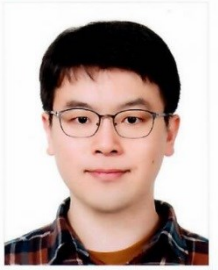
3D 바이오 프린팅 연구동향



한양대학교 김동립 교수, 전예일 박사과정

1. 개요

제조 방식의 혁신을 가져올 수 있는 3D 프린팅은 4차 산업혁명을 이끌 유망기술 중 하나로 주목받으며 다양한 분야에서 관련 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 바이오/의료 분야에서도 인공조직 및 인공장기 제작을 위한 3D 바이오 프린팅에 대한 관심이 높아지고 있다. 3D 바이오 프린팅은 3D 프린팅 기술과 생명공학이 융합된 개념으로, 이를 이용하여 살아있는 세포를 원하는 형상으로 쌓아 올려 조직, 장기를 제작할 수 있다. 기본적인 출력 방식은 일반 3D 프린팅과 동일하나, 3D 바이오 프린팅은 살아있는 세포를 출력하기 위해 생체적합성을 갖는 고분자, 생체 재료 등을 기본 소재로 사용한다는 차이점이 있다. 3D 바이오 프린팅 기법으로는 작은 크기의 방울로 재료를 분사하여 출력하는 잉크젯(Inkjet) 방식, 일정 점도 이상의 재료를 공압이나 피스톤으로 밀어내는 미세 압출(Micro-extrusion) 방식, 그리고 광 경화성 수지 표면에 광원을 조사하는 광 조형 방식이 있다. 잉크젯 방식은 출력 속도가 빠르고, 적은 비용이 장점이 될 수 있겠지만, 열응력에 의한 세포가 손상될 위험이 있다. 미세 압출 방식은 세포를 고밀도로 적층할 수 있어 다양한 형상 제작이 가능하다는 장점이 있어 가장 널리 사용되고 있지만, 프린팅 정밀도와 속도를 보다 향상시키는 것이 필요하다. 광 조형 방식은 노즐에서의 세포 막힘 현상이

없을 뿐만 아니라 정교한 프린팅이 가능하다는 장점을 가지고 있지만, 느린 출력 속도를 개선하고, 광 조형을 위한 소재와 세포간의 적합성을 향상시키는 것이 필요하다.

2. 세포 프린팅을 위한 바이오 잉크 개발

살아있는 세포를 프린팅 하기 위해서는 세포와의 적합성 및 세포 성장 공간을 확보하기 위한 생분해성, 프린팅을 위한 유동학적 특성, 사용처에 따른 기계적 특성을 고려한 바이오 잉크 개발이 필수적이다.

2014년 포항공과대학교 연구팀은 탈 세포 공정을 활용하여 세포외기질(extracellular matrix)로 구성된 바이오 잉크 개발하여 보고하였다. 이렇게 제작된 바이오 잉크는 우수한 생체적합성을 가지며, 지방, 연골 및 심장 등의 조직 재생에 우수한 생물학적 환경을 제공한바 있다. 2018년 미국 Texas 대학, Northeastern 대학 공동 연구팀은 PEG(polyethylene glycol)와 PCL(polycaprolactone)로 구성된 중합체를 기반으로 가시광선으로 겔화 가능한 생분해성 수화 겔을 개발하였다. 가시광선을 이용하여 겔화 되기 때문에 세포 프린팅 공정을 단순화할 수 있고, 기계적 특성 조절 또한 가능하여 다양한 조직 제작에 적용할 수 있다.

최근에는 수화 겔(Hydrogel)에 나노 재료를 혼합함으로써 바이오 잉크의 성능을 향상시키는 연구가 수행되고 있다. 2018년 미국 Texas A&M 대학 연구팀은 κCA (kappa-carrageenan)과 2차원의 나노 실리케이트(nanosilicate)를 혼합하여 온도 변화에 의해 상태변화가 가능하면서도 물리적 결합력이 향상되어 Self-supporting이 가능한 바이오 잉크를 개발하였다. 개발된 잉크는 높은 세포생존성 및 대사활성도를 보이면서도 바이오 잉크가 세포와 화학적으로 결합되지 않기 때문에 세포의 퍼짐 및 증식을 보다 용이하게 하였다. 또한 동일 연구팀에서 나노 복합재와 이온-공유 결합 얽힘을 이용해 바이오 잉크

의 유동학적 특성 및 기계적 특성을 향상시켰다. 강화된 바이오 잉크 재료는 세포를 캡슐화 하여 프린팅 중 과도한 전단 응력에 의한 손상으로부터 세포를 보호하였으며, 기존의 바이오 잉크보다 더 높이 적층 가능하여 한번에 큰 구조 제작이 가능하다.

3. 바이오 프린팅을 통한 인공 조직, 인공 장기 제작

세포 프린팅을 위한 성능이 향상된 바이오 잉크 개발 연구와 더불어 3D 바이오 프린팅 기술을 이용한 인공 혈관, 인공 조직, 인공 장기 제작에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 작게는 미세 혈관이나 조직에서부터 크게는 장기까지 멀티스케일의 바이오 프린팅에 대한 연구가 수행되고 있다. 2016년 미국 Wake Forest 재생의학 연구소(WFIRM)는 미세 압출 방식의 바이오 프린팅을 이용하여 인공 귀, 근육 및 뼈를 제작하였고, 동물 실험을 수행함으로써 인공 장기 제작 연구를 수행하였다. 세포가 포함된 수화 겔과 함께 기계적 강도를 높여주는 생분해성 고분자인 PCL(polycaprolactone)을 출력하였다. 조직 세포가 형상을 유지하기에 충분한 강도를 보유할 때까지 생분해성 고분자가 세포의 구조를 지지할 수 있도록 하였다. 이전까지 바이오 프린팅 기술은 작은 크기의 조직 제작에만 국한되었으나, 이 연구를 통해 3D 바이오 프린팅 기술을 이용하여 조직보다 더 큰 크기의 인공 장기 제작의 가능성을 보여주었다.

4. 바이오 프린팅을 통한 살아있는 생체 시스템 제작

3D 바이오 프린팅에 대한 연구는 세포를 프린팅 하여 인공 조직, 인공 장기를 제작하는 조직공학 분야 외에도 미생물이나 효소 세포를 프린팅 하여 살아있는 생체 재료, 살아있는 생체 시스템을 제작하는 다분야 통합 연구로 발전하고 있다.

2017년 미국 Massachusetts 대학 연구팀은 다양한 종류의 유전적으로 조작된 박테리

아 세포를 수용할 수 있는 신축성이 있고, 견고하며, 생체 적합성을 갖는 수화 겔-탄성체 (hydrogel-elastomer) 복합재로 살아있는 생체 재료 및 살아있는 생체 시스템을 제작하였다. 수화 겔(hydrogel)은 박테리아에 물과 영양분을 공급하는 역할을 하며, 탄성체 (elastomer)는 박테리아를 캡슐화 하여 공기는 투과하면서 외부로부터 보호하는 역할을 한다. 박테리아가 포함된 수화 겔-탄성체 복합재는 다양한 화학물질에 반응하면서도 신축성이 있어 향후 Wearable Sensor로의 활용 가능성을 보였다.

2018년 미국 Washington 대학 연구팀은 촉매 활성을 갖는 살아있는 생체 재료를 3D 바이오 프린팅으로 제작하는 연구를 수행하였다. 여러가지 자극에 반응하는 효모를 열가역적 수화 겔과 혼합하여 출력하고, 광 가교 결합을 통해 탄성을 갖는 살아있는 생체 재료를 제작하였다. 이 생체 재료를 이용하여 포도당을 에탄올로 발효시키는 공정에서 대사 활성을 보이는 것을 확인하였다.

5. 고찰

3D 바이오 프린팅 분야는 비록 아직 개발되어야 할 것이 많이 있지만 매우 빠르게 성장하고 있다. 최근에는 나노소재와 바이오소재가 복합화되어 기능을 향상시키는 연구가 활발히 진행되고 있다. 프린팅 하고자 하는 세포의 생물학적 특성 및 생리학적 특성을 고려한 바이오 잉크의 개발과 함께 여러 종류의 세포를 동시에 정밀하게 위치시키기 위한 프린팅 기술이 보다 최적화될 필요가 있다. 3D 바이오 프린팅을 통한 맞춤형 인공 조직 및 인공 장기 제작이 가능할 날도 머지않을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. S. V Murphy, A. Altala, "3D bioprinting of tissues and organs", *Nature Biotechnology*, (2014) 32(8), 733-785.

2. M. Guvendiren, J. Molde, R. M. D. Soares, J. Kohn, "Designing Biomaterials for 3D Printing", *ACS Biomaterials Science and Engineering*, (2016) 2, 1679-1693.

3. R. D. Pedde, B. Mirani, A. Navaei, T. Styan, S. Wong, M. Mehrali, A. Thakur, N. Khadem Mohtaram, A. Bayati, A. Dolatshahi-Pirouz, M. Nikkhah, S. M. Willerth, M. Akbari, "Emerging Biofabrication Strategies for Engineering Complex Tissue Constructs", *Advanced Materials*, (2017) 29, 1606061.

4. C. Xu, W. Lee, G. Dai, Y. Hong, "Highly Elastic Biodegradable Single-Network Hydrogel for Cell Printing", *ACS Applied Materials and Interfaces*, (2018) 10, 9969-9979.

5. F. Pati, J. Jang, D.-H. Ha, S. W. Kim, J.-W. Rhie, J.-H. Shim, D.-H. Kim, D.-W. Cho, "Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink", *Nature Communications*, (2014) 5:3935, DOI:10.1038/ncomms4935.

6. D. Chimene, C. W. Peak, J. L. Gentry, J. K. Carrow, L. M. Cross, E. Mondragon, G. B. Cardoso, R. Kaunas, A. K. Gaharwar, "Nanoengineered Ionic-Covalent Entanglement (NICE) Bioinks for 3D Bioprinting", *ACS Applied Materials and Interfaces*, (2018) 10, 9957-9968.

7. S. A. Wilson, L. M. Cross, C. W. Peak, A. K. Gaharwar, "Shear-Thinning and Thermo-Reversible Nanoengineered Inks for 3D Bioprinting", *ACS Applied Materials and Interfaces*, (2017) 9, 43449-43458.

8. D. B. Kolesky, R. L. Truby, A. S. Gladman, T. A. Busbee, K. A. Homan, J. A. Lewis, "3D Bioprinting of Vascularized, Heterogeneous Cell-Laden Tissue Constructs", *Advanced Materials*, (2014) 26, 3124-3130.

9. H.-W. Kang, S. J. Lee, I. K. Ko, C. Kengla, J. J. Yoo, A. Atala, "A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity", *Nature Biotechnology*, (2016) 34(3), 312-322.

10. X. Liu, T.-C. Tang, E. Tham, H. Yuk, S. Lin, T. K. Lu, X. Zhao, "Stretchable living materials and devices with hydrogel-elastomer hybrids programmed cells", *PNAS*, (2017) 114(9), 2200-2205.

11. X. Liu, H. Yuk, S. Lin, G. A. Parada, T.-C. Tang, E. Tham, C. de la Fuente-Nunez, T. K. Lu, X. Zhao, "3D Printing of Living Responsive Materials and Devices", *Advanced Materials*, (2018) 30, 1704821.

12. A. Saha, T. G. Johnston, R. T. Shafranek, C. J. Goodman, J. G. Zalatan, D. W. Storti, M. A. Ganter, A. Nelson, "Additive Manufacturing of Catalytically Active Living Materials", *ACS Applied Materials and Interfaces*, (2018) 10, 13373-13380.