

### 3.4 기계적 성질

조직이 재생되는 동안 하이드로젤은 일정한 공간을 제공하고 형태를 유지하는 역할을 하기 때문에 기계적 성질의 조절은 하이드로젤의 설계에 있어서 매우 중요하다. 또한 하이드로젤의 기계적 성질은 줄기세포를 비롯한 세포의 유전자 발현에도 중요한 영향을 미친다[1]. 하이드로젤의 기계적 성질은 줄기세포의 퍼짐과 세포골격 형성을 제어하는 중요 변수임이 밝혀졌다[2]. 예를 들면 0.1-1 kPa의 뇌의 물성과 유사한 하이드로젤 표면에서 배양된 중간엽 줄기세포는 신경세포의 형태를 보여주었고, 일주일 이 경과되면서 초기 뉴런과 비슷한 형태를 가졌다. 그리고, 골격근과 같은 8-17 kPa의 탄성계수를 가진 하이드로젤에서는 근육세포의 스피들 모양을 보여주었다. 또한 25-40 kPa를 가지는 하이드로젤에서는 다각형의 뼈세포와 같은 모양을 보였다.

하이드로젤의 기계적 성질은 고분자를 젤화시키는 방법뿐만이 아니라, 고분자 사슬 고유의 물리적 특성에 주로 의존한다. 적절한 기계적 성질을 가지는 하이드로젤의 제조는 새로운 형태의 고분자 합성 또는 생체적합성이 이미 검증된 기존의 고분자의 변형을 통해 가능하다. 알긴산 하이드로젤의 기계적 성질을 조절하기 위해 다양한 가교분자를 사용하여 하이드로젤을 제조할 수 있다. 알긴산 하이드로젤의 기계적 성질은 주로 가교 밀도에 의해 조절되지만, 가교분자의 유형에도 의존적이었다[3].

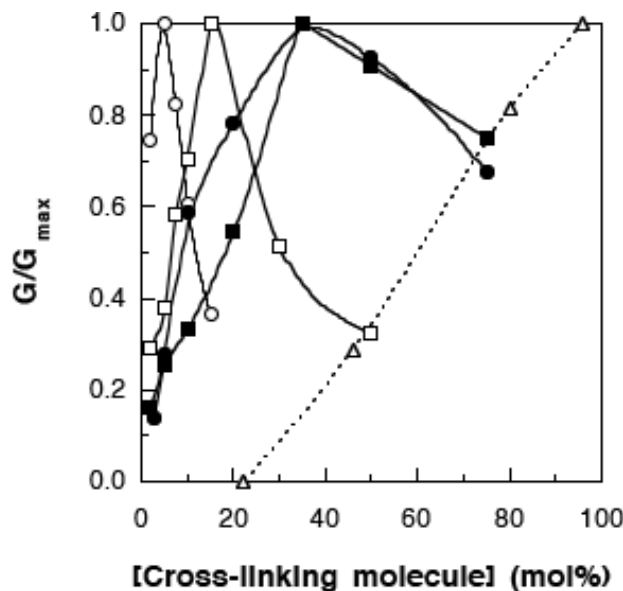


Fig. 1. 가교 분자의 유형(●, adipic acid dihydrazide; □, PEG-1000; ○, PEG-3400) 및 가교 밀도에 따른 알긴산 하이드로젤의 전단탄성계수 변화.

### 3.5 생분해성

조직공학에서 이상적인 지지체의 역할은 조직이 재생되는 동안 일정한 공간을 제공해주고 원하는 조직이 형성된 후에는 생체로부터 사라지는 것이다. 따라서 하이드로젤의 생분해 속도 조절은 조직공학적 응용에서 매우 중요하다. 일반적으로 조직의 유형에 따라 재생속도가 다르고 따라서 이에 맞추어 지지체의 생분해 속도도 결정되어야 할 것이다. 하이드로젤의 분해는 가수분해 또는 효소작용에 의하여 가능하다. 하이드로젤의 생분해 속도를 조절하기 위한 전형적인 방법은 분해 가능한 고분자를 사용하거나[4] 또는 생분해가 불가능한 고분자를 사용해야 되는 경우 분해 가능한 가교를 도입시킨다[5]. 후자의 경우 고분자는 쉽게 용해될 수 있도록 충분히 낮은 분자량을 가져야 하고 신장을 통하여 인체로부터 완전하게 제거되어야 한다. 현재 상업적으로 이용 가능한 알긴산은 생리적 조건에서 분해되지 않고 분자량은 신장 여과치(renal clearance)를 전형적으로 상회한다. 이러한 점을 극복하기 위해 알긴산을 부분적으로 산화시켜 분자량을 낮추고 생분해가 되도록 변형시킬 수 있었다. 이는 연골조직 및 골조직을 성공적으로 재생하는데 사용되었고 생체로의 세포이식 수단으로 잠재력을 가진 것으로 판단되었다[6].

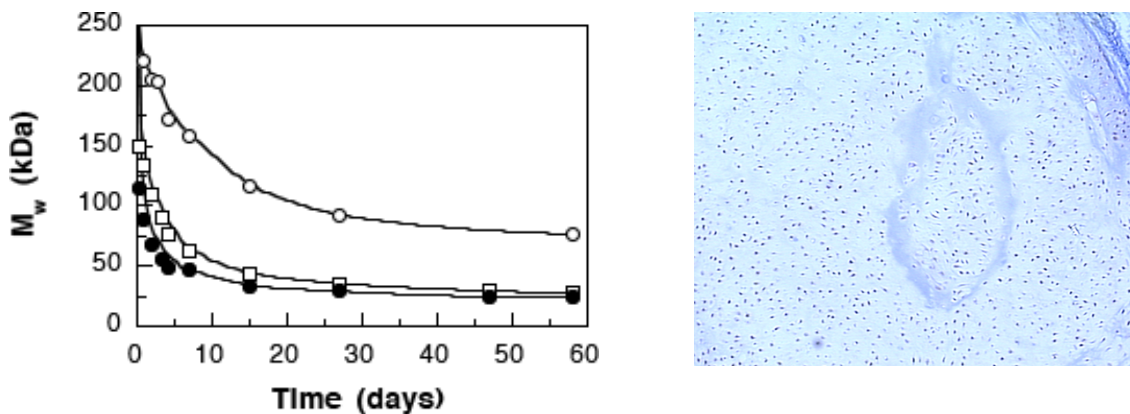


Fig. 2. 부분 산화된 알긴산의 생분해 거동(○, pH 4.5; □, pH 7.4; ●, pH 9.2; 37°C) 및 생분해성 알긴산 하이드로젤을 이용한 연골조직 재생.

가교된 하이드로젤의 분해 속도와 기계적 물성은 일반적으로 반비례하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 분해 속도가 느린 하이드로젤은 탄성계수가 크다. 하지만, 때때로 부드럽지만 분해속도가 느린 젤의 형성도 필요할 때가 있는데 이는 의도적으로 하이드로젤 내에 네트워크 결함(network defect)을 유도하여 성취할 수가 있다[7].

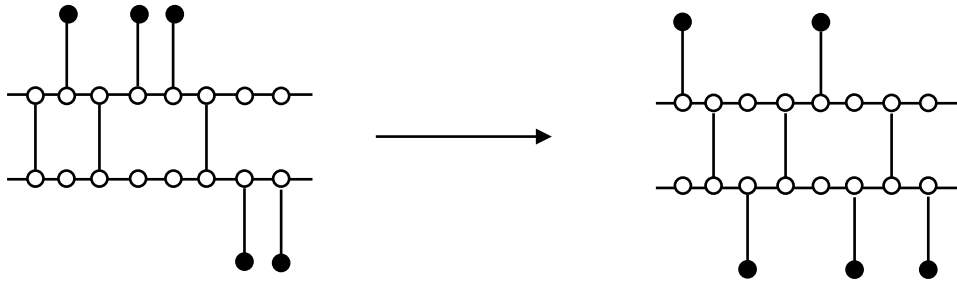


Fig. 3. 가역적인 가교 형성에 따른 하이드로젤의 기계적 강도와 생분해 속도의 decoupling 모식도.

### 3.6 수용성 인자 전달

조직의 재생이나 이식에 있어서 중요한 요소는 세포에 충분한 산소 공급과 영양분의 전달을 위한 새로운 혈관 네트워크 형성이다. 이러한 혈관 네트워크는 자연발생적으로는 매우 천천히 형성된다. 따라서 이를 증진시키고자 혈관생성인자(angiogenic factor)나 혈관을 형성하는 세포(예: 혈관 내피 세포)를 생체조직에 전달하는 것을 고려해야 한다. 하이드로젤을 사용한 혈관생성인자의 국소적이고 지속된 방출은 체내에서 인자들의 빠른 분해를 막아주고, 혈관 생성을 최적화 시켜준다. Vascular endothelial growth factor(VEGF), basic fibroblast growth factor(bFGF), platelet-derived growth factor(PDGF), epidermal growth factor(EGF), angiopoietin-1(Ang-1) 등과 같은 다양한 성장인자들이 하이드로젤에 함유될 수 있고 지속적으로 방출될 수 있다 [8].

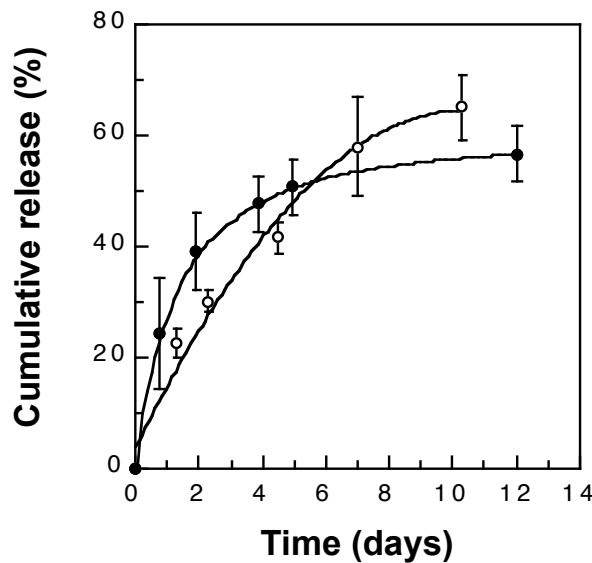


Fig. 4. 알긴산 하이드로젤로부터의 VEGF(□)와 bFGF(■)의 방출거동.

또한, 고분자 미립구를 하이드로젤에 내포시켜 수용성 인자의 방출을 지연시키거나 두 종류 이상의 약물을 순차적으로 방출시킬 수 있는 하이브리드 하이드로젤 시스템도 보고되었다. 이와 같은 시스템은 새로운 혈관 네트워크 형성에 유용했고, 심근경색 치료에도 효과적이었다[9].

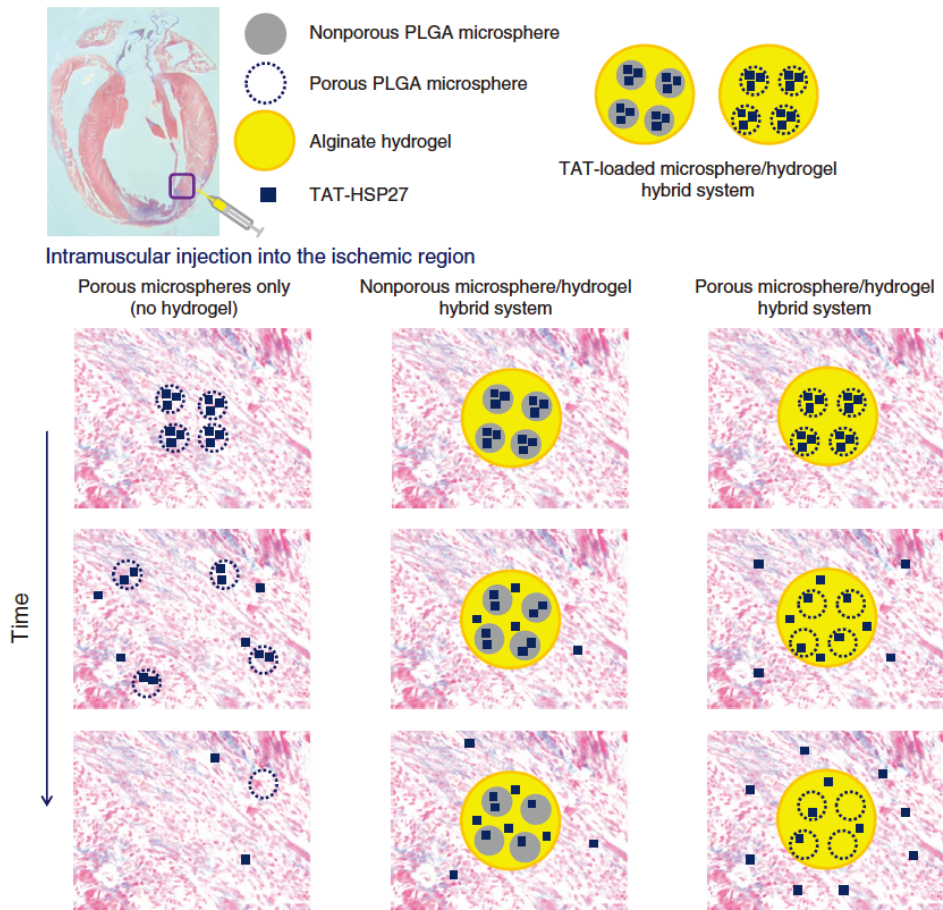
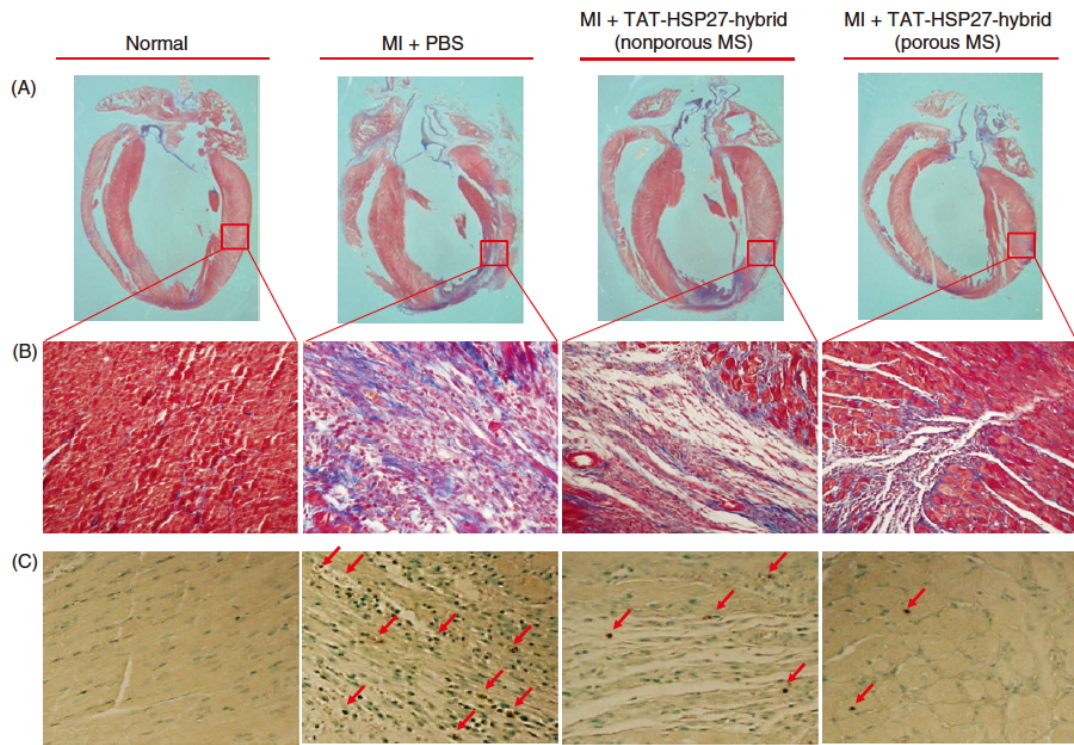


Fig. 5. 미립구/하이드로젤 하이브리드 시스템의 약물방출 모식도.



**Fig. 6.** TAT-HSP27 함유 미립구/하이드로젤 하이브리드 시스템을 이용한 심근경색 치료 효과. (A) H&E, (B) Masson's trichrome, (C) TUNEL 염색 결과.

지금까지의 혈관생성인자의 전달방법은 정적인 상태에서 작동하도록 설계되었고, 인자들의 방출에 있어 기계적인 자극에 대한 효과는 고려되지 않았다. 단지 기계적인 자극으로 인해 하이드로젤로부터 혈관생성인자의 방출거동이 제어되고 이는 생체실험을 통해서도 유효함이 입증되었다. 따라서 인체와 같이 수시로 기계적인 자극을 받는 환경에서 생체조직을 재생할 때 중요한 인자로 고려되어야 한다. 하이드로젤에 기계적이 자극을 가하여 약물방출 거동을 제어할 수 있음이 보고되었고 질병동물모델에 혈관형성이 효율적임을 증명하였다[10].

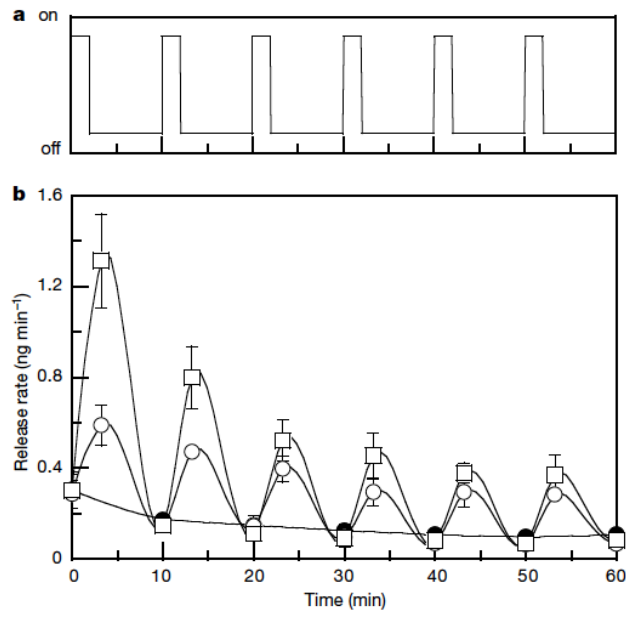


Fig. 7. 기계적 자극에 응답하여 방출되는 혈관생성인자.

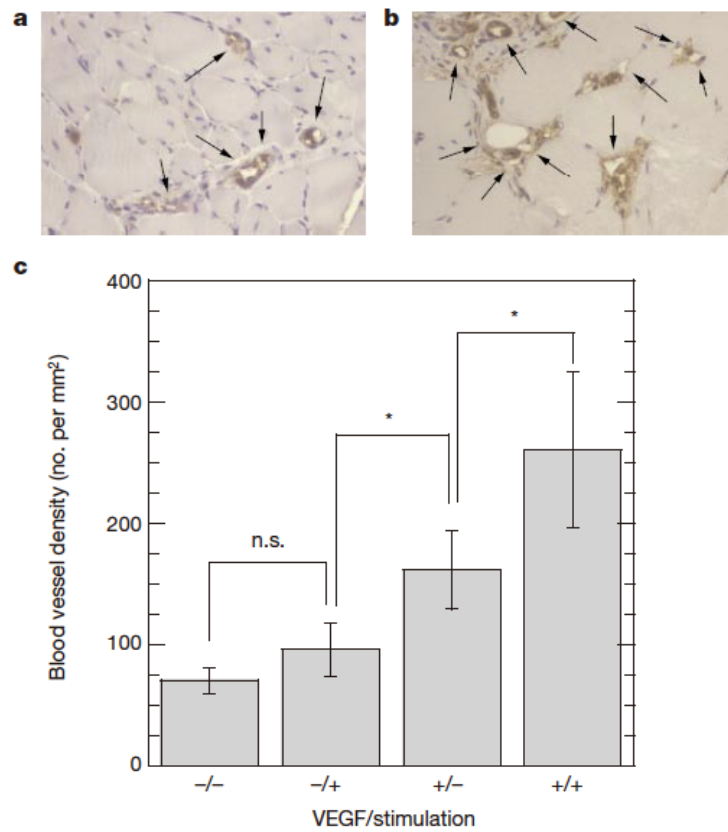


Fig. 8. 기계적 자극에 응답하여 혈관생성인자가 방출되는 하이드로젤을 이용한 *in vivo* 혈관 재생.

## 참고문헌

- [1] S. Huang, D. E. Ingber, *Nature Cell. Biol.*, 1, E131 (1999).
- [2] A. J. Engler, et al., *Cell*, 126, 677 (2006).
- [3] K. Y. Lee, et al., *Macromolecules*, 33, 4291 (2000).
- [4] L. D. Harris, B. S. Kim, D. J. Mooney, *J. Biomed. Mater. Res.*, 42, 396 (1998).
- [5] K. Y. Lee, K. H. Bouhadir, D. J. Mooney, *Macromolecules*, 33, 97 (2000).
- [6] K. H. Bouhadir, et al., *Biotechnol. Prog.*, 17, 945 (2001).
- [7] K. Y. Lee, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 56, 228 (2001).
- [8] K. Y. Lee, M. C. Peters, D. J. Mooney, *J. Controlled Rel.*, 87, 49 (2003).
- [9] J. Lee, et al., *J. Drug Targeting*, 21, 822 (2013).
- [10] K. Y. Lee, et al., *Nature*, 408, 998 (2000).