

2.1.6 알긴산

알긴산(alginate)은 미역, 다시마와 같은 갈조류에서 추출되고, 다양한 의공학적인 응용에 이용되는 천연고분자이다. 알긴산은 생체적합성이 뛰어나고 독성이 낮으며 가격이 싼 장점이 있다. 그리고 2가 양이온(예: Ca^{2+})과 결합하여 하이드로젤을 비교적 쉽게 생성한다[1]. 특히 알긴산의 분자구조는 D-만누론산과 L-글루론산이 블록공중합체 형태를 이루고 있고, L-글루론산 블록이 2가 양이온과 결합하여 하이드로젤을 형성하기 때문에 L-글루론산 블록의 길이가 알긴산 하이드로젤의 물리적인 성질을 결정하는 중요한 요소이다.

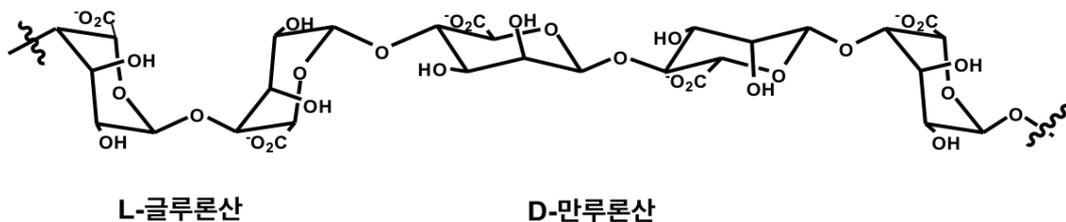


Fig. 1. 알긴산의 화학구조.

알긴산은 의료용 재료로서 조직공학뿐만이 아니라 다양한 분야에서 사용되어 왔고, *in vitro* 및 *in vivo* 조건에서 뛰어난 생체친화성과 낮은 독성을 가진 것으로 알려져 왔다. 상업적으로 시판되고 있는 알긴산의 경우 동물실험에서 낮은 독성 및 면역반응을 거의 유발하지 않는 것으로 보고되었다[2]. 알긴산 자체는 생리학적 조건에서 분해가 되지 않는 것으로 알려져 있고, 알긴산 하이드로젤에서 가교제 역할을 하는 2가 양이온이 생체 내에 존재하는 1가 양이온(예: Na^+)과 교환반응에 의하여 방출되면서 젤이 붕괴되고 용해될 수 있다. 그러나 상업적으로 시판되는 알긴산은 분자량이 커서 용해된 이후 신장을 통과하여 체외로 배출되기가 어렵다. 알긴산에 분해성을 부여하는 대표적인 방법은 부분 산화(partial oxidation)이다. 알긴산을 부분 산화를 시켜서 주쇄에 알데히드기를 도입하면 생리식염수 내에서 분해가 가능하다[3]. 부분 산화된 알긴산의 생분해속도는 산화도(degree of oxidation), pH, 및 온도에 따라서 조절 가능하다.

(1) 하이드로젤 제조법

이온 가교(ionic cross-linking): 알긴산 하이드로젤을 제조하는 대표적인 방법은

이온 가교이고, 알긴산은 2가 양이온(예: Ca^{2+} , Ba^{2+})과 결합하여 하이드로젤을 형성한다. 알긴산의 L-글루론산의 카르복실기가 2가 양이온과 이온결합을 형성하게 되고, 이때 알긴산의 고분자 구조가 2가 양이온을 감싸고 있는 형태인 “egg-box” 구조를 형성하게 된다. 이온 가교를 이용한 하이드로젤은 알긴산 수용액과 2가 양이온 수용액의 혼합으로 생성되어 제조방법이 매우 간단하나, 높은 농도의 알긴산 수용액을 사용하거나 적절한 농도의 양이온 용액과의 충분한 혼합이 이루어지지 않으면 균일한 물성을 가지는 하이드로젤의 형성이 어렵다. 또한 이온 가교로 형성되는 하이드로젤의 최고 물성값에는 한계가 있다.

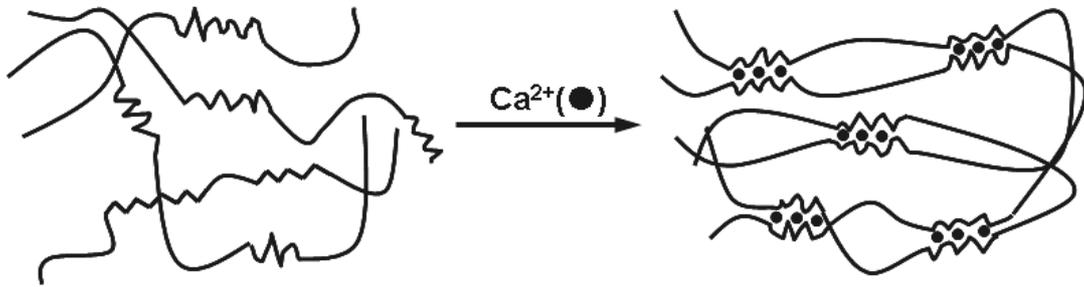


Fig. 2. 이온 가교된 알긴산 하이드로젤 구조.

공유 가교(covalent cross-linking): 공유결합을 이용한 가교는 이온결합을 이용한 가교보다 높은 물성을 가진 하이드로젤을 형성할 수 있다. 알긴산의 경우 주로 말단에 아민기를 가지는 가교제를 수용성 carbodiimide(예: EDC)를 이용하여 공유 가교시킨다. 예를 들면, 다양한 분자량의 PEG-diamine을 가교제로 사용하게 되면 가교제의 아민기와 알긴산의 카르복실기 간의 결합을 통하여 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있다. 이때 PEG의 농도 또는 분자량이 증가함에 따라 알긴산 하이드로젤의 물리적 성질이 증가하고, 이는 칼슘이온을 사용한 하이드로젤보다 높은 물성을 나타낸다[4]. 하지만 공유결합을 이용한 가교를 도입하는 경우 사용되는 시약들의 생체 내 안전성에 대하여 반드시 확인하여야 하고, 반응이 끝난 후에 확실하게 제거되어야 한다. 또한 공유 가교를 이용해 제조한 하이드로젤은 이온 가교의 경우보다 분해속도가 매우 느리기 때문에 조직 재생에 적합한지 충분한 검토가 필요하다.

하이드로젤을 형성할 수 있다[6].

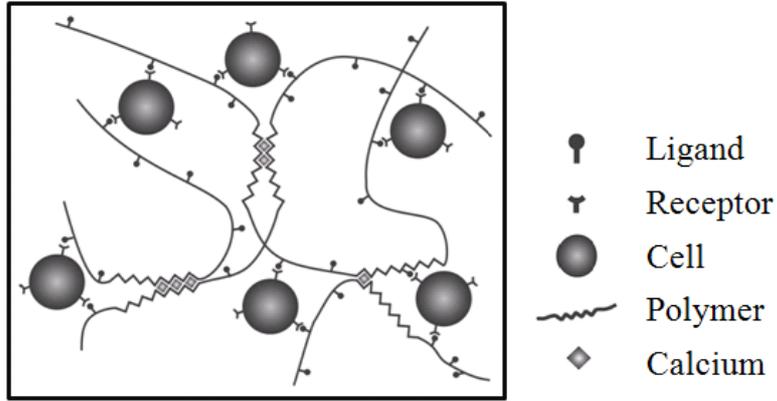


Fig. 4. 세포 가교된 알긴산 하이드로젤 모식도.

(2) 조직공학적 응용

연골(cartilage): 손상된 연골을 대체하기 위하여 자가세포를 이용한 조직공학 연구에 알긴산 하이드로젤이 많이 사용되고 있다. 알긴산을 adipic acid dihydrazide를 가교제로 사용하여 다공성 하이드로젤을 제조하고 동결 건조시킨 후 연골세포와 같이 생체 내에 주입하는 경우, 1시간 이내에 다시 수화되어 원래의 모양과 크기로 복원된다. 이와 같은 하이드로젤은 쥐의 피하에 주사기로 주입된 후 원래 모양을 회복하였고, 연골세포와 같이 주입되는 경우 연골조직을 형성하였다[7]. 세포부착 리간드(RGD 펩티드)가 결합된 알긴산과 연골세포로 세포 가교를 통하여 하이드로젤을 제조하여 쥐의 피하에 주사기로 주입하고 6주 후에 lacunae 구조가 잘 발달된 연골조직이 생성되는 것을 관찰할 수 있었다[6].

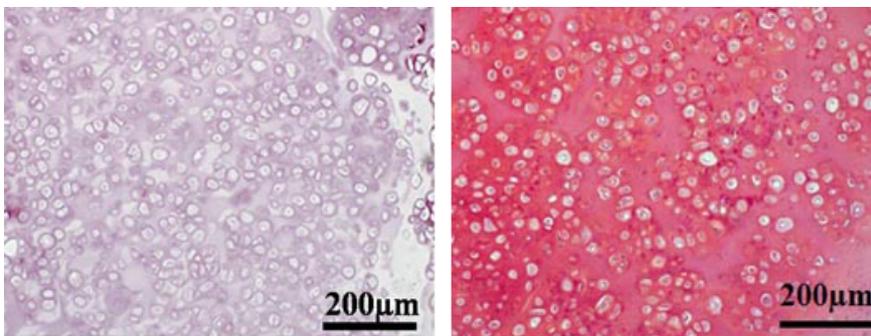


Fig. 5. 세포 가교 알긴산 하이드로젤을 이용하여 소동물 모델에서 재생한 연골조직 (좌, H&E 염색; 우, Safranin-O 염색 사진).

뼈(bone): 뼈조직을 효과적으로 재생하는데 있어서 세포부착 리간드인 RGD 펩티드를 도입한 알긴산 하이드로젤이 많은 연구에 사용되어 왔다. MC3T3-E1 세포는 RGD 펩티드가 결합된 알긴산 하이드로젤과 부착력이 증가하고, 골모세포로의 분화가 증진된다. 알긴산 하이드로젤에 결합된 RGD 펩티드의 농도가 높아짐에 따라서 세포와의 부착력, 세포의 분화 능력이 현저하게 증가하는 것으로 나타났다. 알긴산 하이드로젤을 이용하여 골모세포를 쥐에 이식하게 되면 RGD 펩티드가 도입된 알긴산을 이용하는 경우 뼈조직 형성이 더 잘 이루어지는 것을 확인되었다[8].

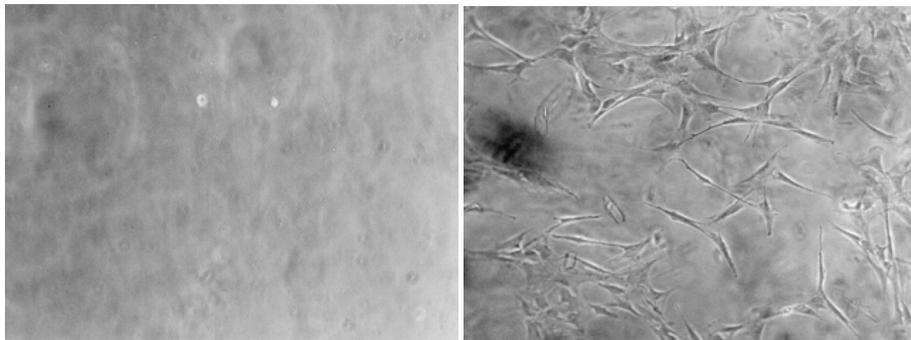


Fig. 6. RGD 펩티드가 도입되지 않은(좌) 또는 RGD가 도입된 알긴산 하이드로젤 표면(우)에 배양된 골모세포 광학현미경 사진.

근육(muscle): 골격근세포(skeletal myoblast)로 알려져 있는 C2C12를 RGD 펩티드가 도입된 알긴산 하이드로젤에 배양한 경우, RGD 펩티드가 도입되지 않은 경우보다 세포의 부착력이 증가하고 세포의 증식이 증가한다. 한편 골격근세포를 기계적 물성이 다른 알긴산 하이드로젤에서 배양하게 되면, 기계적 물성이 높은 하이드로젤에서 골격근세포의 부착, 성장, 분화 등이 증가하는 것을 확인할 수 있었다[9].

신경(nerve): 알긴산 하이드로젤은 봉합수술을 할 수 없는 중추신경의 결손 부위를 연결하는 접착제로써 사용되기도 하였고, 손상된 척추의 재생에도 사용 가능성이 보고되었다[10]. 또한 알긴산 하이드로젤은 말초신경계의 재생에도 사용되었다. 높은 점성을 가진 알긴산 수용액은 신경 결손 쥐 모델에서 *perineurial granulation*을 억제하였고 높은 생체친화력을 보였으며 6주 동안 염증반응을 억제하면서 신경다발막 재생을 촉진하였다[11].

간(liver): 현재 부족한 장기 기증으로 인하여 많은 간질환 환자가 간이식을 기다리고 있고, 따라서 간질환을 치료하기 위한 새로운 치료법이 절실한 상황이다. 조직공학은 결함이 있는 간조직을 대체할 수 있는 인공 간조직을 제공하는 새로운 방법을 제시한다. 높은 친수성과 다공성 구조의 알긴산 지지체는 간세포의 배양을 용이하게 하고 이식된 간세포의 기능을 유지시키는데 큰 역할을 한다. 인간 간세포주를 알긴산 지지체를 이용하여 배양한 경우 생체 내 간세포의 spheroid 와 유사한 형태를 가지고 있음을 관찰하였다[12].

참고문헌

- [1] K. Y. Lee, D. J. Mooney, *Progr. Polym. Sci.*, 37, 106 (2012).
- [2] R. J. Mumper, et al., *J. Control. Release*, 30, 241 (1994).
- [3] K. H. Bouhadir, et al., *Biotechnol. Progr.*, 17, 945 (2001).
- [4] K. Y. Lee, et al., *Macromolecules*, 33, 4291 (2000).
- [5] K. A. Smeds, M. V. Grinstaff, *J. Biomed. Mater. Res.*, 54, 115 (2001).
- [6] H. Park, et al., *Macromol. Biosci.*, 9, 895 (2009).
- [7] A. J. Thornton, E. Alsberg, M. Albertelli, D. J. Mooney, *Transplantation*, 77, 1798 (2004).
- [8] T. Igarashi, et al., *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 94A, 844 (2010).
- [9] T. Boonthekul, et al., *Tissue Eng.*, 13, 1431 (2007).
- [10] P. Prang, et al., *Biomaterials*, 27, 3560 (2006).
- [11] H. Ohsumi, et al., *Plast. Reconstr. Surg.*, 116, 823 (2005).
- [12] C. Selden, H. Hodgson, *Transpl. Immunol.*, 12, 273 (2004).