

줄기세포 탑재 3차원 프린팅 polycaprolactone 스캐폴드

홍규식¹, 조정환¹, 윤석환¹, 최은정², 안성민¹, 김정석³, 이재삼³, 심진형¹, 진송원¹, 윤원수^{1,4*}

¹한국산업기술대학교 기계공학과, ²한국산업기술대학교 생명화학공학과,

³(주)한국유니온생명과학, ⁴(주)티앤알바이오랩

Stem cell attached 3-dimensional printed polycaprolactone scaffold

Gyusik Hong¹, Jeong Hwan Cho¹, Seokhwan Yun¹, Eunjeong Choi², Seongmin An¹,
Jung Seok Kim³, Jae Sam Lee³, Jin-hyung Shim¹, Songwan Jin¹, Won-Soo Yun^{1,4*}

¹Dept. of Mech. Eng, Korea Polytechnic University

²Dept. of Chem Eng & Biotech, Korea Polytechnic University

³Union Korea Life Science Inc, 4T&R Biofab Inc

요약 줄기세포를 기반으로 한 세포치료제는 생체 이식시 생착률이 낮아서 치료효과를 기대하기 어렵다. 이를 극복하기 위하여 줄기세포를 탑재할 수 있는 다양한 세포담체들이 개발되어 활용되고 있다. 이렇게 개발된 세포담체를 3-dimensional (3D) 프린팅하여 스캐폴드를 만들 경우, 환자의 손상부위 맞춤형 이식재를 제작할 수 있을 뿐만 아니라, 줄기세포를 탑재하여 손상부위를 기계적으로 보완하는 동시에 세포치료제로서의 효과도 얻을 수 있다. Polycaprolactone (PCL)은 저렴할 뿐 아니라 현재 가장 널리 쓰이고 있는 3D 프린팅 소재이기 때문에, PCL을 프린팅하여 세포담체로 활용할 경우 빠르고 경제적인 기술발전을 도모할 수 있다. 하지만 PCL 소재는 세포담체로서의 성능이 우수하지 못하여, 극히 일부의 세포만이 PCL 표면에서 생존한다. 본 연구에서는 이를 극복하기 위해서 PCL 소재에 세포의 탑재능력을 극대화되는 조건을 찾고자 하였다. PCL의 표면에 플라즈마를 처리하는 조건, PCL 표면을 콜라겐 코팅처리, PCL의 3D 프린팅 형상, 세포배양방법 변경 등 다양한 조건을 바탕으로 하여 PCL 소재에 인간 중간엽줄기세포의 세포담체능력을 확인하였다. 세포담체능력을 향상시킨다고 알려진 콜라겐 코팅과 플라즈마 처리를 적용하여, 플라즈마 처리 후 3% 콜라겐 코팅을 하였을 때 세포담체능력이 가장 우수함을 확인하였고, 세포담체능력에 영향을 줄 수 있는 세포배양방법과 스캐폴드의 구조변화를 적용하여, spheroid 세포배양시 기존의 단일세포배양법보다 탑재능력이 우수함을 확인하였으며, 스캐폴드의 구조는 세포담체능력에 영향을 주지 못함을 확인하였다. 이를 바탕으로 PCL 소재를 세포담체로 활용한 다양한 연구를 시도하고자 한다.

Abstract Stem cell therapy is not expected to bestow any therapeutic benefit because of the low engraftment rates after transplantation. Various cell-carrying scaffolds have been developed in order to overcome this problem. When the scaffold is formed by 3-dimensional (3D) printing, it is possible to create various shapes of scaffolds for specific regions of injury. At the same time, scaffolds provide stem cells as therapeutic-agents and mechanically support an injured region. PCL is not only cost effective, but it is also a widely used material for 3D printing. Therefore, rapid and economical technology development can be achieved when PCL is printed and used as a cell carrier. Yet PCL materials do not perform well as cell carriers, and only a few cells survive on the PCL surface. In this study, we tried to determine the conditions that maximize the cell-loading capacity on the PCL surface to overcome this issue. By applying a plasma treated condition and then collagen coating known to improve the cell loading capacity, it was confirmed that the 3% collagen coating after plasma treatment showed the best cell engraftment capacity during 72 hours after cell loading. By applying the spheroid cell culture method and scaffold structure change, which can affect the cell loading ability, the spheroid cell culture methods vastly improved cell engraftment, and the scaffold structure did not affect the cell engraftment properties. We will conduct further experiments using PCL material as a cell carrier and as based the excellent results of this study.

Keywords : Stem Cell, Engraftment, Polycaprolactone, 3D Printing, Cell Carrier

이 연구는 교육부의 NRF-2017R1A6A1A03015562 및 NRF-2017R1D1A1B0302652 의 지원을 받았음

*Corresponding Author : Won-Soo Yun(Korea Polytechnic Univ.)

email: wsyun@kpu.ac.kr

Received June 13, 2019

Accepted August 2, 2019

Revised July 2, 2019

Published August 31, 2019

1. 서론

PCL, Poly-co-Glycolic Acid (PLGA) 등의 고분자 소재는 물론 collagen, alginate 등의 천연소재가 이식형 스캐폴드 제작연구에 활용되고 있다 [1-5]. 최근에는 3D 프린팅으로 스캐폴드를 정밀하게 제어하여 제작함으로써 같은 소재라도 표적기관의 기계적 강도 등 물리적 특성이 반영된 스캐폴드를 제작하고 있다[6].

줄기세포는 증식과 분화가 가능하며, 질병부위에 생착하여 질병부위를 수복하고 대체할 것으로 기대되어 한때는 만능 치료약으로 기대 받고 있었으나, 지난 십 수 년의 세계적인 연구에도 불구하고 성과가 미비하다 [7-9]. 질병이나 외상이 발생할 경우 체내의 줄기세포는 손상부위로 이동, 생착, 증식, 분화하는 과정을 순서대로 거쳐서 손상을 회복한다 [7-9]. 줄기세포치료술은 줄기세포를 외부에서 배양하여 주입하기 때문에 줄기세포회복 기작은 생착부터 시작된다. 하지만 외부에서 배양하여 주입하는 줄기세포가 상처부위에 생착하는 비율은 극히 낮다. 특히 침습적인 주입방법을 피하기 위해 가장 선호되는 혈관주사법의 경우 혈관계를 따라 줄기세포가 전신으로 퍼지기 때문에 손상부위로 생착되는 세포는 극히 적고, 표적부위에서 벗어난 지역에 생착하여 종양유발의 위험성이 있다 [10-12].

3D printing은 4차 산업혁명 분야에서 가장 성장속도가 빠르고 관심도 뜨거우나, 아직까지 상용화보다는 기술개발 단계에 머무르고 있다. 특히 3D 바이오프린팅의 경우 반드시 세포나 조직이 살아있는 조건에서 프린팅을 수행하거나, 프린팅 후 세포를 함입시켜야 하기 때문에 조건이 몹시 까다롭다. 세포담체로서 가장 우수하다고 알려진 콜라겐의 경우 3D printing 바이오잉크로 활용하기에는 비용이 너무 비싸고, 3D printing 후 형상 유지능력이 떨어진다 [13].

PCL 소재의 경우 저렴한 뿐만 아니라, 보급형 3D printer 로 프린트물의 생산이 가능하기 때문에 경제성과 확장성을 동시에 가지고 있으며, 3D printing의 장점인 형상 구현 능력도 우수하여 환자의 물리적으로 손상된 부위에 맞춤형으로 제작할 수 있을 뿐만 아니라 세포를 탑재할 경우, 손상부위를 기계적으로 지지하는 것이 가능한 세포치료용 이식재로 활용이 가능하다 [14-15].

하지만 PCL은 printing 후 세포를 배양할 경우 세포의 부착능력이 매우 나빠서, 세포담체로서의 효율성은 극히 낮다. 이를 개선하기 위하여 콜라겐 코팅이나 플라즈마 처리 등 본 논문과 유사한 방법을 사용하여 세포 생착

률을 개선하였다는 논문이 존재하지만, 생착률이 얼마나 개선되었는지를 수치적으로 제시하지는 않았다 [16].

본 연구진은 PCL의 장점은 유지하면서 단점인 세포부착능력을 개선하여 이를 수치적으로 제시하고, 3D 프린팅으로 생산한 PCL 스캐폴드의 표면을 다양하게 처리 후 세포를 부착하고 세포의 부착률을 확인하여 PCL 스캐폴드의 세포부착률을 극대화시킨 조건을 확립하여 향후 연구에 적용하고자 한다.

2. 연구방법

2.1 실험기간

본 연구는 PCL 소재에 줄기세포를 함입하여 이식 가능한 스캐폴드 제작을 목표로 2019 년 1 월에 개시되었다. 줄기세포를 계대배양 1 회 기간을 7 일로 가정하여 총 15 주 동안 진행되어 2019 년 4 월까지 진행되었다. 계대배양 시 5×10^4 개의 세포를 스캐폴드에 함입하여 72 시간동안 관찰하였다.

2.2 실험방법

2.2.1 세포배양

줄기세포는 Promocell 에서 중간엽줄기세포를 구매하여 사용하였다. 직경 10cm의 원형 세포배양접시에 1×10^6 개의 세포를 5% 이산화탄소, 37°C, 100% 습도 조건에서 배양하여 3×10^6 세포 수에 도달하면 계대 배양하였다. 계대 배양 시 1×10^6 개의 세포는 동결하여 보존하고 여분의 세포를 계대 배양하며 스캐폴드 당 5×10^4 개의 세포를 로딩하였다.

Spheroid 배양을 할 경우에는 줄기세포를 계대배양할 때에, 세포구체 세포배양 용기에 1×10^4 개의 세포를 로딩하여 48 시간 후에 육안으로 spheroid가 형성된 것을 확인하여 스캐폴드 당 5개의 세포구체를 로딩하여 실험에 사용하였다.

2.2.2 PCL 스캐폴드 제작

스캐폴드 제작의 재료로는 PCL (molecular weight = 80,000; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)이 사용되었으며 장비는 자체 제작한 multi-head tissue/organ building system (MtoBS)라는 FDM 방식의 3d printer이 사용되었다.

Computer-aided design/computer-aided

manufacturing (CAD/CAM) system을 이용해 모델링을 진행하였다. 스캐폴드의 규격은 직경 5.5 mm line width는 300 μm , pore size는 300 μm 이며 높이는 400 μm 이다. 총 레이어의 수는 4개이며 각 레이어의 두께는 100 μm 이다. 레이어들 간의 모양은 격자무늬를 이루고 있다.

PCL 스캐폴드를 제작하기에 앞서 PCL을 steel syringe에 넣고 85°C 로 40분간 가열시켜 액체상태로 만든 후 550 kPa 압력으로 토출시켜 제작하였다.

2.2.3 플라즈마 처리

플라즈마 처리는 두 단계로 진행하였다. 첫 번째로 3D 프린팅 된 PCL scaffold를 stainless steel parallel-plate chamber에 넣고 표준 대기압인 760 torr에서 작동 압력 0.08 torr까지 낮춰 진공상태 조건을 만족시키고 두 번째로 100 sccm (0.1 L/min) 의 유량으로 일반 대기의 공기를 주입하고 1분간 플라즈마 처리하였다.

2.2.4 콜라겐 코팅

콜라겐은 (주)유니온 생명과학에서 생산한 돈피 유래 type2 atelo collagen을 사용하였다. 36.8% HCl을 10^{-3} N HCl로 만들기 위해 100 ml 증류수에 8.5 μl HCl을 넣어 희석하였고 이 용액 33.3 ml 을 스펀지 타입의 콜라겐과 섞은 후 4°C 에 24 시간 보관하여 콜라겐 용액 (pH 4.0)을 만들었다.

중성 콜라겐 용액 (pH 7.4)를 만들기 위해 콜라겐 용액 (pH 4.0)을 10X Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) solution과 reconstituted buffer (2.2 g NaHCO_3 , 4.77 g HEPES, 0.2 g NaOH in 100 ml distilled water) 을 8 : 1 : 1의 부피비로 혼합하여 제조하였다.

중성화된 콜라겐 용액 2 ml 을 PCL 스캐폴드에 분주하고 상온에서 60 분 정치하여 건조시켰다. 건조 후 PBS (Phosphate buffered saline) 로 3회 세척한 후 세포배양 하였다.

2.3 분석방법

2.3.1 세포수 측정

다양하게 처리된 스캐폴드는 96-well 세포 배양 디쉬에 넣은 후, 미부착 세포를 제거하기 위하여 4시간 켜에 새로운 96-well 세포 배양 디쉬로 스캐폴드를 옮겼다.

72시간 후에 Dojindo 사의 Cell counting kit-8 test 를 통하여 세포수를 확인하였다.

2.3.2 세포 이미징

세포 형상을 이미지화 하기 위해 4',6-diamidno-2-phenylindole (DAPI; D1306, Invitrogen, USA), phalloidin Aelxa Fluor 488 (A12379, Invitrogen, USA)를 사용하여 면역형광염색을 진행하였다.

PCL 스캐폴드를 4% paraformaldehyde (WAKO, Japan)에 10분 동안 담귀 고정시킨 후 PBS로 씻어냈다. 고정된 스캐폴드를 0.2% Triton-X 100으로 10분간 담귀 투과성화시킨 다음, phalloidin (녹색)과 DAPI (청색)로 순차적으로 염색 후, 레이저 스캐닝 방식의 공 초점 현미경을 사용하여 가시화하였다.

2.3.3 통계처리

CCK-8 test를 통해 최소 5회씩 반복하여 측정된 세포 수는 백분율로 환산한 후 그래프 상에 평균±표준편차로 표시하였다. 통계 프로그램인 SPSS 18.0의 비모수 통계방법인 one-way Kruskal Wallis법을 통해 검증하였다. *p* value 가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

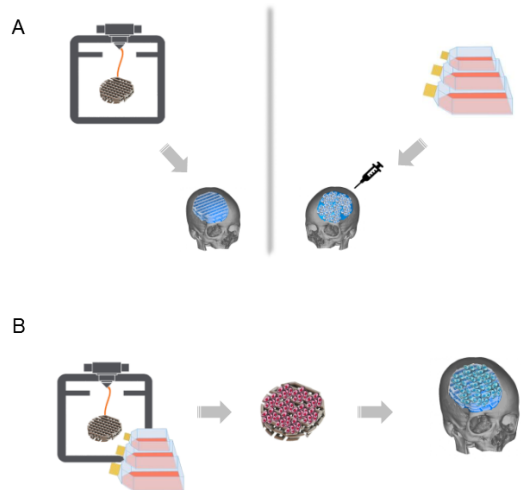


Fig. 1. Conceptual scheme. (A) Implantation of 3D printed scaffold or Injection of stem cell. Both strategies did not achieve the expected therapeutic benefit. (B) Convergence strategy of 3D printed scaffold and stem cell. The combined strategy is expected to promote recovery compared to each strategies.

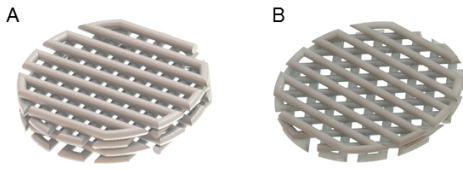


Fig. 2. Schematic diagram of PCL scaffolds. (A) The scaffold's pore structure was designed as a lattice type (5.5mm in diameter and 0.4 mm in height). (B) This scaffold is triangle type (5.5 mm in diameter and 0.3 mm in height). Both scaffolds have the same porosity (50%).

3. 실험결과

PCL 스캐폴드에 줄기세포를 로딩 할 경우, 줄기세포의 부착량은 로딩한 전체 세포수의 $3.5 \pm 1.73\%$ 에 불과하여 무려 96.5%의 세포가 손실되는 것으로 관찰되었다(표1). 콜라겐으로 스캐폴드의 표면을 코팅할 경우, 농도에 따라서 세포의 부착량이 증가하여 3%의 콜라겐을 사용하였을 경우 $40 \pm 1.15\%$ 의 세포가 부착되어 세포부착률이 약 11.4배 개선되었으며, 세포손실률은 36.5% 감소하였다(표1).

콜라겐의 농도가 증가함에 따라 세포부착률이 개선되었으나, 3% 이상의 콜라겐 농도에서는 세포부착률이 개선되지 않았다. 스캐폴드의 표면에 플라즈마를 처리한 경

우 세포의 부착률은 $23.2 \pm 1.62\%$ 로 대조군에 비하여 약 6.6 배 개선되었으나, 3% 콜라겐 코팅보다는 부착률을 개선하지 못하였다(표1). 스캐폴드 표면에 플라즈마를 처리한 이후, 3%의 콜라겐으로 코팅하였을 때는 $53.7 \pm 4.51\%$ 의 부착률을 보여, 대조군보다 약 15배 증가된 것을 보여준다(표1). 이는 플라즈마 처리와 콜라겐 코팅을 같이 진행한 경우에 상승 효과가 있는 것을 의미한다.

스캐폴드의 구조가 부착률에 영향을 미쳤는지를 확인하기 위하여 같은 50%의 porosity를 가지며 같은 소재로 제작된 TNR mesh 스캐폴드에 세포를 부착하여 비교하여 보았다(그림2). 상기의 실험에서 가장 우수한 부착효율을 보였던 플라즈마 처리 후 3% 콜라겐 코팅을 하는 방법으로 실험을 진행해본 결과 스캐폴드의 구조는 세포의 부착률에 유의한 차이를 보이지 않았다(표1).

본 연구에서는 3차원 배양 시스템을 활용하여 세포구체를 로딩하였을 때의 세포의 부착률도 관찰하였다. 세포구체를 로딩할 때는 앞서 가장 부착효율이 높았던 플라즈마 처리 후 3% 콜라겐 코팅한 스캐폴드를 사용하였다. 스캐폴드는 50%의 porosity를 가지고 있으며, porosity를 구성하고 있는 pore의 직경은 $300 \mu\text{m}$ 이다. 세포구체는 1×10^4 개의 세포로 시작되어 직경이 최소 100에서 500에 이르는데, 본 연구에서는 세포구체 형성 시간을 48시간으로 조절하여 최소 300 직경의 세포구체를 로딩하였고, 최초 세포구체형성에 투여된 세포와 비교하여 $116 \pm 2.71\%$ 의 부착량을 보였다(표1).

Table 1. Cell attachment rate. Depending on various conditions such as collagen concentration, plasma treatment, and cell culture methods, showed different rate of cell attachment. Plasma treatment and collagen coating were synergistic. Spheroid culture method showed increased attachment rate in all groups.

Collagen (%)	Plasma	Scaffold Structure	Cell culture method	Cell attachment (%)
0.00	X	Fig. 2.A	Single cell	3.53 ± 1.73
0.05	X	Fig. 2.A	Single cell	12.61 ± 0.21
0.10	X	Fig. 2.A	Single cell	14.65 ± 4.56
1.00	X	Fig. 2.A	Single cell	23.76 ± 1.45
3.00	X	Fig. 2.A	Single cell	40.06 ± 1.15
0.00	O	Fig. 2.A	Single cell	23.18 ± 1.62
3.00	O	Fig. 2.A	Single cell	53.67 ± 4.51
3.00	O	Fig. 2.B	Single cell	53.75 ± 5.12
3.00	O	Fig. 2.B	Spheroid	116.04 ± 2.71

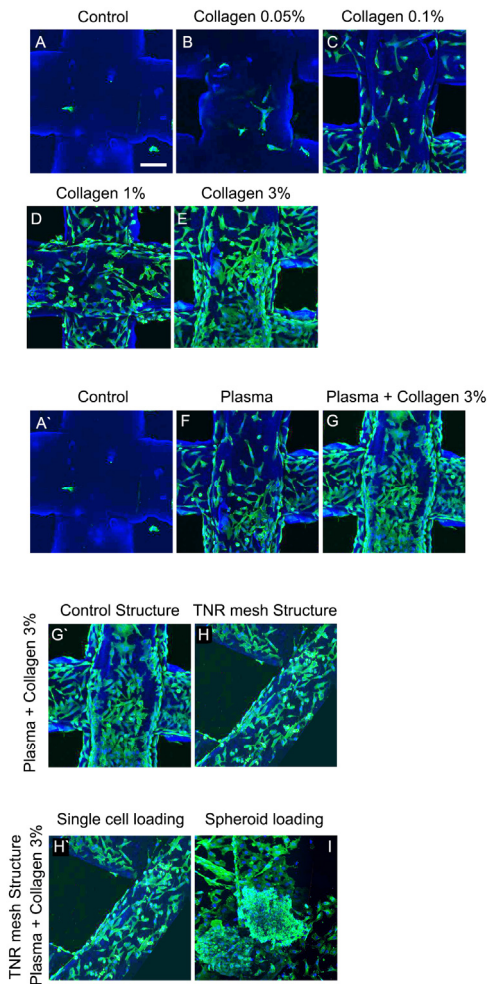


Fig. 3. Stem cell attachment on a PCL scaffold surface (A-I). Scale bar 100um. Stained stem cells on collagen coated scaffolds. Blue as DAPI for nuclei staining. Green as F-actin for cytosol staining. (A-E) A collagen coating seems to increase the cell-encraftment proportion to relative collagen concentration. (A', F) Furthermore, plasma treatment of scaffold surface also increased the cell-encraftment rate. (G) Collagen coating after plasma treatment is more effective. (G', H) The structure of the scaffold did not affect the cell-encraftment rate. (H', I) The cell encraftment rate was maximized when the 3D spheroid culture was used.

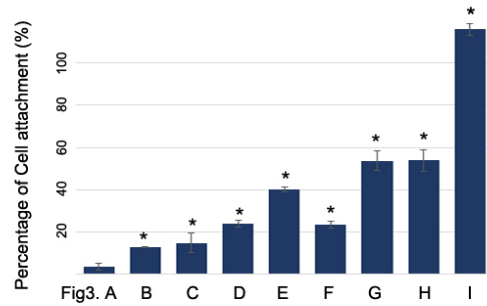


Fig. 4. Quantitative analysis of stem cell attachment. In all experimental group showed improved adhesion rates compared to control. $p < 0.05$ was chosen for statistical analysis and marker as asterisk.

4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 생착률을 증가시키기 위하여 PCL 스캐폴드의 표면을 콜라겐으로 코팅하는 방법, 플라즈마 처리하는 방법, PCL 스캐폴드의 구조를 바꾸는 방법, 세포배양방법을 바꾸는 방법 4가지를 적용시켜 보았다. 다른 연구에서도 스캐폴드에 세포생착률을 증가시키기 위하여 상기의 방법을 사용하였으나, 대조군과 수치적인 비교를 통하여 정확히 얼마나 개선되었는지 제시하지 않았다 [3,16]. 본 연구에서는 생착률을 증가시키는 방법과 용법에 따라 정확하게 세포의 생착율이 얼마나 바뀌는지를 수치적으로 확인하여, 향후의 연구에 활용하고자 하였다.

PCL 스캐폴드에 줄기세포를 로딩하였을 경우 24시간 후에 불과 $3.5 \pm 1.73\%$ 의 세포만 부착되기 때문에 (표1), 이를 세포담체로 활용하기에는 세포부착효율이 지극히 낮은 것으로 판단된다. 콜라겐은 높은 비용이 요구되기 때문에 우수한 소재임에도 불구하고 3D 프린팅 원료로 사용하기에는 경제성이 부족하다. 하지만 PCL 스캐폴드에 콜라겐을 코팅하여 사용할 경우 세포친화적 성질을 PCL 스캐폴드에 줄 수 있을 뿐만 아니라 상대적으로 소량만을 사용하기 때문에 경제성을 크게 저해하지 않는다. 코팅용 콜라겐의 농도는 3%까지 세포부착능력이 증가되었으나($40 \pm 1.15\%$), 그 이상의 농도에서는 세포 부착능력의 개선이 보이지 않았다. PCL 스캐폴드의 표면을 플라즈마로 처리하였을 경우 세포의 부착능력은 $23.2 \pm 1.62\%$ 로 대조군 ($3.5 \pm 1.73\%$)에 비하여 개선된 것을 확인할 수 있다 (표1, 그림3).

먼저 플라즈마를 처리하고, 3%의 콜라겐으로 코팅한 경우에는 부착률이 15배 증가하여 플라즈마와 콜라겐을 함께 사용하는 것이 효과적임을 확인하였다. 제작된 스캐폴드의 porosity가 50% 이기 때문에 이론적으로 세포의 부착률은 50%가 최대치일 것이다. 따라서, 로딩된 세포가 가라앉으면서 스캐폴드 표면에 닿은 대부분이 부착된 후 약간 증식하여 50%를 약간 초과하는 수치가 나온 것으로 추정된다 (표1).

스캐폴드의 형태에 따라 세포의 부착효율 변화를 관찰하기 위하여 같은 소재로 제작되었고 porosity가 동일하며, 이미 각종 골손상에서 사용되는 티엔알바이오펙사의 porosity가 동일한 TNR mesh를 사용하였을 경우, 세포 부착률의 차이가 관찰되지 않았다.

세포의 배양방법에 따른 부착률의 차이도 관찰하였다. 기존의 전통적인 세포 로딩 방법은 배양된 세포를 트립신 처리하여 단일세포로 분리한 뒤 세포배양액 내에 부유시켜 로딩하는 방법이었다. 본 연구에서는 세포구체 배양방법을 통해서 대략 만개의 세포가 군집을 이루는 세포군집구체를 세포배양액 내에 부유시켜 로딩하였다. 이때에 사용한 스캐폴드는 플라즈마 처리 후 3% 콜라겐으로 코팅한 것을 사용하였다. CCK-8을 통해 세포수를 측정하였을 때, $116 \pm 2.74\%$ 의 세포가 로딩된 것을 확인하였다. 배양된 Spheroid는 육안으로 관찰될 정도로 크기가 커서[5], 로딩 후 스캐폴드의 틈 사이로 spheroid가 추락하지 않아 부착률이 증가되었을 뿐 아니라, spheroid가 형성되는 2일 동안 세포의 일부가 증식하고, 스캐폴드에 부착된 spheroid 역시 일부 증식하여 로딩한 세포수를 초과하는 세포 부착률이 관찰된 것으로 보인다.

전통적인 줄기세포 치료술은 배양된 줄기세포를 생리 식염수나 세포배양액에 부유시켜 생체로 주입하는 방식이었다. 단순하고 확실한 방식이지만, 주입된 줄기세포 중 극히 일부만이 생체 내 질병부위에 정착하여 치료능을 발휘하기에는 역부족일 뿐만 아니라 [12], 다른 부위에 정착한 세포에 의한 종양원성, 정착하지 못하고 죽은 세포에 의한 면역반응 등 극복해야 할 문제점이 많다. 이를 극복하기 위하여 다양한 세포담체가 제작되고 있으며, 각기 장단점이 있다 [17]. 실제 세포의 환경에 가장 가까운 콜라겐의 경우 연기가 까다로울 뿐더러, 구매할 경우 막대한 비용이 소모되고, 액상으로 3D 프린팅 후 고체 상태의 형상을 유지하기가 어려워, 취급하기가 까다롭다. 최근에는 동물조직의 세포외기질을 사용하는 경우가 있으나, 구성성분의 대부분이 콜라겐일 뿐만 아니라 제조과

정에 소요되는 비용도 콜라겐과 유사하다. 알지네이트의 경우, 저렴하면서도 3D 프린팅 후 형상유지가 쉽지만 세포 친화력이 낮고 생체에 이식할 수 없는 단점이 있다. PCL은 3D 프린팅이 쉬우면서, 생체 내 이식 시 천천히 분해되어 주변 세포가 조직을 수복할 때까지 손상부위를 기계적으로 보완해줄 뿐만 아니라 염증반응도 보고된 바 없다. 상기에 이미 기술된 TNR mesh의 경우 본 연구에 사용된 PCL 소재로 제작되었고 손상된 골조직에 인공지체로서 이식되어 분해될 때까지 환부를 임시로 지지하는 동시에 체내의 세포가 치료역할을 수행한다. 만약 TNR mesh 와 같은 제품을 본 연구에서와 같이 치료용 줄기세포를 탑재하여 사용할 경우 환부를 지지하는 스캐폴드 본래의 기능은 물론, 사전 생착되어 표적부위에서 이탈하지 않는 차세대 줄기세포치료제로서의 역할도 기대할 수 있을 것이다.

References

- [1] J. Ma, L. Lin, Y. Zuo, Q. Zou, X. Ren, J. Li, Y. Li, "Modification of 3D printed PCL scaffolds by PVAc and HA to enhance cytocompatibility and osteogenesis", *RCS Advances*, Vol.9, pp.5338-5346, Jan. 2019. DOI: <http://doi.org/10.1039/c8ra06652c>
- [2] S. V. Murphy, A. Atala, "3D bioprinting of tissues and organs", *Nature Biotechnology*, Vol.32, No.8, pp.773-785, Aug. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2958>
- [3] H. Jeon, M. Lee, S. Yun, D. Kang, K. Park, S. Choi, E. Choi, S. Jin, j. Shim, W. Yun, B. Yoon, J. Park, "Fabrication and characterization of 3D-printed biocomposite scaffolds based on PCL and silanated silica particles for bone tissue regeneration", *Chemical engineering*, Vol. 360, pp.519-530, Mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.176>
- [4] N. Mauramann, D. P. Pereira, D. Burguez, F. D. Pereira, P. I. Neto, R. A. Rezende, D. Gamba, J.V. Silva, P. Pranke, "Mesenchymal stem cells cultivated on scaffolds formed by 3D printed PCL matrices, coated with PLGA electrospun nanofibers for use in tissue engineering", *Biomedical Physics & Engineering Express*, Vol. 3, pp1-16, June. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aa6308>
- [5] H. Gaskell, P. Sharma, H. E. Colley, C. Murdoch, D. P. Williams, S. D. Webb, "Characterization of a functional C3A liver spheroid model", *Toxicology research*, Vol. 5, pp.1053-1065, Apr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6tx00101g>
- [6] A. Szojka, K. Lahl, S. H. J. Andrews, N. M. Jomha, M.

- Osswald, A. B. Adesida, "Biomimetic 3D printed scaffolds for meniscus tissue engineering", *Bioprinting*, Vol. 8, pp.1-7, Aug. 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bprint.2017.08.001>
- [7] Y. Wu, J. Wang, P. G. Scott, E. E. Tredget, "Bone marrow-derived stem cells in wound healing:a review", *Wound Repair and Regeneration*, Vol. 15, pp.18-26, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x>
- [8] H. Mizuno, M. Tobita, A. C. Uysal, "Concise Review:Adipose-Derived Stem cells as a novel tool for future regenerative medicine", *Stem cells*, Vol. 30, pp.804-810, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1076>
- [9] S. Maxson, E. A. Lopez, D. Yoo, A. D. Miagkova, M. A. Leroux, "Concise review:Role of mesenchymal stem cells in wound repair", *Stem cells translational medicine*, Vol.1, pp.142-149. 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>
- [10] J.A. Heslop, T. G. Hammond, I. Santeramo, A. T. Piella, I. Hopp, J. Zhou, R. Baty, E. I. Graziano, B. P. Marco, A. Caron, P. Skold, P. W. Andrews, M. A. Baxter, D. C. Hay, J. Hamdam, M. E. Sharpe, S. Patel, D. R. Jones, J. Reinhardt, E. H. J. Danen, U B. David, G. Stacey, P. Bjorquist, J. Piner, J. Mills, C. Rowe, G. Pellegrini, S. Sethu, D. J. Antoine, M. J. Cross, P. Murray, D. P. Williams, N. R. Kitteringham, C. E. P. Goldring, B. Kevin Park, "Concise review:Workshop review:Understanding and assessing the risks of stem cell-based therapies", *Stem cells translational medicine*, Vol. 4, pp.389-400, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2014-0110>
- [11] U. B. David, N. Benvenisty, "The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells" *Nature review cancer*, Vol. 11, pp.268-277, Apr. 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3034>
- [12] S. Yun, T. Shin, J. Lee, M. Cho, I. Kim, J. Kim, K. Jung, I. Lee, J. Cheon, K. Park, "Design of magnetically labeled cells(Mag-cells) for in vivo control of stem cell migration and differentiation" *Nano Letters*, Vol. 18, No. 2, pp.838-845, Feb. 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b04089>
- [13] G. Ahn, K. Min, C. Kim, J. Lee, D. Kang, J. Won, D. Cho, J. Kim, S. Jin, W. Yun, J. Shim, "Precise stacking of decellularized extracellular matrix based 3D cell-laden constructs by a 3D cell printing system equipped with heating modeuls", *Scientific reports*, Aug. 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09201-5>
- [14] G. V. Novakovic, M. Radisic, "Cell seeding of polymer scaffolds" *Biopolymer methods in Tissue Engineering*, Vol. 238, pp.131-145, 2004.
DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-428-X:131>
- [15] E. M. Bueno, G. Laevsky, G. A. Barabino, "Enhancing Cell seeding of scaffolds in tissue engineering through manipulation of hydrodynamic parameters", *Journal of biotechnology*, Vol. 129, No. 3, pp.516-531, May. 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2007.01.005>
- [16] H. Jeon, S. Yun, E. Choi, D. Kang, K-ho. Park, D. Kim, S. Jin, J. H. Shim, W. S. Yun, J. Park, "Proliferation and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in PCL/silanated silica composite scaffolds for bone tissue regeneration", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, pp.1-47, Apr. 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2019.04.050>
- [17] SA. Abbah, K. Spanoudes, T. O'brien, A. Pandit, DI. Zeugolis, Assessment of stem cell carriers for tendon tissue engineering in pre-clinical models, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 5, No. 2, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.1186/srct426>

홍 규 식(Gyu-Sik Hong) [준(학생)회원]



- 2019년 2월 : 한국산업기술평대 기계공학과 (학사)
- 2019년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술평대 기계공학과 (석사과정)

<관심분야>
기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅

조 정 환(Jeong Hwan Cho) [준(학생)회원]



- 2019년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술평대 기계공학과 (학사과정)

<관심분야>
기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅

윤 석 환(Seokhwan Yun)

[정회원]



- 2016년 2월 : 연세대학교 의과학과 (이학박사)
- 2016년 3월 ~ 2017년 3월 : SCM 생명과학 연구팀장
- 2017년 8월 ~ 현재 : 한국산업기술평화위원회 재직 (연구교수)

<관심분야>

줄기세포, 재생의학

김 정 석(Jung Seok Kim)

[정회원]



- 2012년 8월 : 연세대학교 보건과학대학 임상병리학과 (이학박사)
- 2014년 11월 ~ 2016년 7월 : 숙명여자대학교 약학대학 연구교수
- 2016년 8월 ~ 2018년 7월 : ㈜엠디문 책임연구원
- 2018년 9월 ~ 현재 : ㈜한국유니온생명과학 책임연구원

<관심분야>

세포/조직재생공학, 유전자세포치료, 약물전달

최 은 정(Eunjeong Choi)

[준(학생)회원]



- 2018년 2월 : 한남대학교 생명시스템과학과 (이학사)
- 2018년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술평화위원회 생명화학공학과 석사과정

<관심분야>

기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅

이 재 삼(Jae Sam Lee)

[정회원]



- 2006년 5월 : 웨인주립대학교 의생명공학 (이학박사)
- 2006년 5월 ~ 2016년 4월 : 코넬대학교 및 버지니아 대학교 연구책임자
- 2016년 4월 ~ 2018년 5월 : ㈜엠디문 연구소장
- 2018년 8월 ~ 현재 : ㈜한국유니온생명과학 연구소장

<관심분야>

조직공학, 재생의학

안 성 민(Seongmin An)

[준(학생)회원]



- 2019년 2월 : 한국산업기술평화위원회 기계공학과 (기계공학학사)
- 2019년 3월 ~ : 한국산업기술평화위원회 기계공학과 (기계공학석사)
- 2018년 3월 ~ : 3D Bioprinting Center 학생연구원

<관심분야>

기계공학, 조직공학

심 진 형(Jin-hyung Shim)

[정회원]



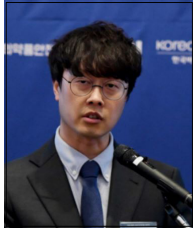
- 2013년 3월 : 포항공과대학교 (박사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술평화위원회 재직 (교수)

<관심분야>

기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅

진 송 완(Songwan Jin)

[정회원]



- 2005년 3월 : 서울대학교 (박사)
- 2006년 3월 ~ 2008년 2월 : 샌프란시스코대학교
- 2008년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술대학교 재직 (교수)

〈관심분야〉

기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅

윤 원 수(Won-Soo Yun)

[정회원]



- 2000년 3월 : 포항공과대학교 (박사)
- 2004년 3월 ~ 2005년 3월 : 미시건대학교
- 2005년 3월 ~ 현재 : 한국산업기술대학교 재직 (교수)

〈관심분야〉

기계, 의공학, 바이오, 3D 프린팅