는 진공 증착법(e-beam, ion beam, sputtering 등)과 같은 다른 기술들에 비해 매우 경제적이다. 더욱이 코팅 과정이 용액 내에서 이루어 지므로 복잡한 형상의 구조물인 임플란트에 매우 적합한 기술이라 할 수 있다. 앞서 설명했듯이 본 그룹에서는 양극 산화된 Ti 임플란트에 적절한 농도의 sol을 이용하여 양극 산화된 표면의 형상을 유지하면서 얇은 HA조성을 입힐 수 있었다. 또한 sol-gel법은 sol의 조성을 다양하게 변화시킴으로써, 원하는 조성의 코팅층을 얻을 수 있는 장점이 있다. Sol-gel법으로 제조된 HA 코팅층은 HA나노 결정립으로 구성된 수 마이크로 미터 미만의 매우 얇은 층이며, 접합강도는 약 30-40 MPa 정도로 매우 높았다. 또한 조골세포에 대한 반응성은 매우 우수하였으며, Ti에 비해 높은 ALP활성도를 나타내었다(그림 6).

이와 같은 HA sol-gel법을 이용해 HA원료에 불소 이온을 첨가하여, 불-수산화아파타이트(FHA) 코팅층을 제조하기도 하였다. FHA는 HA에 비해 낮은 용출속도와 더불어 시간에 따라 코팅 막에서 소량의 불소 이온이 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 아직까지 FHA에 대한 연구는 많이 이루어지지 않은 상태지만, 소량의 불소는 골 형성 과정에서 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있기에, FHA

박막에 대한 향후 추가 연구가 기대된다.

또한 본 연구실에서는 sol-gel법을 이용해 HA와 더불어 티타니아( $TiO_2$ )를 함께 코팅하여 순수한 HA단일층에 비해 우수한 역학적 및 생체적 특성을 지님을 확인하였다(그림 7)<sup>10)</sup>. HA를 직접 Ti 기판에 코팅하기보다,  $TiO_2$ 를 먼저 Ti에 매우 얇게(약 500 나노미터) 코팅하고 그 위에 HA를 코팅한 결과 코팅층의 접합강도는 55 MPa로 HA를 직접 코팅한 경우에 비해 약 1.6배 높은 결과를 얻었으며, 중간에 삽입된  $TiO_2$ 층으로 인한 높은 부식저항성을 지닌 기능성 박막 코팅층을 얻었다(그림 7). 그 뿐 아니라 sol-gel법으로 HA와 $TiO_2$ 를 함께 코팅한 HA+ $TiO_2$  복합 코팅층 또한 순수한 HA에 비해 우수한 접합강도 및 세포특성을 보임을 확인하였다<sup>11)</sup>. Sol-gel법을 활용하여 HA, FHA 그리고  $TiO_2$  조성을 수 마이크로미터 이하의 얇은 막으로 개발하고 그 가능성을 보고한 일련의 연구 결과들은 기존 플라즈마 스프레이법에 의해 제조된 HA 코팅층이 지닌 여러 문제점들에 대한 새로운 대안을 제시할 수 있으며, 현재 개발되고 있는 다른 HA 박막 기술들과 함께 향후 응용이 기대된다.

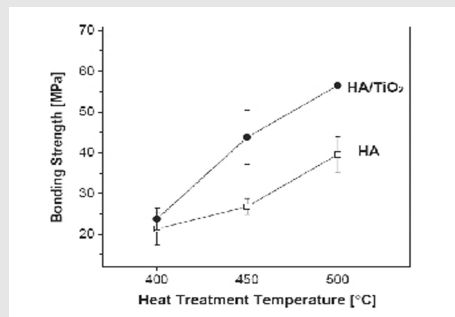
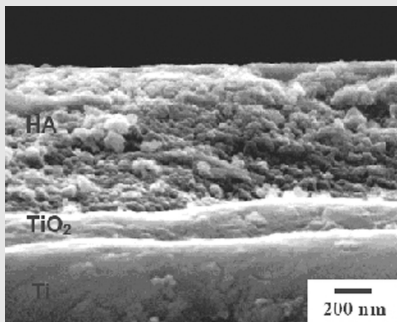


그림 7. HA /  $TiO_2$  이중층 코팅의 단면 미세구조 사진과 코팅층의 접착강도

## 2. 골조직 공학용 다공성 스카폴드 (Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering)

80년대 후반 하버드-MIT팀에 의해 시작된 조직공학(tissue engineering) 분야의 연구는 지난 십수년간 생체재료 분야와 더불어 급속한 성장을 가져왔다<sup>2)</sup>. 골조직공학은 생체재료 만으로 골을 재생하기 보다는 세포와 같은 생물학적 인자들을 생체재료와 함께 융합함으로써 좀 더 자가조직과 유사하게 만들어 인공적인 생체 재료가 지닌 한계를 극복할 수 있다는 개념이다. 여기서 생체재료는 골조직이 형성될 골격을 제공하는 스카폴드(scaffolds)로서 역할이 요구되며, 세포의 부착과 성장 및 골형성 세포로의 분화를 촉진시킬 수 있어야 한다. 이를 위해 스카폴드는 구조가 치밀하기 보다 다공성으로 되어 혈액과 물질이동이 원활해야 하며, 세포의 침투가 용이해야 한다. 또한 스카폴드의 조성은 세포와 친화적이며, 적절한 조직 세포로의 분화를 촉진하고, 조직이 형성되는 동안 충분한 생역학적 기능을 수행하여야 한다. 실제로 피부나 다른 연 조직에 비해 경조직인 골을 조직공학적으로 재생하고자 하는 본격적인 노력은 늦게 시작되었다. 이는 고도로 분화된 조직인 골이 다른 연 조직에 비해 생물학적 기능 뿐 아니라 우수한 역학적 기능을 수행해야 하기 때문에 스카폴드로서 가능한 생체재료의 선택에 있어 많은 제약이 있었기 때문이다. 골은 비록 재생 능력이 뛰어나지만 완전히 복구되는데 필요한 시간이 길기 때문에 장기간의 연구가 필요한 것도 적절한 골조직공학용 스카폴드의 개발이 더딘 이유라 하겠다. 결론적으로 골 조직공학용 스카폴드는 뛰어난 골세포분화유도 능력 뿐 아니라 우수한 생역학적 특성이 요구된다고 할 수 있다.

본 연구 그룹에서는 지난 수 년간 이와 같은 요

구에 부합되는 골조직공학용 스카폴드의 개발에 주력해 왔으며, 본 장에서는 대표적 연구 결과들을 중심으로 설명한다. 생체 활성이 우수한 생체세라믹스와 고강도 세라믹스를 활용한 세라믹 다공성 지지체의 개발, 생체 고분자를 생체세라믹에 활용하여 역학적 물성을 증진시키고 약물 전달 능까지 부여한 스카폴드 개발, 그리고 기공과 형상이 정밀하게 제어된 스카폴드의 개발에 관해 다룬다.

### 1) 생체 활성 및 고강도 세라믹 스카폴드 (Bioactive and Strong Ceramic Scaffolds)

조직공학용 스카폴드를 다공성 구조로 하고자 함은 다공체의 기공들을 통해 혈액 순환과 물질 이동이 원활이 일어나게 하며, 세포의 침투를 용이하게 하여 부착과 증식이 잘 일어날 수 있기 때문에 치밀한 구조에 비해 조직공학용 지지체로서 의미가 있다고 할 수 있다. 스카폴드가 이와 같은 생물학적 의미를 지니기 위해서는 기공은 막힘이 없이 3차원으로 잘 연결되어 있어야 하며, 이 때 기공의 크기는 대개 100-200 마이크로미터 이상이 좋다고 알려져 있다. 기존의 생체세라믹 스카폴드는 동종골(allograft)나 우골(bovine) 또는 산호(coralline)를 화학적 열적으로 처리하여 만들어 사용해 왔지만, 오늘날 폭발적으로 늘어난 수요에 대한 대응 및 생물학적 의학적 제기되는 문제점들 때문에, 인위적으로 합성하는 시도가 많으며, 그 제조 기술 또한 다양화되고 있다. 조성은 HA와 TCP로 대표되는 인산칼슘계 세라믹스와 생체활성 유리(bioactive glass)가 대표적이며, 방법으로는 스폰지복제(sponge replication)법, 폴리머 비드(polymer bead)법, 젤 캐스팅(gel casting)법, 공출(coextrusion)법, 그리고 rapid prototyping법 등 매우 다양하다.

대개 HA나 TCP와 같은 생체활성 세라믹으로

만든 스카폴드는 매우 취약하여 손으로 다루기 힘들 정도이다. 따라서 일반적으로 기공률이 70% 미만의 낮은 경우라야 손으로 다룰 수 있을 정도의 강도를 가지며, 이 경우에도 강도 값이 벌크에 비해 매우 낮기 때문에 힘을 지지하는 부위에는 쓰일 수가 없다. 이러한 생체활성 세라믹의 역학적 취약성을 보완하고자 본 연구실에서는 지르코니아( $ZrO_2$ ) 다공체 위에 HA조성으로 코팅하여 지르코니아의 우수한 역학적 특성과 HA의 생체적합성을 함께 활용하고자 하였다(그림 8)<sup>13)</sup>. 비슷한 기공률에서는 지르코니아 스카폴드의 경우 순수한 HA 스카폴드에 비해 약 7배 높은 압축강도를 얻을 수 있었으며, 상당히 높은 압축강도를 지닌 높은 기공률 (90 %)의 스카폴드도 제조할 수 있었다. HA조성이 표면에 코팅됨으로써 뛰어난 세포 증식 및 골세포 분화 반응을 나타내었으며 동물실험에서의 골 형성능 또한 탁월함을 확인하였다(그림 9). 이 후 같은 공법을 사용해

지르코니아 표면에 HA 조성 대신, TCP나 FHA 등의 다른 조성의 인산칼슘을 코팅한 경우<sup>14), 15)</sup>, 조성에 따라 스카폴드의 용해도를 조절할 수 있음을 보였으며, 코팅 방법으로 slurry 법 대신에 sol-gel법으로 했을 경우 세포 활성이 훨씬 우수함을 보이기도 하였다. 비록 조직공학적 접근법을 통한 연구는 아직 이루어지지 않았지만 충분히 가능성 있는 스카폴드로 기대된다. 이 후 비슷한 개념으로 이루어진 다른 몇몇 연구에서는 Ti 다공체 위에 HA를 코팅한 다공성 스카폴드의 개발을 보고 하였으며, 높은 하중에서 쓰일 수 있는 가능성을 제시하기도 하였다.

이러한 시도는 생체활성 세라믹스인 HA나 TCP 등은 비록 뛰어난 골재생 능력을 지니고 있지만, 취약한 역학적 특성 때문에 그 자체만으로 스카폴드 형태로 활용되기에는 부족하기에 그 한계를 극복하기 위해 고안된 기술로서, 생체활성 능력은 떨어지나 보다 강한 세라믹이나 금속 등을 지지체로

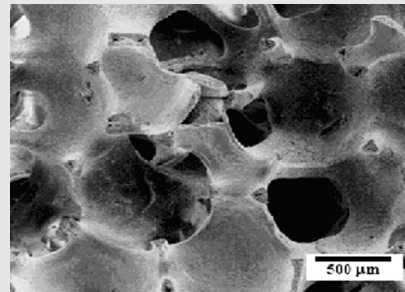
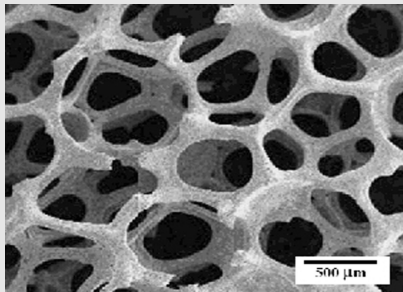


그림 8-(a, b). 스폰지 복제법으로 제조된 HA-coated  $ZrO_2$  스카폴드의 구조사진 (기공률a=92%, b=74%)

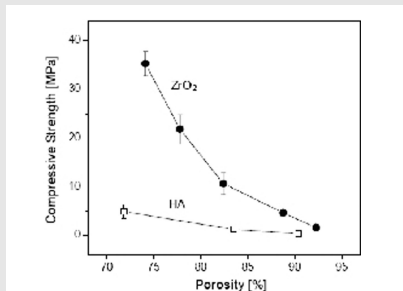


그림 8-(c). 기공률에 따른 강도 사진 (HA스카폴드와 비교)

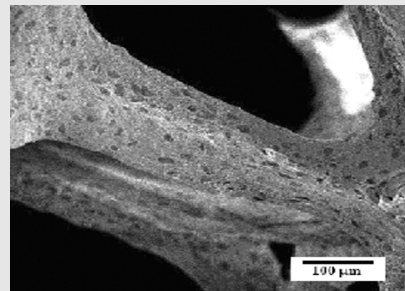


그림 8-(d). 골모 세포의 5일 배양 후 스카폴드 내부에 증식한 사진

그림 8. 스폰지복제법에 의해 제조된 HA-coated Zirconia 스카폴드

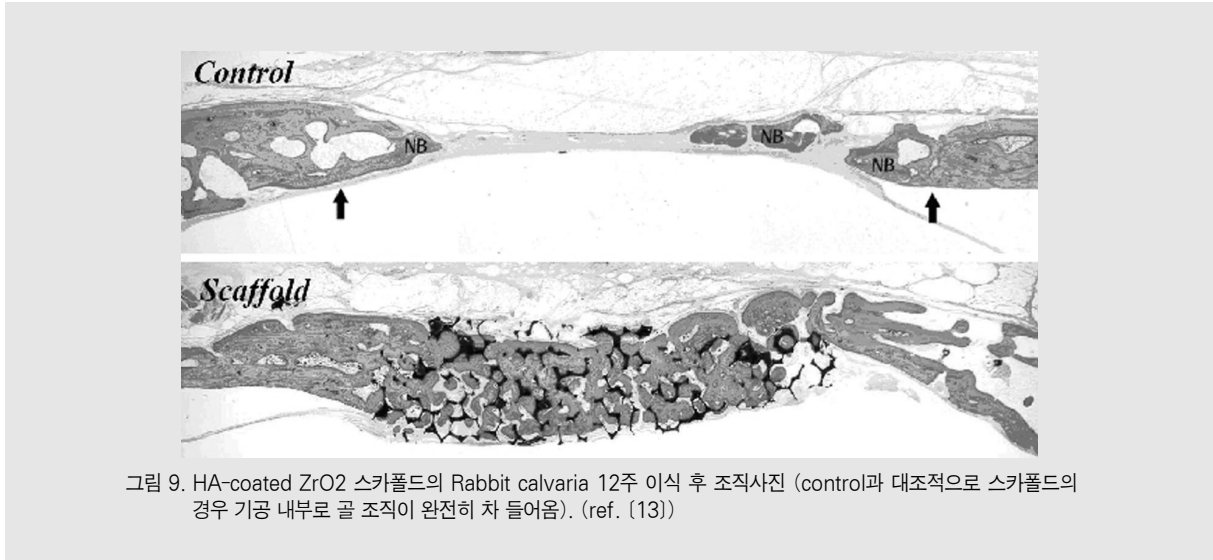


그림 9. HA-coated ZrO<sub>2</sub> 스카폴드의 Rabbit calvaria 12주 이식 후 조직사진 (control과 대조적으로 스카폴드의 경우 기공 내부로 골 조직이 완전히 차 들어옴). (ref. [13])

하고 생체활성 재료인 HA나 TCP를 표면층으로 활용함으로써 골 대체재료 분야에서 보다 넓은 응용 범위를 확대하기 위한 것으로 앞으로의 응용이 기대된다.

## 2) 스카폴드의 복합화 및 생체 기능화 (Composite Scaffolds with Biofunctionality)

본 연구 그룹에서는 최근에 HA 스카폴드의 역학적 취약성을 극복하고자 표면에 생분해성 고분자와 HA조성을 함께 섞은 복합 용액을 얇게 입혔다(그림 10)<sup>16), 17)</sup>. 생분해성 고분자는 세라믹에 비해 강도가 그리 높진 않지만 부스러지거나 충격에 의해 쉽게 파절되지 않기 때문에 코팅층으로 활용 시 손으로 다루기 힘들 정도로 취약한 HA 스카폴드를 강화하는 역할을 한다. 이후 인산칼슘계 세라믹이나 생체활성유리를 PLA나 PCL의 생분해성 고분자와 직접적으로 복합화하여 복합스카폴드를 제조하고 이의 골 조직공학적인 응용 가능성을 보고한 연구가 많이 있었다<sup>18)</sup>. 비록 기공의 형태와 연결성이 그리 우수하진 못했지만, 잘 제어된 경우 상당히 높은

기공률까지도 역학적으로 안정되게 제조 하였으며, 복합체 스카폴드의 경우 한 가지 성분만으로 제조된 경우에 비해 훨씬 우수한 역학적 물성 및 생체 적합성을 보였다.

다만 세라믹-고분자의 복합화를 통한 스카폴드는 대부분이 세라믹 분말을 고분자 용액에 분산시켜 제조한 경우인데, 이 경우 세라믹 나노 분말이 고분자 기질(matrix)에 균일하게 분산되기 어려워 쉽게 뭉쳐지기 때문에 최종 스카폴드의 역학적 생물학적 특성에 한계가 있을 수 있다. 따라서 세라믹-고분자 복합화를 나노 단위로 실현하는 일이 앞으로의 관건이라고 할 수 있겠다.

더욱이 본 연구진은 복합 코팅층 내부에 기능성 약물(drug)을 함입시키고 일정한 속도로 용출시킴으로써 HA스카폴드에 약물전달(drug delivery) 기능을 부여하기도 하였다(그림 10). 기존에는 HA 스카폴드에 직접적으로 약물을 함입시켜 방출시켰지만, 이 방식에 비해서 고분자 복합층 내부에 약물을 함입시켜 방출시킴으로써 훨씬 안정된 초기 방출과 더불어 장기간의 지속된 방출 효과를 보였다<sup>16), 17)</sup>. 이와 같이 스카폴드에 생물학적 기능성을

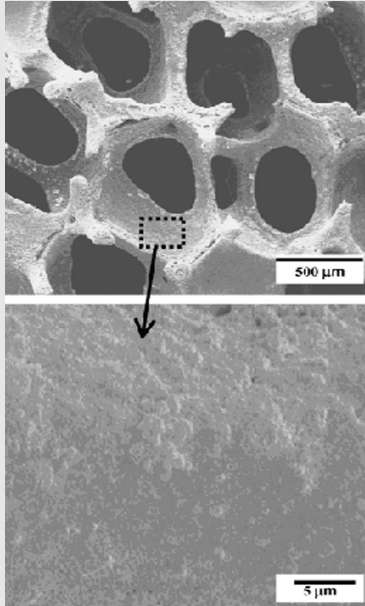


그림10-(a). 미세구조 사진.

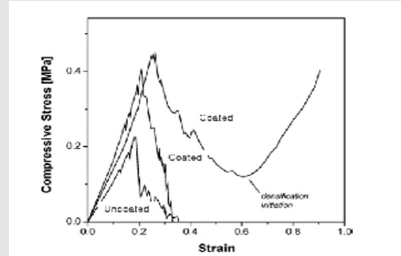


그림10-(b). 압축 강도 그래프 (코팅한 경우 급격한 파피가 일어나지 않는다).

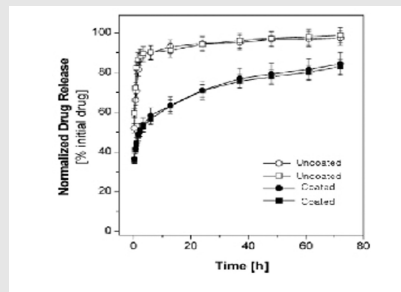


그림10-(c). 스카폴드에서의 약물 용출 그래프 (코팅한 경우 초기의 급격한 용출이 일어나지 않으며, 장기간 안정적으로 일어난다)

그림10. PCL+HA+약물(Tetracycline)로 코팅된 HA 스카폴드(ref. [17]).

부여하는 것은 결국 조직공학용 응용가치를 높일 수 있는 중요한 연구 방향으로, 세포부착 단백질, 호르몬, 성장인자 등을 스카폴드와 적절히 융합하여 세포의 부착에서부터 분화 그리고 골형성 단계까지 제어함으로써 조직공학적 스카폴드로의 기능을 극대화 할 수 있을 것이다.

### 3) 스카폴드 구조의 정밀제어 기술 (Precise Control of Scaffold Structure)

스카폴드 제조 방법으로 전통적으로 많이 쓰이고 있는 스펀지 복제법, 폴리머 비드법, 젤 캐스팅법 등은 기공의 크기나 형상, 기공률 등 기공구조를 정확히 제어하는 데는 한계가 있다. 본 그룹에서는 최근 공출법, 그리고 Rapid prototyping(RP법)을 응용하여 HA나 ZrO<sub>2</sub> 같은 생체 세라믹스 스카폴

드의 기공구조를 정밀하게 제어하는데 성공하였다. 공출법을 통한 기공제어는 우선 가는 관을 통해 원하는 세라믹 및 카본 블랙을 섬유 형태로 뽑아내고 이를 적층하여 원하는 스카폴드의 디자인을 만든 후 고온의 열처리를 통해 카본을 없애고 세라믹을 치밀화시켜 최종적으로 다공성 스카폴드 구조를 만들 수 있다. 초기 섬유의 직경 및 적층 방식 등을 바꿈으로써 기공의 형태와 크기 그리고 기공률을 제어할 수 있다(그림 11)<sup>19), 20)</sup>.

최근에는 또 컴퓨터로 제어된 RP 공법을 이용해 다양한 조직공학용 스카폴드를 제조하였다. RP 기술은 가는 노즐을 통해 원하는 재료를 분사시켜 그리거나(writing) 깎아내는(carving) 방식으로 다공성 스카폴드를 얻는 것이다(그림 12). 이를 위해 얻고자 하는 스카폴드의 형태를 데이터로 만들어 기계로 직접 송신하여야 한다. 이 기술을 통해 제

## 임상가를 위한 특집 2

조된 스카폴드는 고분자뿐만 아니라 세라믹, 그리고 복합체에 이르기까지 다양하게 제조될 수 있다. 다만 각 재료에 맞게 여러 가지 변형된 방식들이 쓰이고 있다. RP를 이용한 스카폴드 제조 공정에서 가장 핵심적인 부분은 바로 재료의 특성 - 즉 사용하는 용액(슬러리나 졸 형태)의 물리화학적 특

성 - 을 잘 제어하는 것인데, 적절히 조절된 용액을 사용해야 RP를 통해 제조된 스카폴드의 기공구조가 잘 형성되며, 안정성을 지니기 때문이다. 본 그룹에서는 최근 생체세라믹스 뿐 아니라 생체고분자-세라믹 복합체를 RP공법을 이용해 스카폴드로 제조하였다(그림 12)<sup>21)</sup>. RP장비를 이용하면 본 그

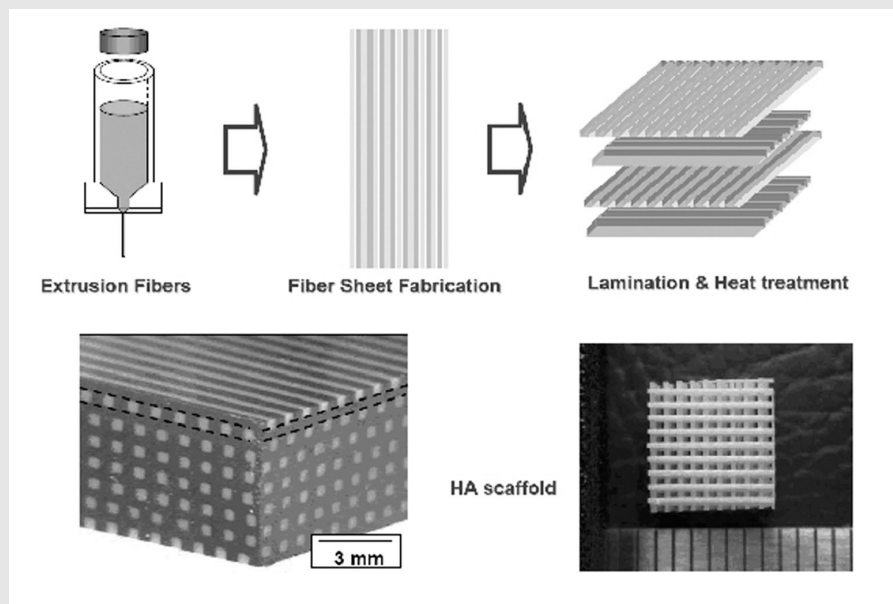


그림 11. Co-extrusion법의 도식도 및 이 방법으로 제조된 HA스카폴드 (기공률 75%) (ref. (19, 20))

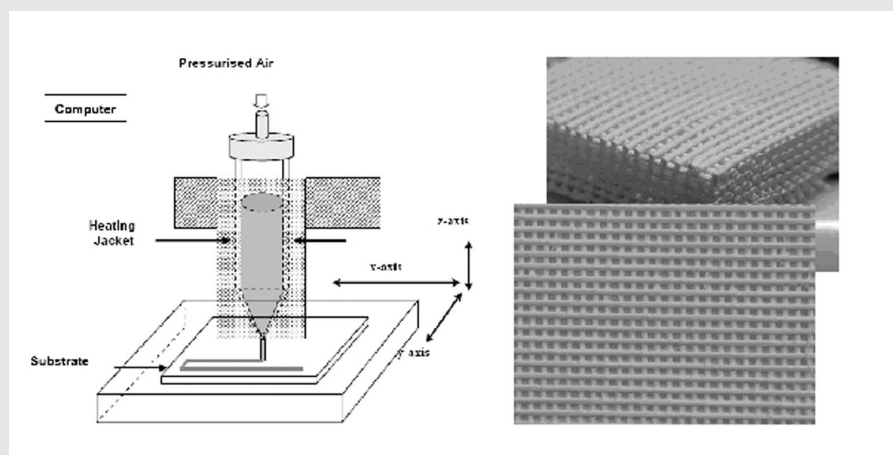


그림 12. RP장비와 이 방법으로 제조된 HA-PCL 생체복합체 스카폴드 (ref. (21)).

림에서 보여진 단순한 구조 이외의 매우 복잡한 형상물의 제조가 가능한데, 이는 골의 손상된 부위를 CT로 얻은 후 이미지를 데이터화하고 RP장비를 이용해 원하는 생체 스카폴드로 그대로 복원할 수 있게 해 준다. 본 기술의 현재 수준 및 골조직공학 적 응용 가능성에 대해서는 Hollister 그룹에서 발표한 최근 리뷰 논문을 참고하기 바란다<sup>22)</sup>.

### 3. 나노복합화 및 골유도재생 멤브레인 개발 (Nanocomposites and GBR Membranes)

인체의 골 조직은 콜라겐 섬유의 유기질에 아파타이트 나노 결정의 무기질이 일정하게 침착된 유기-무기 복합체(organic-inorganic nanocomposites)라 할 수 있으며, 이와 같은 독특한 구조적 특성으로 인해 매우 효과적인 생역학적 기능(biomechanical functioning)을 수행하게 된다<sup>23)</sup>. 따라서 생체활성 세라믹과 생분해성 고분자의 복합화는 생체모방(biomimetics) 기술의 시작이며, 골 대체재료의 궁극적인 목표가 될 수 있다고 하겠다. 생체 세라믹스는 탄성계수가 매우 높으며 충격에 약하기 때문에 탄성계수가 낮지만 충격에 강한 고분자와의 융합을 통해 골과 유사한 역학적 물성을 지니게 할 수 있다.

초기의 생체재료의 복합화는 HA와 TCP 등의 생체세라믹 분말과 폴리에틸렌이나 폴리에스테르계의 합성 고분자를 직접 혼합하여 만든 것으로 Bonfield 등에 의해 오래 전부터 관심을 가졌다. 세라믹 분말을 고분자 용액과 혼합하여 고분자의 성질을 고려한 비교적 낮은 온도에서 복합체를 합성하며, 세라믹과 고분자의 양 및 종류에 의해 역학적 화학적 물성이 조절되며, 적절한 융합에 의해 골과 유사한 탄성계수와 강도를 얻을 수 있다고 하

였다. 현재 생체활성 세라믹으로는 HA나 TCP의 인산칼슘계와 생체활성유리가 쓰이며, 생분해성 고분자로 PLA, PCL 등의 폴리에스테르계 또는 미생물에서 추출한 PHA계통의 고분자가 많이 연구되며, 복합체에 대한 우수한 in vitro 및 in vivo 특성을 보고하는 데이터가 축적되고 있다.

골 대체재료의 나노복합화 기술은 나아가 생체 내에서 일어나는 골의 형성 과정과 비슷한 조건을 연구실 차원에서 설계하여 골 구조와 유사한 생체 복합체를 만드는 생체모방 기술이야말로 생체재료 개발의 궁극적 과제 중 하나라 할 수 있겠다. 현재 천연 고분자인 콜라겐 섬유에 아파타이트 결정을 공침시켜서 만든 아파타이트-콜라겐 나노복합체는 그 대표적 예라고 할 수 있다.

현재 연구 개발되고 있는 생체나노복합체는 골대체 재료로서 광범위하게 응용이 가능할 것인데, 특히 얇은 막 형태로 쉽게 제조할 수 있기에 조직유도재용 멤브레인으로 응용 가능성을 찾아볼 수 있다. 골조직을 효과적으로 재생하기 위해 분명 재료의 조성은 매우 중요한 인자이기 때문에, 기존의 비흡수성 및 흡수성 고분자 차폐막에 비해 우수한 골조직 재생 능력을 지닌 생체활성 복합체는 그 응용 가치가 매우 크다고 할 수 있다.

본 장에서는 현재 연구실에서 이루어지는 차세대 생체 나노복합체의 연구개발 현황과 골 대체물질로써의 이용 가능성에 대해 설명하고, 특히 최근에 이루어진 나노섬유 골재생체재료에 대해 간략히 소개한다.

#### 1) 생체활성 및 분해성 복합체 (Bioactive and Degradable Composites)

본 연구그룹에서는 최근에 HA 또는 생체활성유리를 생분해성 고분자인 PCL(polycaprolactone)이나 PLA(poly lactide)과의 복합체를 제조하였으며

## 임상가를 위한 특집 2

세라믹이나 고분자의 단일 성분에 비해 복합체의 경우 골 대체물질로 적절한 역학적 물성을 얻을 수 있음을 알 수 있었다<sup>(24), 25)</sup>. 또한 약물을 복합체 내에 도입함으로써 약물전달 능력을 지닌 기능성 생체복합체를 얻을 수 있었다. 복합체는 고분자 성분 때문에 다양한 형태로 성형이 가능하여 bone screw 나 plate형상으로도 쉽게 제작 할 수 있다. 이와 같은 외과용 생체재료 분야는 현재 금속이 대다수를 차지하고 있는데, 최근 PLA계통의 고분자 재료가 등장하면서 체내에서 완전히 흡수되는 bone screw/plate로 많은 기대를 불러 일으키고 있다. 그러나 순수 고분자로만 이루어진 bone screw의 경우 시술 후 3년 이상에서도 완전히 흡수되지 않고 조직과 함께 잔류해 있다는 보고가 있으며, 분해 시 높은 산성을 나타내 종종 inflammation을 일으

키거나, 재료가 잔류해 있지만 분자량의 감소로 인해 기계적 강도가 급격히 저하되는 문제점이 있다. 따라서 생체세라믹이나 생체활성유리를 첨가할 경우 분해 시에도 pH가 중성으로 유지되며 고분자의 단일 성분에 비해 강도의 급격한 저하가 일어나지 않는다고 한다<sup>(26), 27)</sup>.

본 연구실에서는 HA와 생분해성 고분자인 PCL 또는 PLA와의 생체복합체를 제조하고, 역학적 생물학적 특성을 평가하였다<sup>(24), 25)</sup>. 순수한 PCL에 비해서 HA-PCL복합체의 경우 HA함량이 늘어날수록 세포의 증식 및 ALP활성도가 증가함을 확인하였으며, 역학적 물성 또한 조절될 수 있음을 알았다(그림 13). 마찬가지로 HA-PLA복합체의 연구에서는 순수한 PLA에 비해 HA-PLA또는 생체활성유리-PLA복합체의 경우 용액 내에서 pH의

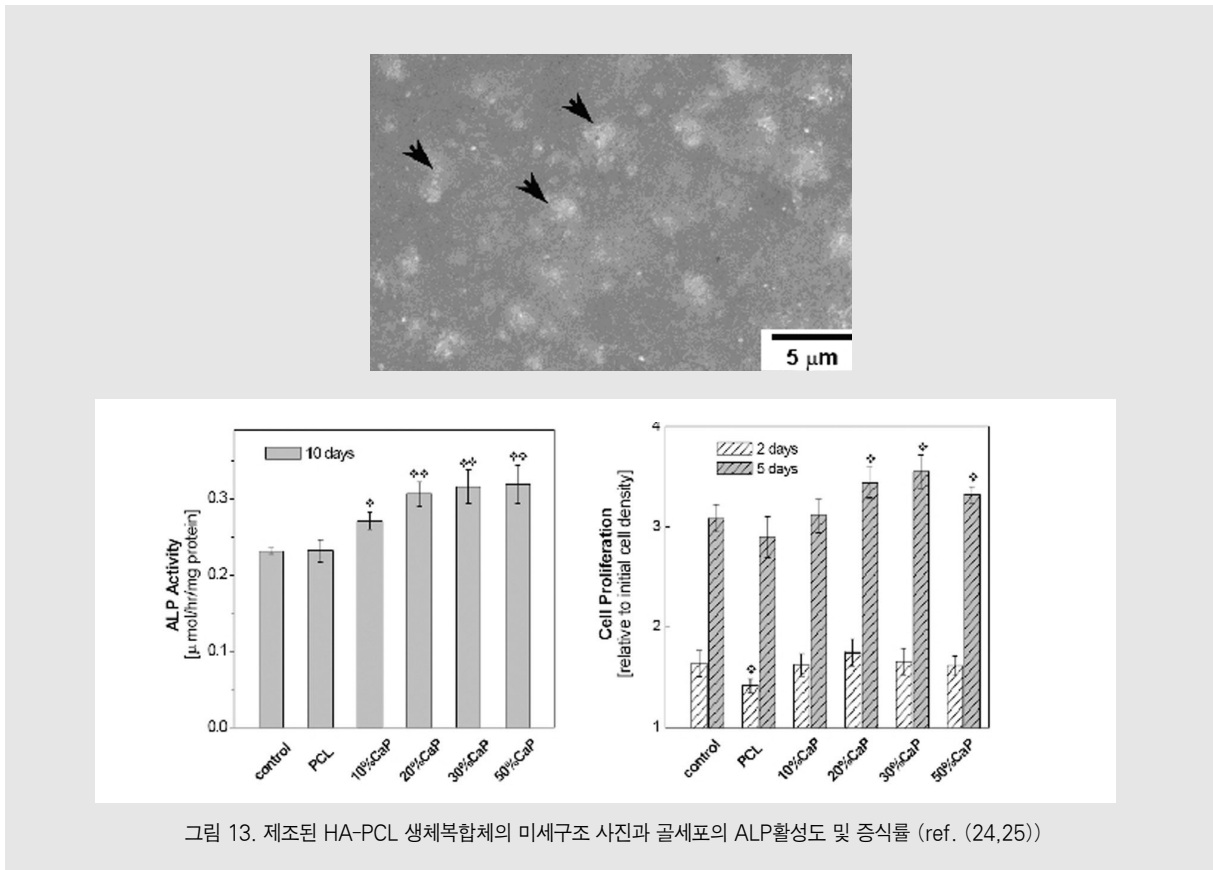


그림 13. 제조된 HA-PCL 생체복합체의 미세구조 사진과 골세포의 ALP활성도 및 증식을 (ref. (24,25))

감소나 강도의 감소가 월등히 적게 일어남을 보고 하였다<sup>27)</sup>. 이는 생분해성 고분자가 골 대체재료로서 광범위하게 쓰이지 못하는 한계를 생체활성 재료가 첨가됨으로써 상당히 극복될 수 있는 가능성을 보여주는 것이라 하겠다. 또한 다른 한편으로 생체세라믹스가 골 대체재료로서 제한적 범위에서만 쓰이는데 비해 생분해성 고분자와의 복합화를 할 경우 다양한 형태로의 성형이 가능하고 쉽게 부러지지 않아 파절에 견딜 수 있는 특성으로 인해 골 대체재료로서 응용 범위를 넓힐 수 있다. 더욱이 특정한 약물이나 생체활성분자(bioactive molecules)를 복합체 내에 함유하여 효과적으로 방출할 수 있는 약물전달체계(drug delivery system)로도 활용 범위가 가능하다. 이는 고분자의 합성이나 가공이 세라믹에 비해 저온에서 이루어지므로 약물을 함유시키기에 세라믹보다 훨씬 용이하고 약물을 지니고 방출하는 능력이 일반적으로 우수하기 때문이다.

아직 골 대체물질로서 생체활성 세라믹과 생분해성 고분자의 복합체에 대한 활발한 연구는 상당히 최근의 일이라 장기간의 동물실험이나 임상 데이터가 축적되지 않은 상태지만 골을 대체할 수 있는 재료로서의 생체복합체의 전망은 매우 밝다고 할 수 있다.

한 가지 고려한 사항은 복합화를 할 경우, 즉 생체세라믹 분말을 고분자 용액 내에서 균일하게 분산시켜 혼합하는데 있어서는, 아직 많은 제약이 따른다는 것이다. 즉, 최종 산물인 복합체는 대부분 세라믹 입자가 뭉쳐서 고분자 기질 내에 분포되어 있는 형태라서, 엄밀히 말해 마이크로 단위로 섞여 있는 복합체라 할 수 있다. 따라서 추후 연구개발은 복합화를 나노단위로 실현하는 것을 하나의 해결해야 할 과제로 삼아야 할 것이며, 이는 궁극적으로 골의 나노구조에 대한 이해와 더불어 이를 생체재료에 적용하는 나노-바이오 기술을 활용함으로

써 가능할 것이다.

## 2) 생체모방 나노복합체 (Biomimetic Nanocomposites)

현재까지 많은 골 대체재료들이 개발되었으며, 부단히 연구되고 있지만 자가골 이식에 견줄만한 골재생 능력을 보인 인공재료는 아직 개발되지 못한 실정이며, 이는 앞으로 반드시 해결해야 할 과제로 남아 있다. 생체재료의 개발에서 생체모방, 구체적으로 골조직을 모방, 좀 더 엄밀히 말해 '세포외 골 기질을 모방'하고자 하는 욕망은 바로 여기에서 출발한다고 볼 수 있다. 골을 구성하는 요소 중 세포를 제외한 골 기질(extracellular matrix)은 무기질인 아파타이트 나노결정과 유기질의 콜라겐 섬유상이 나노단위로 규칙적으로 잘 결합된 하나의 나노복합체라 할 수 있다. 물론 무기물로는 아파타이트 상 이외에 다른 인산칼슘이 일부 있으며, 유기질 또한 콜라겐 이외에 단백질이나 당 등의 다른 유기질이 소량 있지만, 거의 대부분이 아파타이트와 콜라겐이라 할 수 있다. 생체 내에서 아파타이트 결정과 콜라겐 섬유의 형성 및 조직적 배열은 장기간에 걸쳐 매우 복잡한 과정을 통해 일어난다. 형성 메커니즘이 아직 명확히 규명되진 않았지만 일련의 과정 중 중요한 원리는 먼저 형성된 콜라겐 섬유상에 아파타이트 나노결정이 침착되며, 그 과정 중 콜라겐과 아파타이트 결정은 점진적으로 구조적 안정성을 잡아가게 된다는 것이다. 또한 콜라겐 이외에 다른 종류의 단백질이나 당이 침착과정에 중요하게 관여한다는 것이다. 따라서 이러한 원리에 기초하여 오래 전부터 콜라겐 내에서 아파타이트 결정을 인공적으로 형성하고자 하는 노력들은 많이 있어 왔다<sup>28)</sup>.

본 연구실에서도 칼슘과 인 원료를 콜라겐 용액과 분리 준비하여 콜라겐 섬유상 내에서 칼슘과 인

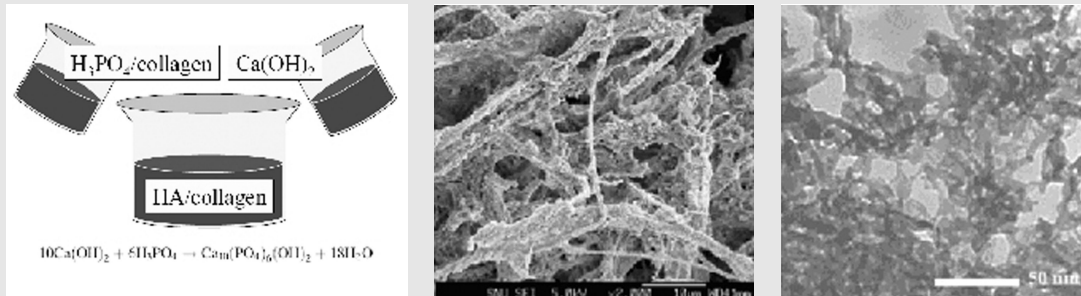


그림 14. 골조직을 모방하여 제조한 골대체물질로서 공침법을 이용한 아파타이트-콜라젠 나노복합체 제조방법과 제조된 조직의 미세구조 사진 (ref. (30)).

이 반응하게 하여, 아파타이트 결정이 침전되고 성장하여 self-assembly된 나노복합체가 형성되도록 하였다(그림 14). 이렇게 만들어진 아파타이트-콜라젠 나노복합체는 콜라젠이 섬유상으로 잘 발달되어 있으며, 함께 형성된 아파타이트는 결정 구조가 수~수십 나노미터 크기로서, 국부적으로 골을 적절히 모방하고 있다. 특히 아파타이트-콜라젠 나노복합체를 filtration법을 이용하여 멤브레인 형태로 제조하는데 성공하였으며, 이는 순수한 콜라젠에 비해 월등히 우수한 역학적 및 생물학적 특성을 나타내었다. 특히 현재 상용중인 순수한 콜라젠 멤브레인이 낮은 강도와 수분 흡수로 인한 부피 팽창, 그리고 분해효소에 의해 단기간에 용해되어 없어지는 단점으로 인해 조직유도재생용으로써의 많은 한계를 보이는데 반해 본 연구실에서 개발한 아파타이트-콜라젠 멤브레인은 높은 강도와 낮은 부피 팽창, 그리고 분해효소에 대한 우수한 안정성을 보이면서, 그 이용가치를 매우 밝게 하고 있다<sup>(29), (30)</sup>.

비록 골 조직을 모방하는 기술이 매우 초기 단계이며, 제조된 아파타이트-콜라젠 나노복합체의 특성도 골의 그것에 미치지 못하는 못하지만, 아파타이트-콜라젠 나노복합체 시스템은 골을 대체하기 위해 개발되는 핵심적인 골 대체물질 시스템으로서 이는

향후 골의 형성 과정에 대한 정확한 메커니즘의 규명을 통해 앞으로 추구해야 할 궁극적 과제 중 하나라 하겠다.

## 2) 골유도재생 멤브레인

### (Guided Bone Regeneration Membranes)

골유도재생(Guided Bone Regeneration : GBR)은 1976년 이론적 가설로 제기되어 1982년 첫 시술을 보고한 이후 오늘날까지 치주조직의 재생을 위해 널리 이용되는 조직유도재생(Guided Tissue Regeneration : GTR)의 개념에서 출발한 것이다. GTR은 치근면과 인접한 다른 조직의 구성성분들을 얇은 막을 삽입하여 분리시켜서 원하는 특정한 세포만을 재분포하여 건강한 치주조직을 재생하는 기술이다. 같은 원리로 GBR은 상 하악골의 높이와 길이가 충분히 확보되지 않은 부위에 격리된 공간을 만들어 골 형성능을 가진 세포만을 특이적으로 재분포하고 분화시켜 신생골을 재생하도록 하는 기술이라 할 수 있다. 따라서 GBR의 최소한의 요건은 다른 조직성분들을 격리시킬 수 있는 차폐막 형태이어야 하며, 나아가 골 형성능을 가진 세포를 활성화하고 분화하며 골 재생능력이 탁월한 조성을

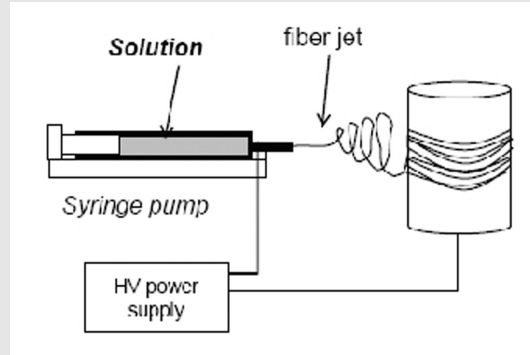


그림 15-(a). 전기나노방사장치의 모식도

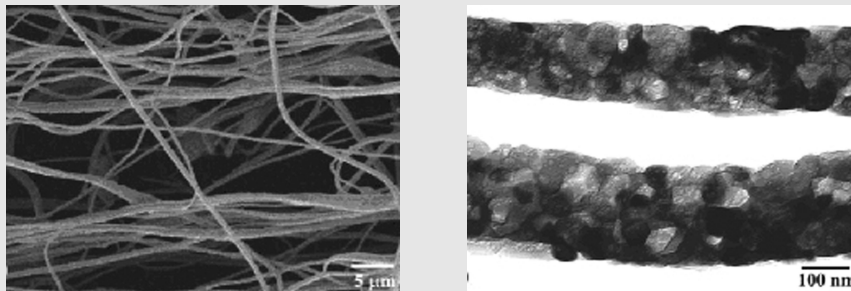


그림 15-(b). 개발된 HA와 FHA나노섬유 전자현미경 사진 (ref. (31))

그림 15. 전기나노방사법에 의한 HA 및 FHA 나노섬유

가진 물질이 좋다. 오늘날 임플란트가 널리 보급되면서 임플란트의 식립에 필요한 골이 충분히 확보되지 않은 경우가 많기에 GBR은 임플란트 식립 전 골이식 재료와 함께 그 쓰임이 매우 크다고 하겠다. 따라서 기존에 GTR재료로 널리 이용되던 비흡수성 고분자(PTFE) 또는 흡수성 고분자(PLGA, 콜라젠)가 차폐막으로서 우수한 기능을 수행하고 있지만, 멤브레인으로서 골 재생 능력을 극대화하기 위해서는 현재 연구개발 중인 다른 형태의 골 재생재료에서 이용되는 이론과 기술 - 즉, 앞서 제시하였던 생체활성이 우수한 무기물과 고분자의 복합화 기술 - 을 응용할 필요가 있다.

최근 몇 가지 생체재료에 대해 본 그룹은 GBR 용으로서 얇은 멤브레인 형태로 개발하는데 성공하였다. 대표적인 것이 앞서 언급했듯이 HA-PCL복

합체와 아파타이트-콜라젠 나노복합체 멤브레인이 있다. 모두 얇은 막 (수백 마이크로미터) 형태로 제조되며 생체 내에서 완전히 흡수될 수 있으며, 상당한 인장강도와 신축성을 지니기에 GBR멤브레인으로 일차적으로 적합하다고 판단된다. 중요한 것은 콜라제이나 PCL의 생분해성 고분자에 비해 복합체의 경우 우수한 골세포 분화 능력을 나타내었으며, 특히 복합체의 유-무기 성분을 나노단위로 제어하여 복합화를 실현할 경우 월등히 우수한 골 세포의 부착과 증식 및 분화가 이루어짐을 관찰하였다.

본 연구실에서 연구개발 중인 다른 형태의 GBR 재료는 바로 나노섬유형태의 멤브레인으로서 기존의 멤브레인과는 미세 구조에 있어 극명하게 대비된다. 전기나노방사(electrospinning) 장비를 사용해 수십에서 수백 나노미터 굵기의 섬유를 제조할 수

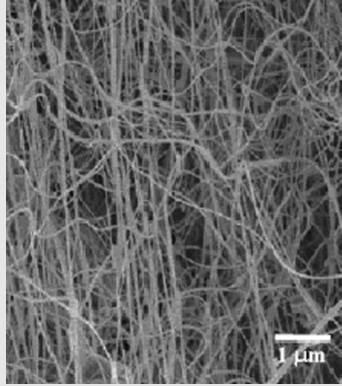


그림 16-(a). 나노섬유의 미세구조,

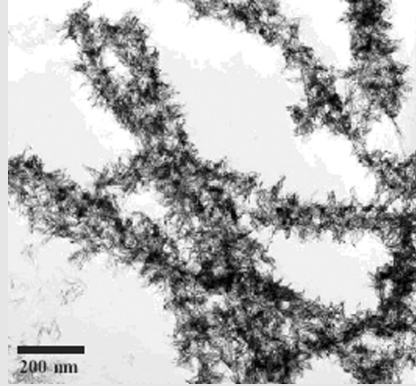


그림 16-(b). 생체모방용액에서 아파타이트 나노결정들을 표면에 형성 시키며 우수한 bioactivity를 보임

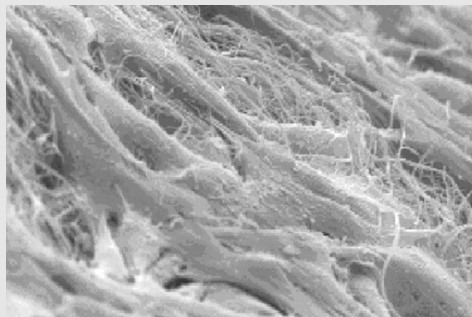


그림 16-(c) Bone marrow mesenchymal cell의 나노섬유 부직포 위에서의 증식 양상,

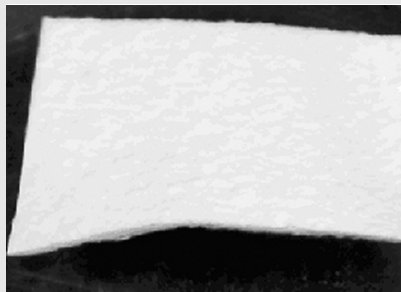


그림 16-(d). 생체활성유리+콜라겐의 나노복합화로 제조된 GBR멤브레인

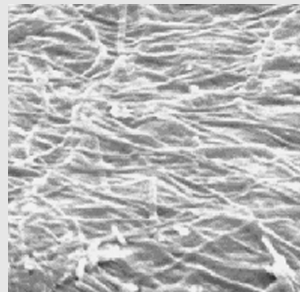


그림 16. 차세대 생체재료로서 개발된 생체활성유리 나노섬유 (ref. (32,33)).

있는 기술은 최근 생체재료 및 조직재생 분야에서 큰 관심을 불러일으키고 있다(그림 15). 전기나노방사로 제조된 나노섬유는 부직포 형태의 얇은 막, 즉 멤브레인으로 제조될 수 있으며, 사용한 원료의 종류에 따라 최종 멤브레인의 조성은 결정되며 공

정변수에 따라 나노섬유의 굵기나 형태를 제어할 수 있다. 나노섬유에 대한 대부분의 연구개발은 콜라겐이나 PLA 등의 생분해성 고분자를 중심으로 이루어져 있으며, 이들을 나노섬유 형태로 제조할 수 있는 틀은 현재 확립된 상태이다.

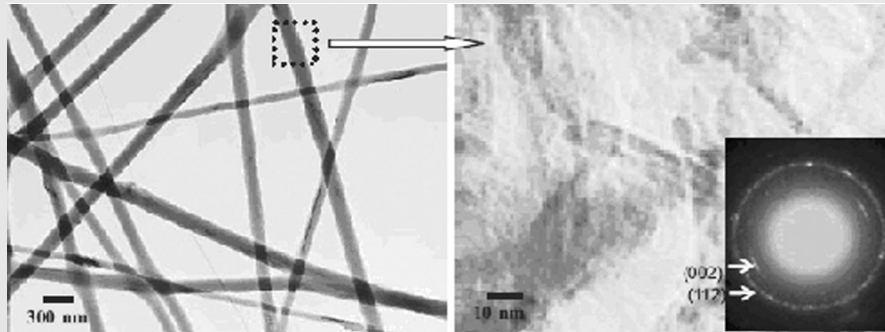


그림 17-(a). 생체모방법에 의한 아파타이트-젤라틴 나노복합체를 전기나노방사장치를 이용해 제조한 나노섬유의 투과전자현미경 사진 (확대사진 : HA나노결정립을 나타냄).

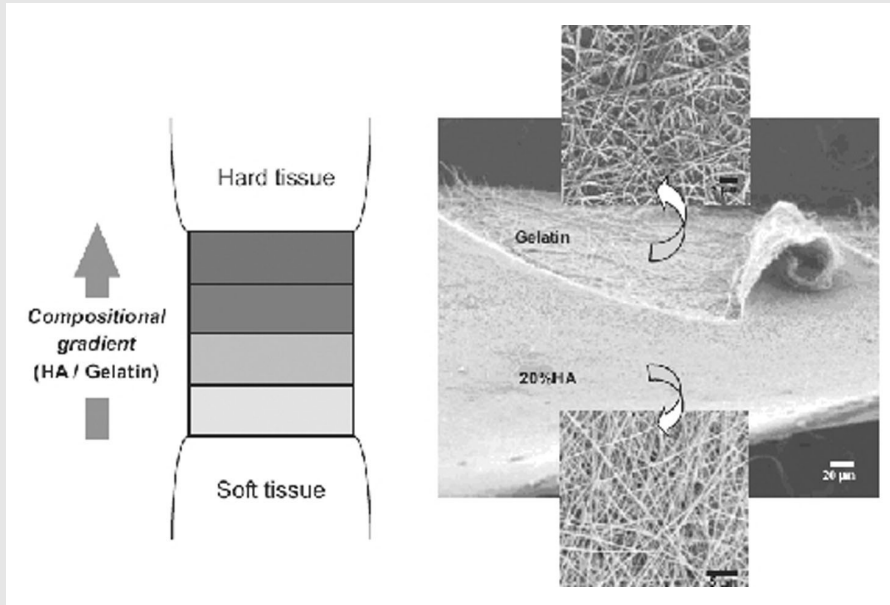


그림 17-(b). 적층구조로 제조된 나노섬유의 GBR멤브레인으로서의 응용 (ref. (34)).

그림 17. 조직유도재생용 apatite-gelatin 복합 나노섬유 멤브레인

본 연구실에서는 특별히 골 재생능이 우수한 재료들을 발굴해 나노섬유형태로 제조하는데 주력하였다. 최근 연구에서 HA와 FHA의 생체세라믹을 솔-젤 원료를 이용해 수십에서 수백 나노미터 굵기의 섬유로 제조하였다(그림 15)<sup>31)</sup>. 제조된 생체세라믹은 매우 약했지만 생분해성 고분자와의 복합화 등으로 응용할 경우 GBR재료로서 의미를 지닐 수 있다.

또한 최근에 생체활성유리를 나노섬유형태로 제조하는데 성공함으로써 차세대 나노구조를 지닌 골 재생재료를 개발한 데 큰 의미를 찾을 수 있다(그림 16)<sup>32)</sup>. 생체활성유리 나노섬유는 생체모방용액 내에서 매우 빠른 속도로 아파타이트 나노결정립들을 표면에 형성하며 우수한 생체활성(bioactivity)을 보였으며, bone marrow mesenchymal cell의 부착과 증식 및 골세포로의 분화능이 매우 우수함

을 관찰하였다. 이는 기존의 벌크 형태의 생체유리에 비해 극미세 나노재료가 가질 수 장점을 잘 보여주는 일이라 하겠다. 그 자체로보다 생분해성 고분자와의 나노복합화를 통해 개발한 나노복합 멤브레인은 기존의 생분해성 고분자인 콜라겐이나 PLA에 월등히 우수한 골세포 활성을 보였으며, 차세대 GBR재료로서 향후 큰 기대가 된다(그림 16)<sup>33)</sup>.

또 다른 최근의 연구개발에서는 생체모방법으로 제조된 아파타이트와 젤라틴 또는 콜라겐의 나노복합체를 나노섬유 형태로 제조하는데 성공하였으며, GBR멤브레인으로 응용할 수 있는 가능성을 시사하였다(그림 17)<sup>34)</sup>. 기존의 나노섬유에 대한 국내외의 연구개발이 대부분 고분자에 국한되었기 때문에 골 대체물질로서 우수한 생체활성을 나타내는 재료

를 활용하거나 유-무기를 융합화하는 연구개발은 이전에는 거의 전무한 상태였다. 따라서 기존의 비흡수성 PTFE가 제1세대 GBR멤브레인, 흡수성 콜라겐이나 PLGA멤브레인을 2세대 GBR멤브레인이라면, 골 재생 능력을 극대화시키기 위해 연구 개발되는 유-무기 나노복합체 또는 나노구조를 지닌 멤브레인을 제3세대 GBR멤브레인이라 할 수 있을 것이다. 특히 나노섬유를 이용한 골재생용 멤브레인에 대한 세계적 연구개발은 본 연구실을 중심으로 갓 시작되었다고 할 수 있기 때문에 여러 생물학적 임상적 데이터가 축적될 것으로 파악되고 있으며, 차세대 골대체 재료로서 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Li LH, Kong YM, Kim HW, Noh YJ, Kim YW, Kim HE, Heo SJ, Koak JY, "Improved biological performance of Ti implants due to surface modification by micro-arc oxidation", *Biomaterials*, Vol.25, pp.2867-75, 2004.
2. Son WW, Zhu X, Shin HI, Ong JL, Kim KH, "In vivo histological response to anodized and anodized/hydrothermally treated titanium implants", *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, Vol. 66B, pp. 520-25, 2003.
3. Li LH, Kim HW, Lee SH, Kong YM, Kim HE, "Biocompatibility of titanium implants modified by micro-arc oxidation and hydroxyapatite coating", *J. Biomed. Mater. Res. A*, Vol.73A, pp. 48-54, 2005.
4. Lee SH, Kim HW, Lee EJ, Li LH, Kim HE, "Hydroxyapatite-TiO<sub>2</sub>Hybrid Coating on Ti Implants", *J. Biomater Appl.*, 2005.
5. Hench LL, Wilson J., *An introduction to bioceramics*, Singapore: World scientific, 1993.
6. Jarcho M., "Retrospective analysis of hydroxyapatite development for oral implant applications", *Dent. Clin. North Am.*, Vol.36, pp.19-26, 1992.
7. Kim HW, Kong YM, Bae CJ, Noh YJ, Kim HE, "Sol-gel derived fluor-hydroxyapatite biocoatings on zirconia substrate", *Biomaterials*, Vol. 25, pp. 2919-26, 2004.
8. Kim HW, Kim HE, Knowles JC, "Fluor-hydroxyapatite sol-gel coating on titanium substrate for hard tissue implants", *Biomaterials*, Vol. 25, pp. 3351-8, 2004.
9. Kim HW, Knowles JC, Salih V, Kim HE, "Hydroxyapatite and fluor-hydroxyapatite layered film on titanium processed by a sol-gel route for hard tissue implants", *J. Biomed. Mater. Res. B*, Vol. 71B, pp.66-76, 2004.
10. Kim HW, Koh YH, Li LH, Lee S, Kim HE, "Hydroxyapatite coatings on titanium substrate with titania buffer layer processed by sol-gel method", *Biomaterials*, Vol. 25, pp. 2533-8, 2004.
11. Kim HW, Kim HE, Salih V, Knowles JC, "Hydroxyapatite and titania sol-gel composite coatings on titanium for hard tissue implants; Mechanical and in vitro biological performance", *J. Biomed. Mater. Res. B*, Vol. 72B, pp.1-8, 2005.

## 참 고 문 헌

12. Langer R, Vacanti JP., "Tissue Engineering", Science, Vol.260, pp.920-6,1993.
13. Kim HW, Lee SY, Bae CJ, Noh YJ, Kim HE, Kim HM, Ko JS, "Porous ZrO<sub>2</sub>scaffold coated with hydroxyapatite with fluorapatite intermediate layer", Biomaterials, Vol. 24, pp. 3277-84, 2003.
14. Kim HW, Kim HE, Salih V, Knowles JC, "Dissolution control and cellular responses of calcium phosphate coatings on zirconia porous scaffold", J. Biomed. Mater. Res. A, Vol.68A, pp. 522-530, 2004.
15. Kim HW, Kim HE, Knowles JC, "Hard-tissue-engineered zirconia porous scaffolds with hydroxyapatite sol-gel and slurry coatings", J. Biomed. Mater. Res. B, Vol. 70B, pp. 270-277, 2004.
16. Kim HW, Knowles JC, Kim HE, "Hydroxyapatite / poly( $\epsilon$ -caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery", Biomaterials, Vol. 25, pp. 1279-87, 2004.
17. Kim HW, Knowles JC, Kim HW. Hydroxyapatite porous scaffold engineered with biological polymer hybrid coating for antibiotic Vancomycin release. J Mater Sci: Mater Med 16:189-195 (2005)
18. Marra KG, Szem JW, Kumta PN, DiMilla PA, Weiss LE, "In vitro analysis of biodegradable polymer blend/hydroxyapatite composites for bone tissue engineering", J. Biomed. Mater. Res., Vol.47, pp.324-35, 1999.
19. Koh YH, Kim HW, Kim HE, Halloran JW, "Macrochanneled-tetragonal zirconia polycrystals coated by calcium phosphate layer", J. Am. Ceram. Soc., Vol. 86, No.12, pp. 2027-30, 2003.
20. Koh YH, Kim HW, Kim HE, Halloran JW, "Halloran Fabrication of macrochannelled-hydroxyapatite bioceramic by a coextrusion process", J. Am. Ceram. Soc., Vol. 85, No. 10, pp.2578-80, 2002.
21. Koh YH, Jun IK, Kim HE. Fabrication of poly( $\epsilon$  - caprolactone)/hydroxyapatite scaffold using rapid direct deposition. Mater. Lett. 60; 1184-1187 (2006).
22. Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. Nature Materials 4, 518-524 (2005).
23. Hancox NM, Biology of bone, Cambridge Univ Press, 1972.
24. Kim HW, Lee EJ, Jun IK, Kim HE, Knowles JC, "Degradation and drug release of phosphate-glass / polycaprolactone biological composites for hard tissue regenerative", J. Biomed. Mater Res. B, 75B, pp. 34-41, 2005.
25. Kim HW, Kim HE, Salih V, Knowles JC, "Effect of fluoridation of hydroxyapatite in hydroxyapatite-polycaprolactone composites on osteoblast activity", Biomaterials, Vol. 26, pp. 4395-4404, 2005.
26. Agrawal CM, Athanasiou KA, "Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants", J.Biomed. Mater. Res., Vol.38, pp.105-114, 1997.
27. Ural E, Kesenci K, Fambri L, Migliaresi C, Piskin E. Poly(D,L-lactide /-caprolactone) / hydroxyapatite composites, Biomaterials, Vol.21, pp. 2147-54, 2000.
28. Boskey AL, "Will biomimetics provide new answers for old problems of calcified tissues?", Calcif Tiss Int., Vol.63, pp.179-82, 1998.
29. Song JH, Kim HE, Kim HW, "Collagen-apatite nanocomposite membranes for guided bone regeneration", J. Biomed Mater. Res. A (2006).
30. Yoon BH, Kim HW, Lee SH, Bae CJ, Koh YH, Kong YM, Kim HE, "Stability and cellular responses to fluorapatite-collagen composites", Biomaterials, 26, 2957-2963, 2005.
31. Kim HW, Kim HE. "Nanofiber Generation of Hydroxyapatite and Fluor-hydroxyapatite Bioceramics". J. Biomed. Mater. Res B. 77B, 323-328 (2006).
32. Kim HW, Kim HE, Knowles JC. Production and Potential of Bioactive Glass Nanofiber as a Next-Generation Biomaterial. Advanced Functional Materials 16, 1529-1536 (2006.)
33. Kim HW, Song JH, Kim HE. Bioactive Glass Nanofiber - Collagen Nanocomposite as a Novel Bone Regeneration Matrix. J. Biomed. Mater. Res. A. (2006)
34. Kim HW, Song JH, Kim HE. Nanofiber Generation of Gelatin-Hydroxyapatite Biomimetics for Guided Tissue Regeneration. Advanced Functional Materials 15(12);1988-94 (2005).