

생체 조직공학·재생의학 바이오 장기의 현재와 미래

김문석¹·강길선²·이일우³·이해방^{1,*}

¹한국화학연구원 융합바이오기술센터, 대전 305-600

²전북대학교 고분자나노공학부, 전주 561-756

³가톨릭의과대학 신경외과, 대전 301-723

(2006년 12월 15일 받음)

조직공학·재생의학(조재학)은 생명과학과 공학의 기본개념을 응용하여 생체조직을 만들고, 복원시키고, 변형시키기 위하여 새로운 디바이스나 생체조직 대용품을 만드는 학문분야이다.

조재학은 다학제간 연구개발하는 분야로써 매우 혁신적인 건강관리 및 치료 학문분야이다. 조재학의 큰 특징은 발전 속도가 빠른 첨단 과학 기술을 바탕으로 하고 있기 때문에 발전 속도가 빠르다는 점과 여러 분야의 지식과 기술을 함께 이용하기 때문에 다른 학문보다 관련 분야에 대하여 더욱 더 폭 넓은 이해를 필요로 하게 되므로 서로 다른 분야의 지식을 가진 과학자들의 협동 연구가 요구된다. 본 총설에서는 현재의 연구개발 동향 및 결과와 미래 가능성의 이해를 돕기위해 고찰하였다.

주제어 : 조직공학·재생의학, 바이오 장기, 세포치료법

I. 서 론

생체조직공학·재생의학은 생명과학과 공학의 기본 개념과 기술을 통합 응용하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관관계를 이해하고 나아가서 생체 조직의 대용품을 만들어 이식함으로써 우리 몸의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 하는 응용 학문이다. 생체조직공학은 개념이 정립된 지 약 15년 밖에 되지 않는 신학문이지만 그 잠재력이 무한하다 [1]. 생체 조직공학의 특징은 눈부시게 발전하는 첨단 과학 기술을 바탕으로 하고 있기 때문에 발전 속도가 빠르다는 점과 여러 분야의 지식과 기술을 함께 이용하기 때문에 다른 학문보다 관련 분야에 대하여 더욱 더 폭 넓은 이해를 필요로 하게 되므로 서로 다른 분야의 지식을 가진 과학자들의 협동 연구가 요구된다 [2].

금속·요업·고분자등의 합성재료를 이용한 장기기능 및 생체조직의 대체술은 20세기 들어서 임상응용으로 가장 값진 공헌 중의 하나로 대표된다. 1세대로써의 일반 유·무기 의료용 재료들을 이용한 장기대체술은 전 세계적으로 2,000만명 이상의 생명을 연장시키거나 삶의 질을 향상시켰다. 미국에서는 65세 이상의 노인연령층에서 다섯명 중에 1명꼴로 일시적 또는 영구적으로 장기이식술을 받아야 할 것으로 나타났다. 세계적으로 장기이식술은 의료지출의 8%를 소요하고 있고 이는 년당 약 455조원 (3천5백억불)을

지출하고 있는 것으로 나타나고 있다 [3].

유·무기재료를 이용한 장기대체술들은 1960년대에 개발되기 시작하여 최근에는 1세대 재료가 갖는 근본적인 한계점인 즉, 생체활성이 없는 단점을 개량하는 것으로 내인성 생물학적 기능을 포함하는 몇몇 장기들이 임상 중에 있다. 이러한 일련의 연구개발 결과는 제 2세대의 장기대체술, 이른바 바이오 생체조직공학 연구를 포함한 재생의학 연구로 발전되고 있다 <표 1>.

본 총설에서는 현재 우리나라와 외국의 산업 및 연구 동향을 비교하고 재생세포원으로서의 줄기세포의 연구동향을 고찰한다.

표 1. 인공장기 및 바이오장기의 구분

인공장기	바이오장기
<ul style="list-style-type: none"> • 기계식 인공심장 • 인공고관절 • 투석식 인공신장 • 콘택트렌즈 • 혈액투석기 • 전통적인 일반적 재료로 제조된 장기대체품 • 인공혈관 등 	<ul style="list-style-type: none"> • 재생의학(再生醫學) - 배아줄기세포 - 성체줄기세포 - 세포치료 - 장기동물복제(크로닝) 및 이종간 이식 - 냉동보관 • 재생의료(再生醫療) - 생체조직공학 - 줄기세포공학

* [전자우편] hblee@kriect.re.kr

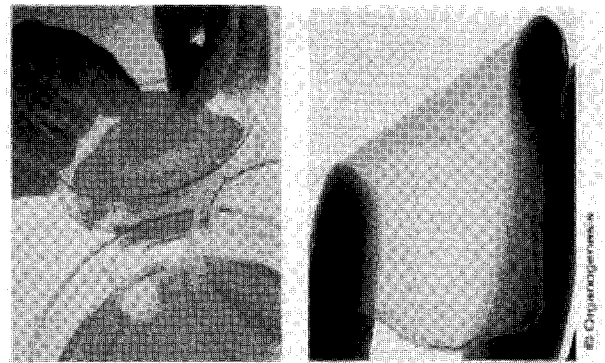
II. 본 론

2.1 바이오 생체조직공학장기의 국내외 연구동향 및 시장동향

1) 바이오 생체조직공학과 관련되는 국외 기업들의 현황
 바이오 생체조직공학산업 분야를 크게 대별하면 (1) 살아있는 세포와 생체재료와 결합하는 것, (2) 살아있는 세포를 특정치료와 임상에 이용하는 것, (3) 체외에서 조직과 기관을 생성시켜서 이식하는 것, 그리고 (4) 이러한 제조를 가능하게 하는 재료와 기술을 제공하는 것으로 대별된다 [4]. 표 2에는 현재 바이오 생체조직공학과 관계되는 국외 기업들의 경제지표들을 나타내었다. 또한 표 3에는 좀 더 상세하게 세 가지 바이오 생체조직공학적 인공장기 및 조직영역으로 대별하여 즉, (1) 구조적 장기영역 : 피부, 뼈 대체물, 인공혈관 등, (2) 대사적 장기영역 : 생인공 장기, 캡슐화 세포치료 및 (3) 세포수준 장기영역 : 치료를 위한 크로닝, 줄기세포 연구 및 수용체에 의한 세포선택 등의 구체적인 경제지표를 나타내었다.

2) 바이오 생체조직공학 연구제품의 세계시장 동향
 표 3에는 좀 더 세 가지로 세분화되어 시장동향을 나타

내었다. 약 60%이상의 기업들이 구조적 장기영역 바이오 생체조직공학 제품에 중점적으로 개발하고 있는 것으로 집계되고 있다. 이 분야가 가장 빠른 팽창을 보이고 있고 지난 3년 동안 약 85%의 성장률을 나타내었다. 또한 가장 많은 수의 상장사가 이 분야를 연구하고 있고, 더구나 단 두 가지의 FDA 승인제품 - 아프리그라프® (올가노제네시스, 미국, 그림 1)와 카티셀® (겐자임 서지칼 프로덕트, 미국) - 이 있어 이미 시장에 진입한 그룹이기도 하다.



Among the first products of regenerative medicine are living skin substitutes such as Organogenesis' Apligraf (left) and Vitrax (right).

그림 1. 미국의 올가노 제네시스사에 의하여 개발된 아프리그라프®, 이는 당뇨병성 족부궤양과 정맥궤양의 치료를 위하여 개발되었다.

표 2. 현재 바이오 생체조직공학과 관계되는 세계 기업들의 경제지표

1. 재직하고 있는 과학자 및 직원 (2001년 1월 1일 현재)	3,300명
2. 2000년에 투자 및 연구에 소요된 금액	7,800억원 (6억천만불)
3. 2001년 1월 1일 현재 회사수	73개
4. 1995-2001년 사이에 년당 성장률	16%
5. 주식공모 회사 (16개 회사)의 자산가치 (2001. 1. 1. 현재)	3조5,800억원 (26억불)
6. 총 투자액 (1990년-2001년)	4조5,500억원 (35억불)

표 3. 바이오 생체조직공학 군별 세계 기업들의 경제지표(2000년 현재)

	구조적 장기영역	세포수준 장기영역	대사적 장기영역
장기 예	피부, 심장판막, 골, 혈관	세포이식, 치료적 크로닝	생인공장기, 미립구화 세포치료법
직원수 (명)	1980	890	570
퍼센트 (%)	60	27	11
2000년 소요금액	4천700억원 (3억6천3백만불)	2천262억원 (1억7천4백만불)	780억원 (6천백만불)
1998년 대비 성장률 (%)	+85	0	-30

3) 세계 연구 및 실용화 동향

휴먼 게놈 사이언스사의 CEO인 윌리엄 헤이셀턴은 바이오 생체조직공학 장기의 넓은 뜻이기도한 재생의학이라는 신조어를 만든 사람 중에 하나이다. 헤이셀턴은 재생의학을 4단계로 분류하고 있다. 1단계는 성장인자의 활동을 흉내내는 인체 자신의 복원기구를 흉내내거나 복사하는 것이다. 2단계는 필요한 성장인자로 체외에서 이식되어야 할 조직과 장기를 키우는 단계이며, 3단계는 세포의 생물학적 시계를 조절함으로써 늙은 조직을 새롭게 하는 단계이다 [5]. 예를 들면, 나이가 들은 피부를 젊게 키우는 것이다. 마지막 단계인 4단계 나노테크놀로지와 재료과학의 복합화로 장기를 재생하는 것으로 완벽하게 될 것이라고 예측하고 있다. 또한 그는 살아있는 모든 것들은 원자수준에서 공학화될 것이며, 결국 나노테크놀로지는 대부분의 인공생체재료를 제조하기 위한 능력을 제공하게 될 것이며 세포, 조직과 장기를 위한 새로운 여러 부품들이 자연조직 내에서 이음매 없이 집적화되어 완전하게 될 것이라고 예견한다 [6].

4) 국내 연구동향

우리나라에서는 바이오 생체조직공학에 대한 도입은 외국의 어느 나라보다도 빠르다고 할 수 있다. 대부분이 하버드대의 바칸티 실험실 출신의 의사들이 국내에 돌아와서 주도를 하였고 연구 특성상 담체분야의 재료공학자들도 자생적으로 많은 연구를 수행하였다. 또한 정부에서도 발빠른 반응을 보여 1996년에 보건복지부에서 처음 과제가 선정되었고, 1997년에는 과학기술부의 생명공학 연구에, 1998년에는 보건복지부에서 중점연구단을 운영하고 있고, 그리고 1999년에는 학술진흥재단 및 한국과학재단에서 연구비를 조성하였다 [7]. 2000년도에는 산업기술부에서 차

세대과제로 연구비를 조성하였고 현재에는 많은 벤처사들에게 공 기반 및 부품소재 기술개발 사업으로 지원하는 등 활발한 지원을 보이고 있다 [8]. 최근에는 보건복지부와 정보통신부에서 IMT-2000 사업과 보건복지부의 차세대성장동력사업의 형태로 바이오생체조직공학 장기센터사업과 기능성세포치료단 그리고 산업자원부에서 차세대성장동력사업으로 나노산업 (NT)과 생물공학산업 (BT)을 혼합한 형태로 지원하고 있다 <표 4>.

1996년에 연구가 시작되어 2001년 2월에 한국 식품의약품안전청의 판매승인을 받은 셀론텍의 콘드론[®] [그림 2, a]을 위시하여 듀플로젠의 카티셀[®] [그림 2, b]이 현재 매출을 올리는 것으로 알려져 있고, 최근에는 40세 이하의 환자에 의료보험이 적용될 수 있는 법적 근거를 마련하는 등 저변확대에 힘을 쓰고 있다. 피부로는 테고사이언스의 홀로

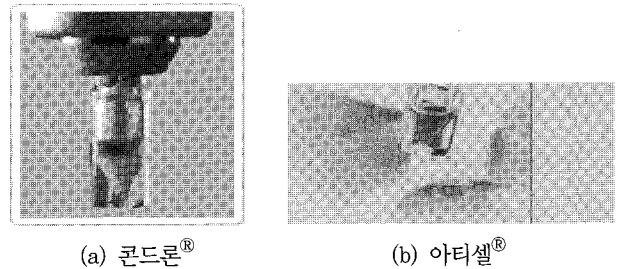


그림 2. 한국 식품의약품안전청에서 판매 승인된 콘드론[®] (a)와 아티셀[®] (b)는 연골치료 제품이다.

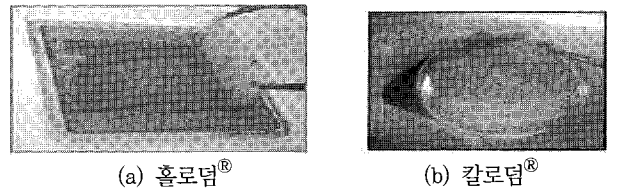


그림 3. 한국 식품의약품안전청에서 판매 승인된 홀로덤[®] (a)와 승인 대기중인 칼로덤[®] (b)은 피부대체 제품이다.

표 4. 국내 바이오 생체조직공학 기술 관련 정부 지원현황

바이오 생체조직공학 기술	2000	과학기술부 우수공학 연구센터	지능형 생체계면공학 연구센터
	2000	과학기술부	순환계용 항혈전성 고분자 기술
	2001	국가지정연구실	세포부착 도메인 및 모티브 연구
	2000	산업자원부 산업기반기술 개발사업	조직공학을 이용한 근골격계 재건용 대체조직 개발
	2000	보건복지부 보건의료 기술연구 개발사업	조직공학을 이용한 생체인공장기의 개발 등
	2003	보건복지부 중점기술사업	줄기세포를 이용한 장기형성사업
	2004	보건복지부 우수연구센터	근골격계 바이오장기센터 등
	2005	산업자원부 차세대성장동력 개발사업	세포치료제 등

덤® [그림 3,a]이 자가 표피세포를 담체와 하이브리드화하는 것으로 2002년 12월에 한국 식품의약품안전청에 허가를 득하여 현재 시판중이며 2004년 상반기에 칼로덤® [그림 3,b]이 승인을 받아 판매중에 있다.

표 5에는 우리나라에 바이오 생체조직공학 제품 판매승인을 위한 현재 상태를 나타내었다. 한국 식품의약품안전청의 판매승인 제품 품목수가 4건, 현재 승인 대기 중인 것 4건, 그리고 현재 가이드라인 및 프로토콜 작성 중인 품목수가 4건, 총 12건으로 나타나 수치상으로는 미국에 이어 세계 2번째로 나타나고 있어 우리나라의 기술상태를 보여주고 있다. 제품의 종류도 연골, 피부 등의 구조체품과 암 치료를 위한 수지상세포 조작, 흉터 치료를 위한 지방세포, 당뇨병 치료를 위한 이종유래 췌장세포, 연골 결손 치료를 위한 동종 골수유래줄기세포 조작, 임파육종 치료를 위한 NK/NKT/T세포 혼합물 등 다양화된 바이오 생체조직공학 제품을 보이고 있다 [9].

2.2 세포치료법 기반 인공 바이오장기 개발

전통적인 세포치료방법은 예로부터 익히 발달된 치료법인 수혈과 골수이식은 아주 널리 성행되고 있고, 최근에 간세포의 이식이 Crigle-Najjar 신드롬을 앓고 있는 10세의 여아에게 이식되었다. 간세포는 간문정맥을 통하여 주입되었고 이로서 대사질환이 부분적으로 증진되어 11개월 이상 생존하였다. 최근의 체외에서 세포배양 기술의 진보에 따라 세포이식술의 전망이 증가되었다. 현재 피부세포의 배양이 가능해졌고, 이의 냉동보관이 용이해짐에 따라 화상

표 6. 세포치료에 요구되는 특수한 세포형태

세포형태	증상
심근세포	심근경색이후 심장치료
랑거한세포	1형 및 2형 당뇨병
혈관내피세포	동맥경화 및 뇌일혈 후 혈관치유
연골	골다공증, 류마티스성 관절염, 퇴행성 관절염 치료
섬유아세포 및 표피세포	상처치유 및 화상치유
간세포	간염 및 간경화
호흡기상피세포	폐암, 폐기종, 진폐증
망막상피세포	모반 퇴화증 치료

환자들에게 세포를 종이형태로 제공할 수 있게되었다. 이러한 일련의 연구에 있어서 이식된 세포의 장기간 생존이 현재 문제로 남아 있지만, 이식된 세포의 방어기능의 훌륭한 성능과 주위의 상처영역에 남아 있는 세포들을 자극하여 세포증식을 촉진함이 밝혀졌다 [10].

표 6에는 바이오생체조직공학 이식에 유망한 세포들을 예를 들었다. 대부분의 예에서 보듯이 세포형태의 본성이 건강한 기증에 의하여 체외 배양을 걸쳐 세포수를 팽창시키는 방법으로 되어 있는데 대부분의 세포들은 간단하게 성장되지 않기 때문에 줄기세포 또는 이들의 선모세포 등이 매력적인 대안으로 떠오르고 있다. 최근에 두 전임상 연구가 실험용 쥐 세포를 사용하여 좋은 예를 보이고 있다. 췌장내의 베타세포의 기능의 이상에 따른 당뇨병의 세포치료에 있어서 시체에서 채취한 랑거한씨세포의 이식술이 성공을 거두고 있으나, 제공자의 제한점이 문제가 되고 있다. 그러나 이러한 제한적인 문제점을 극복한다면 앞으로 세포

표 5. 국내의 바이오 생체조직공학 제품의 한국 식품의약품안전청의 승인 관련 현황

승인 형태	제품명	세포 형태	적응증
판매승인 (NDA)	콘트론®	연골세포	연골결손
	아티셀®	연골세포	연골결손
	홀로덤®	표피세포	화상치료
	오토셀® (진행중)	표피세포	화상치료
판매승인 대기중 (IND)	크레바스-RCC®	수지상세포	암 치료
	DCVAC-EPL®	수지상세포	암 치료
	칼로덤®	동종유래 표피세포	화상 치료
	아디포셀®	지방세포	흉터 치료
가이드라인 및 프로토콜 작성중 (In pre-IND meeting)		골아세포	뼈 결손
		동종유래 췌장세포	당뇨 치료
		NK/NKT/T세포 융합체	임파종
		동종 골수유래성체줄기세포	연골결손 치료

치료법 기반 인공 바이오장기 개발은 기술적·산업적으로 매우 큰 파급효과를 가져올 것이다.

III. 결 론

현재 바이오 생체조직공학 제품의 시장성에 대한 추산은 미국에서는 조직이나 장기의 손실로 인해 발생하는 외과 수술은 연간 8백만건이며 이로 인해 발생하는 비용은 연간 1조유로 (국내 원화기준 1000조원)에 달하며 현재 계속 증가하는 추세이다. 이중 35%정도 (350조원)가 바이오 생체 조직공학 제품을 통하여 공급될 것으로 예측되고 있어 본 연구와 산업분야의 중요성을 일깨워주고 있다. 더구나 65세의 노인층 연령 인구층이 2010년에는 세계적으로 10-15% 이상으로 이를 것으로 전망되며 대부분의 연구가 장기대체가 필요할 것으로 예상되며 고령화에 따라 장기 기증자도 격감할 것으로 예상되고 있다.

따라서 바이오인공장기 기술은 특성상 자국에서 해결되어야 하며 다학제적 공동연구와 장기적·체계적 지원이 이루어진다면 충분한 경쟁력을 확보할 수 있는 분야로서 세po원은 자국에서 해결되어야 하므로 관련 기술들도 국내에서 해결되어야 하며 국외로의 기술 수출을 위해서는 반드시 상대국 기술에 비해 기술적으로 우위를 점해야 할 것이다. 현재로서는 경제성이 낮으나 선진국과의 기술 격차는 가장 신속히 해결할 수 있는 다학제적이며 융합기술이 필요한 분야이며 반도체 분야를 포함한 첨단산업이 발달함에 따라 대부분의 생체재료 개발 분야의 인프라 기술 등이 국제수준에 있기 때문에 필요한 충분한 인적자원 및 기술은 어느 정도 확보되어 있으나 국제적 경쟁력이 있는 산업체의 절대적인 투자와 이 분야 제조업의 체계적 활성화가 절실히 요구된다.

종합적으로 상기의 기술동향 및 현재 우리나라의 상황으로 볼 때 다음과 같은 추진전략이 필요하다.

- (1) 상업화 가능성이 높은 장기와 다발성 질환의 치료가 필요한 장기부터 접근하여 점차적으로 확대해야 한다.
- (2) 다학제간 연구를 통한 상호보완으로 의학·생물학·생화학·재료공학·수의학·약학 등의 각 분야의 각 장기의 특성에 맞추어 각 연구 분야의 장점만을 융합하는 상호보완 전략이 필수적이다.

- (3) 장기별 특성과 특성화된 기술에 초점을 맞추어 최종적 제품을 개발하고 수용자 중심에 맞추어서 한국 식품의약품안전청의 승인을 얻는것으로 하여야 한다.
- (4) 연구 초기부터 조기 산업화를 위한 산업체와 한국 식품의약품안전청과의 긴밀한 관계를 유지하여 10년 이후에는 단일품목에 있어서 세계 일류기술 선점이 되게 연구를 수행하여야 한다.
- (5) 단계별 및 질환별 차별화 추진전략을 두어 초기부터 임상적용에 중점을 두어 개발하고 약물전달/유전자 전달 시스템 및 재생세포와의 긴밀한 협조체제를 운영하여야 한다.
- (6) IT+NT+BT의 기술융합 모사화가 필요하다.
- (7) 타 바이오장기와의 하이브리드화와 이식수술 관련 기법의 공동연구 수행이 필수적이다.

이렇게 되면 본 바이오 생체조직장기는 현재 치료가 불가능하고 노인병 치료에 알맞은 조직장기로서의 맞춤형 치료에 안성맞춤이며, 모든 장기에 적용될 수 있는 무한한 응용성과 산업성을 갖고 있으므로 이를 구체화하면 국민소득 30,000불 달성의 견인차 역할이 가능할 것이다.

감사의 글

본 총설 중 본 연구자에 의하여 수행된 연구는 보건복지부의 근골격계 바이오장기센터, 심혈관 및 신경계 생체조직장기 개발 센터와 산업자원부의 차세대사업에 의하여 지원되어 이에 감사드립니다.

참고문헌

- [1] J. J. Yoo, I. W. Lee, *Tissue Engineering: Concepts and Applications*, (Korea medical publishing company, 1998), Chap. 2.
- [2] L. V. McIntire, H. P. Greisler, L. Griffith, P. C. Johnson, D. J. Mooney, M. Mrksich, N. L. Parenteau and K. Smith, *WTEC Panel Report on International Technology Research Institute*, (2002), Chap. 1.
- [3] G Khang, et al., *Tissue Eng. Regen. Med.*, **1**, 136

- (2004).
- [4] Georgia Tech/Emory Center for the Engineering of Living Tissues, <http://www.getc/gatech.edu/events/meethings.html>
- [5] Rice University Center of Excellence in Tissue Engineering, <http://dacnet.rice.edu/~bioe/Tissue/>
- [6] K. Hellman, *WTEC Conference on Tissue engineering*, Nov 1-3, (2000), presentation.
- [7] 보건복지부 TRM, “미래 전략기술 개발,” 「바이오장기」 (2003)
- [8] 삼성 경제연구소, “산업 판도를 바꿀 10대 미래기술” 중
- [9] 강길선, 이일우, 이종문, 이해방, *고분자 과학과 기술*, **13**, 226 (2002).
- [10] 강길선, 김문석, 조선행, 이일우, 이종문, 이해방, *조직공학과 재생의학*, **1**, 9 (2004)

Trend and Current Status of Tissue Engineering and Regenerative Medicine

Moon Suk Kim¹, Gilson Khang², Ilwoo Lee³, Hai Bang Lee^{1,*}

¹*Fusion Biotechnology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,
Daejeon 305-600*

²*Department of Polymer · Nano Science & Technology, Chonbuk National University,
Jeonju 561-756*

³*Department of Neurourgery, Catholic University of Korea, Daejeon 301-723*

(Received December 15, 2006)

Tissue engineering and regenerative medicine(TERM) is the application of principles and methods of engineering and life sciences to creat devices or biological substitutes for study, restoration, modification, and assembly of functional tissues.

TERM is an emerging interdisciplinary area of research and development that has the potential to revolutionize methods of health care treatment. Current status and trend of TERM's R&D is reviewed in this paper in respect to the prospective of future needs.

Keywords : Tissue engineering, regenerative medicine, bio organ, cell therapy

* [E-mail] hblee@kriect.re.kr