

표면개질된 생분해성 PLLA 필름 및 지지체의 연골세포와 조골세포 점착거동

최지연 · 정현정 · 박방주* · 정윤기 · 박귀덕 · 한동근[†]

한국과학기술연구원 생체재료연구단, *가천대학교 바이오나노학부
(2011년 11월 14일 접수, 2011년 12월 16일 수정, 2011년 12월 23일 채택)

Adhesion Behavior of Chondrocyte and Osteoblast on Surface-Modified Biodegradable PLLA Films and Scaffolds

Jiyeon Choi, Hyun Jung Jung, Bang Ju Park*, Yoon Ki Joung, Kwideok Park, and Dong Keun Han[†]

Center for Biomaterials, Korea Institute of Science and Technology, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

*College of BioNano Tech., Gachon University, Seongnam 461-701, Korea

(Received November 14, 2011; Revised December 16, 2011; Accepted December 23, 2011)

초록: Poly(L-lactic acid)(PLLA) 고분자 필름 및 지지체의 세포 친화성을 향상시키기 위하여 산소 플라즈마 처리 후 카복실기를 함유한 아크릴산(AA)을 *in situ* 그래프트시켰다. Stimulated body fluid(SBF) 용액에 15일간 담지시킨 후 hydroxyapatite(HA)를 형성시킨 시료와 phosphate-buffered saline(PBS), fetal bovine serum(FBS), 식염수 및 세포 배양용 배지에 담지시킨 다음 PLLA 시료 표면의 접촉각을 비교해 본 결과, HA 표면이 가장 낮은 접촉각을 나타내었다. 또한 연골세포와 조골세포는 HA 표면 위에서 높은 점착과 성장을 보였으며 연골세포가 HA에 많은 영향을 받는 것으로 확인되었다. 조골세포의 경우 HA 표면 이외에도 FBS나 세포 배양매지에 담지된 표면에서도 높은 세포 증식을 보였다. 더욱이 필름형태보다는 3차원 입체 구조의 다공성 지지체에서 연골세포와 조골세포의 점착과 세포 증식이 향상됨도 확인할 수 있었다. 이러한 표면개질된 PLLA는 조직공학적으로 연골이나 뼈 재생을 위한 유-무기 하이브리드 지지체로 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

Abstract: Surface-modified poly(L-lactic acid) (PLLA) films and scaffolds were treated with plasma discharge in oxygen gas and subsequently subjected to *in situ* grafting of acrylic acid (AA) in order to increase the cell compatibility. The surface of AA-grafted PLLA was converted to hydroxyapatite (HA)-deposited PLLA in stimulated body fluid (SBF). After the samples were immersed in phosphate-buffered saline (PBS), fetal bovine serum (FBS), normal saline, or cell medium, the water contact angles were significantly reduced on the surface of HA-deposited PLLA. Chondrocyte and osteoblast showed a higher attachment and cell proliferation on HA-deposited surfaces and in particular, it was confirmed that chondrocyte was considerably influenced by HA. However, osteoblast showed better cell proliferation on the surfaces immersed in FBS, cell medium or HA-deposited surface. In addition, the cell proliferation in 3D scaffolds was much higher than that on film type, irrespective of chondrocyte and osteoblast. Therefore, such surface-modified PLLAs are expected to be useful as organic-inorganic hybrid scaffolds in the regeneration of cartilage and bone.

Keywords: PLLA, surface modification, hydroxyapatite (HA), stimulated body fluid (SBF), cell.

서 론

일반적으로 조직공학을 이용한 조직이나 장기 재생은 먼저 환자의 몸에서 필요한 조직을 일부 채취하고 그 조직 편으로부터 세포를 분리한 다음 분리된 세포를 배양하여 필요한 양만큼 증식시킨다.¹⁻³ 다공성을 가지는 생분해성 고분자 지지체(scaffold)에 배양한 세포를 주입하여 일정기간

체외 배양을 거쳐 하이브리드형 세포/고분자 지지체를 다시 인체내에 이식하여 이루어진다. 이식된 생분해성 고분자 지지체는 체내에서 주위 조직과 용화가 잘 되어야 하며 염증 반응이 없고 일정 기간이 지난 후 원하는 시간에 스스로 분해하여 이물질로 남지 않아야 한다.^{4,5} 최근 생분해성 고분자인 polyglycolide(PGA), poly(L-lactic acid)(PLLA), poly(lactide-co-glycolide)(PLGA), poly(ϵ -caprolactone)(PCL) 등의 합성 고분자 또는 콜라겐(collagen), 키토산(chitosan) 및 히알론산(hyaluronic acid) 등의 천연 고분자가 조직공학용 지지체로 많이 연구되고 있다.^{6,7} 합성 고분자 지지체의

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: dkh@kist.re.kr

경우 우수한 기계적 강도와 분해속도 제어의 장점이 있지만 친수성이 떨어지고 초기 세포점착 및 성장이 천연 고분자에 비해 낮다는 단점이 있다. 반면, 천연 고분자 지지체는 표면성질은 우수하지만 기계적 물성이 떨어지는 것으로 알려져 있다. 이러한 문제점을 개선하기 위하여 다양한 물리·화학적인 방법으로 합성고분자 지지체의 친수성 및 세포친화성을 향상시키는 연구가 진행중에 있다. 예를 들어, 물리적 방법으로 자외선,⁸ 전자선,⁹ 감마선¹⁰ 이용하는 방법, 플라즈마 처리 이후 펩타이드나¹¹ 콜라겐¹² 등을 결합시켜 세포점착력을 향상시키는 방법 등이 시도되고 있다. 또한 본 연구팀에서도 이전 연구에서 가스 발포법과 상분리법의 병합을 통해 이중기공 고분자 지지체를 제조하고 아크릴산(AA)을 표면에 도입하여 친수성 및 세포친화성을 향상시킨 연구를 발표한 바 있다.¹³ 화학적인 방법으로는 수산화소듐과 같은 알칼리성 용액¹⁴ 또는 염산과 같은 산성 용액으로¹⁵ 처리하는 방법이 있지만 고분자 지지체 자체가 분해되어 기계적 성질이 저하되는 문제점이 지적되고 있다.

조직공학적인 골 재생은 최근 환자 유래 줄기 세포와 생체 모사적 3차원 지지체의 장점을 이용하여 자기이식(autograft) 또는 동종골이식(allograft)의 문제점을 해결하는 대체적 방법으로 주목받고 있다.¹⁶ 골 유사 구조 형성을 위한 주요한 요소로서 기계적 물성 및 구조와 구성 성분이 뼈와 유사한 지지체를 들 수 있다. 뼈의 세포외기질(extracellular matrix, ECM)은 주로 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite, HA)와 콜라겐 성분으로 구성되어 있다. 골 조직 재생 분야에서 HA가 코팅된 다공성 고분자 지지체는 널리 사용되고 있으며 골세포의 증식, 골 접착의 향상, 섬유화 억제 등의 효과가 보고되고 있다.¹⁷⁻¹⁹ HA는 고분자 표면과 stimulated body fluid(SBF) 용액 내의 과포화된 무기질 이온들간의 정전기적 인력과 수소결합의 화학적 상호작용을 토대로 형성된다.²⁰

이전 연구에서 AA의 표면 그래프팅을 통해 카복실기가 표면에 노출된 PLLA 지지체의 제조 및 표면의 화학적 구

조에 따른 HA 형성 효과에 대해서 보고한 바 있다.²¹ 본 연구에서는 먼저 SBF용액 처리로 형성된 HA표면과 PBS, FBS, 식염수 및 세포 배양용 배지에 노출된 표면에서의 연골세포 및 조골세포의 점착 거동을 비교했으며, 또한 AA처리 비다공성 PLLA필름과 이중기공 PLLA지지체를 이용한 구조적 차이에 따른 세포점착 거동도 확인하였다.

실 험

재료 및 시약. 비다공성 필름 및 3D 이중기공 고분자 지지체를 제조하기 위한 생분해성 고분자 재료로 poly(L-lactic acid) (PLLA, 분자량=250000; 독일 Boehringer Ingelheim)을 사용하였다. Sodium bicarbonate (NaHCO₃)와 citric acid는 Sigma-Aldrich로부터 구매하여 사용하였다. 용매는 chloroform 및 1,4-dioxane을 사용하였고 비용매로는 3차 증류수를 사용하였다. 카복실기 함유 친수성 중합단량체는 Aldrich의 acrylic acid(AA)을 사용하였다. 그 밖의 다른 시약들은 1급제품으로 정제 없이 그대로 사용하였다. NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄·3H₂O, MgCl₂·6H₂O, HCl, CaCl₂, Na₂SO₄ 및 NH₂C(CH₂OH)₃는 일본 Wako로부터 구입하였다. 세포배양을 위한 Dulbecco's modified eagle medium (DMEM), MEM, fetal bovine serum(FBS)과 penicillin 및 streptomycin은 Gibco(Grand Island, NY)에서 구입하였다. 또한 phosphate-buffered saline(PBS, pH7.4)과 normal saline(0.9%)도 Gibco에서 구입하였다.

비다공성 PLLA 필름의 제조. 비다공성 PLLA 필름은 용매 주형방법으로 제조하였다. PLLA를 chloroform에 8% 용액으로 제조한 다음, Vortex 혼합기를 이용하여 균일하게 완전 혼합하여 용해하였다. 이 혼합액을 glass dish에 부어 24시간 공기 중에서 건조하고 48시간 상온에서 진공펌프를 이용하여 용매를 완전히 제거하였다(Figure 1). 제조된 비다공성 PLLA 필름의 두께는 0.4~0.5 mm였다.

이중기공 PLLA 지지체의 제조. 이중기공 PLLA 지지

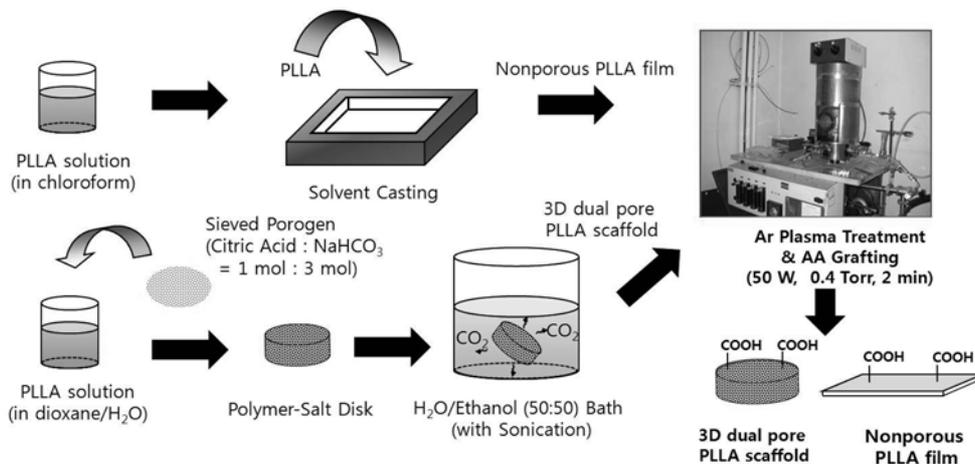


Figure 1. Preparation and surface modification of nonporous PLLA films and 3D dual pore scaffolds.

체는 이전 발표된 논문에 따라 제조되었으며 가스발포법에 의한 큰 기공과 상분리법에 의한 작은 기공을 동시에 갖는 형태로 제조하였다.¹³ 우선 PLLA를 40 °C에서 1,4-dioxane과 물(87/13, vol/vol)을 사용하여 용해하였으며 고분자 농도는 7%의 균일 혼합용액으로 만들었다. 비등성 혼합물인 sodium bicarbonate와 citric acid를 막자사발을 이용하여 분쇄한 후 sieve를 사용하여 입자크기별로 분류하여 200~300 μm의 입자크기를 얻었다. 두 개의 비등성 혼합물(sodium bicarbonate와 citric acid의 혼합몰비=3:1)을 미리 제조된 고분자 용액에 비등성/고분자용액의 중량비가 20/1이 되도록 동시에 넣고 Vortex 혼합기를 이용하여 균일하게 혼합하였다. 이 혼합용액을 일정한 형태의 실리콘 재질의 틀에 붓고 액체질소로 급랭시킨 후 동결건조하여 용매/비용매인 1,4-dioxane과 물을 모두 증발시켜서 디스크 형태의 시편을 제조하였다. 이 디스크 형태의 시편을 물과 에탄올과의 혼합비가 50:50(vol/vol)인 발포매질에 넣고 교반하면서 48시간 정도 발포과정을 거친 후 시편을 꺼내어 진공에서 24시간 건조하여 최종적으로 3D 이중기공 PLLA 지지체를 제조하였다(Figure 1).

플라즈마 처리 및 친수성 AA의 결합. 플라즈마 처리 및 AA 그래프트 방법은 이전 발표한 논문에 자세하게 기술하였다.¹³ 간단히 설명하면, 비다공성 PLLA 필름(1 × 2 cm²)과 이중기공 PLLA지지체(지름 1.0 cm, 두께 0.8 cm)를 플라즈마 방전장치의 chamber 내에 위치한 라디오파 발생 전극관 사이에 고정시킨 후 연결된 모든 밸브를 닫고 진공 펌프를 사용하여 chamber 내 압력이 0.1 torr가 되도록 한 다음 이 상태에서 먼저 Ar 가스를 주입하여 chamber 내 압력이 0.2 torr가 되게 하고 동시에 AA를 감압, 기화하여 chamber 내 압력이 0.4 torr가 되게 하였다. 라디오 주파수(RF) 전원과 펄스형음전압을 가하여 50 watt에서 30초 동안 플라즈마 반응을 통해 AA가 그래프트된 PLLA 필름과 지지체를 제조하였다. 본 연구에 사용된 시료의 제조 방법은 Figure 1에 나타내었다.

비다공성 PLLA 필름과 이중기공 지지체의 HA 및 다양한 흡착 표면의 제조. SBF는 NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄·3H₂O, MgCl₂·6H₂O, HCl, CaCl₂, Na₂SO₄ 및 NH₂C(CH₂OH)₃를 녹여 혈장 무기질 이온의 1.5배 진하게 준비하였다. 용액의 pH는 37 °C에서 7.4를 유지하도록 tris-(hydroxymethyl)aminomethane[NH₂C(CH₂OH)₃]과 HCl을 이용하여 조정하였다. 제조된 PLLA 필름과 지지체를 37 °C SBF용액에 15일 동안 담근 후 회수하여 HA가 형성된 표면을 얻었다. 또한 100% FBS, PBS, 식염수 및 세포배양배지(DMEM 또는 MEM)에 PLLA 필름과 지지체를 15일간 담지시킨 후 단백질, 인산염, 염화소듐 등이 흡착된 표면을 얻었다.

표면특성 분석. 비다공성 PLLA 필름과 이중기공 지지체의 표면과 세포접착 형태는 scanning electron microscopy (SEM, S-2500C, Hitachi)로 관찰하였으며 금 코팅은 0.1~0.05 torr의 압력 하에서 6~7 mA의 ion current로 5분간 행하였다. 접촉각은 optical bench type contact angle goniometer

(VCA Optima XE Video Contact Angle System, Crest Technology)를 이용하였으며 sessile drop법으로 측정하였다.

연골세포 배양 및 분석. AA가 결합된 비다공성 PLLA 필름과 이중기공 지지체의 세포친화성을 확인하기 위하여, 연골세포의 배양실험을 행하였다. 사용한 연골세포는 토끼의 무릎에서 채취된 다음 primary culture한 것을 사용하였다. 세포배양은 준비된 비다공성 필름당 연골세포 2.5 × 10³개, 이중기공 지지체당 5 × 10⁴개를 static seeding한 후 1시간 동안 흔들여 준 다음 DMEM F-12배지를 사용하여 37 °C, 5% CO₂에서 각각 1, 3, 5 및 7일 동안 배양하였다. 배양 후 시료에 점착된 세포를 SEM으로 분석하기 위해서 4 °C에서 12시간 동안 2.5% glutaraldehyde로 고정화를 한 후 일련의 에탄올/물 혼합액(50/50, 60/40, 70/30, 80/20, 90/10 및 100/0)을 사용하여 순차적으로 각각 10분씩 세척하여 최종적으로 탈수시켰다. 또한 동결건조기를 이용하여 완전 건조시킨 후 금 코팅하여 점착된 세포의 형태를 관찰하였다. 또한 점착된 세포수는 WST-1(cell proliferation reagent) 시약을 이용하여 염색한 후 4시간 동안 37 °C에서 5% CO₂ 하에서 배양하여 450 nm의 최대 흡광도에서 ELISA reader로 측정하여 정량하였다.

조골세포 배양 및 분석. 토끼에서 채취한 조골세포는 10% FBS와 1% penicillin/streptomycin이 함유된 MEM를 사용하여 37 °C, 5% CO₂ 환경에서 배양되었다. 비다공성 PLLA 필름과 이중기공 지지체를 각각의 용액에 15일 담지시킨 후 HA형성 표면과 그렇지 않은 표면에서의 세포 접착을 비교하였다. 또한 연골세포와 동일한 방법으로 실험을 진행하였으며, WST-1을 이용한 세포 접착 정량 및 SEM을 통한 세포의 형태를 관찰하였다.

결과 및 토론

본 연구팀은 플라즈마 처리로 AA 그래프트된 PLLA 필름 또는 지지체에 대한 표면 분석과 친수성 및 세포친화성 향상에 대하여 이미 보고하였으며¹³ 또한 SBF에 담가 둔 PLLA 필름과 지지체에는 HA가 잘 형성된다는 연구 결과를 발표하였다.²¹ HA는 정형외과 및 치과용 임플란트와 host cell간의 골유착(osteointegration)을 유도하고, 골전도(osteoconductivity)로 인해 그들 사이를 안정하게 고정시키는 역할을 하기 때문에 골 조직 재생을 위한 유-무기 복합체 연구에서 많이 사용되고 있다.²² 또한 고체형태의 HA를 직접적으로 주입하는 것보다 SBF 용액을 이용하여 생체모사적 방법을 통해 고분자 표면에 *in situ*로 HA를 형성시키는 것이 더 많은 관심을 받고 있다. 골기질(bone matrix)은 아파타이트가 풍부하여 조골세포와 골전구세포(osteoprogenitor cell)의 점착, 성장 및 분화에 유리한 환경을 제공한다. 본 연구에서는 특히 HA 표면 이외에 PBS와 normal saline, FBS 및 세포 배양배지(media)를 이용한 다양한 표면을 만들어 연골세포와 조골세포의 점착 및 성장에 어떠한 영향을 미치는지 검토하였다.

먼저, 비다공성 PLLA 필름과 AA가 그래프트된 PLLA 필름을 각각 SBF에 15일 동안 담지시킨 후 HA 형성을 SEM을 통해 관찰하였다. Figure 2에서 보이는 것처럼 3 mm에서 20 mm정도의 크기를 가지는 구형의 HA가 형성됨을 확인하였다. 또한 AA가 그래프트된 PLLA 필름에서 대조군인 미처리 PLLA보다 크고 넓게 형성되어 있는 것을 알 수 있었다. 이는 SBF에 노출된 AA 표면이 HA 결정 성장에 큰 영향을 미치는 것으로 생각된다. 일반적으로, PLLA는 가수분해를 통해 에스터 결합이 카복실기와 수산화기로 분해되고 카복실기는 pH 7에서 음이온으로 부분 해리된다. 따라서 PLLA 표면은 카복실기와 이온화된 카복실기 그리고 수산화기가 존재하게 되고 이들은 정전기적 인력과 수소결합을 통해 무기질 이온을 축적시키는 것으로 추측된다.²³ 더욱이 킬습 이온은 SBF에 있는 인산 이온과 반응하여 HA 결정핵 생성과 결정 성장에 필요한 환경을 제공할 수 있기 때문에 AA 표면이 더 많은 HA 형성을 유도한 것으로 설명될 수 있다(Figure 3).²⁰

AA 그래프트 전후의 비다공성 PLLA 필름을 다양한 용액(3차증류수, PBS, FBS, 식염수, 세포배양배지)에 담가, SBF 담지 후 형성된 HA 표면과 접촉각 비교를 통해 표면의 친수화 정도를 Figure 4에 그 결과를 나타내었다.

AA 그래프트 전의 PLLA 필름의 접촉각은 70도 정도였다. AA 그래프트에 상관없이 SBF 담지에 의해 HA가 형성된 표면이 20도 전후의 가장 낮은 접촉각을 나타내었으며, AA그래프트된 표면이 모든 용액에서 처리 전보다 낮은 값을 나타내었다.

연골세포와 조골세포를 AA처리된 PLLA 필름과 지지

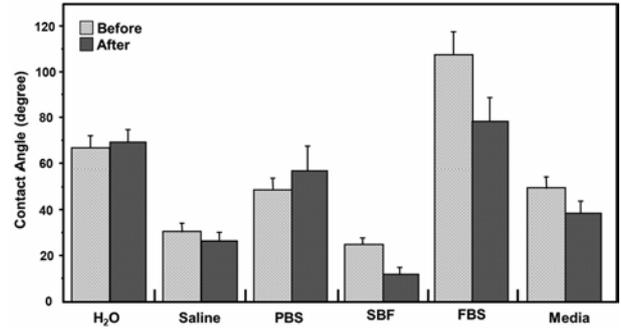


Figure 4. Comparison of water contact angles for the PLLA films before and after AA grafting. The contact angle was measured after the films were immersed in various solution for 15 days; FBS, PBS, normal saline, and cell media.

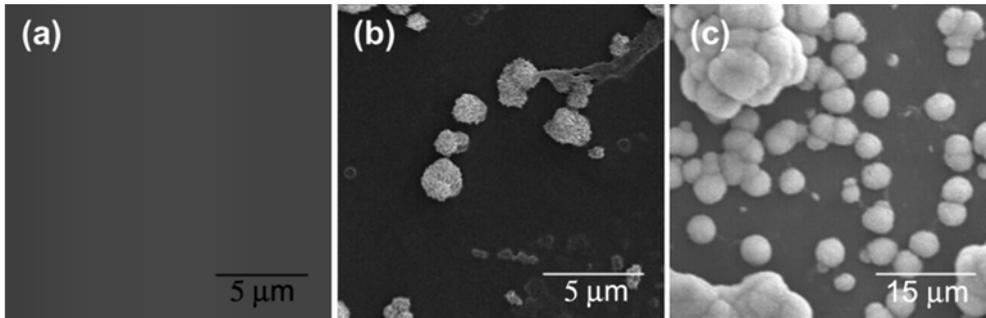


Figure 2. SEM images of apatite crystals found on (a) PLLA control; (b) PLLA-HA; (c) PLLA-AA-HA films. The polymer samples were immersed for 15 days in SBF.

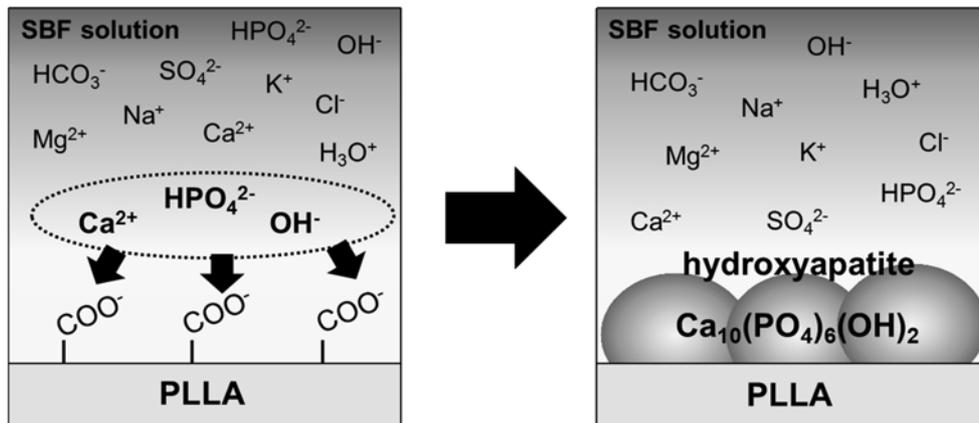


Figure 3. Schematic illustration for the formation of HA nucleus on AA-grafted PLLA in SBF.

체 위에 7일 동안 배양시킨 후 WST-1을 사용하여 부착된 세포수를 정량하고 SEM을 통해 세포형태를 관찰하였다. 먼저 PLLA 필름을 이용하여 연골세포의 세포 부착을 정량한 결과를 Figure 5에 나타내었다. 모든 표면에서 7일 동안 연골세포의 성장이 관찰되었다. 세포수에 있어서는 각각의 표면마다 조금씩 차이를 나타내었으나, 특히 SBF 담지 후 HA가 형성되어 있는 표면에서 7일째에 상당히 많은 연골세포가 확인되었다. 반면, 조골세포는 연골세포와는 조금 다른 경향을 나타내었다(Figure 6). 특히 HA가 형

성되어 있는 표면과 FBS, 세포배양 배지에 담지되었던 PLLA 필름 표면에서 비슷한 세포증식이 관찰되었다. 더욱이 Figure 7에서 보이는 SEM 결과 또한 SBF와 FBS에서 처리된 표면에서 다른 시료들 보다 더 많은 조골세포의 부착을 확인할 수 있었다. 이런 결과는 세포 종류별로 세포 부착이나 증식에 있어서 선호하는 표면 특성이 있는 것으로 해석될 수 있다. 각 시료 표면의 topography는 세포 부착, 증식과 같은 세포 거동 조절에 있어 중요한 인자로, HA의 표면 밀도가 높을수록 cell spreading 및 세포 증식과 어느

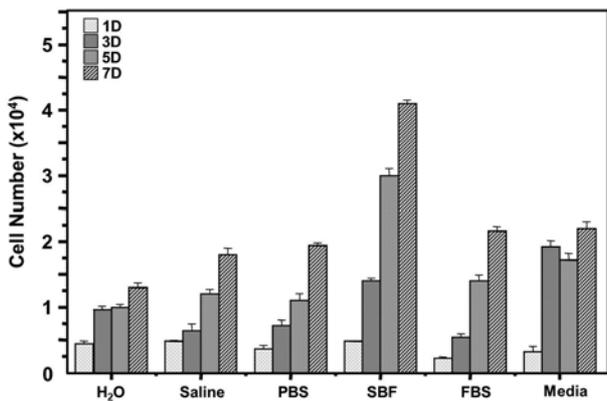


Figure 5. Chondrocyte proliferation on AA-grafted PLLA films after immersing in various solutions for 15 days measured by WST-1 assay.

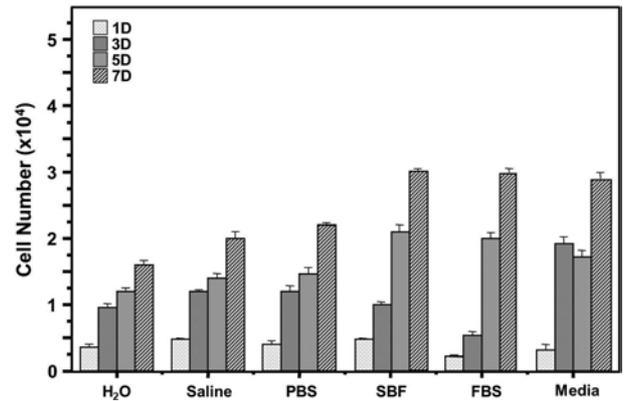


Figure 6. Osteoblast proliferation on AA-grafted PLLA films after immersing in various solutions for 15 days.

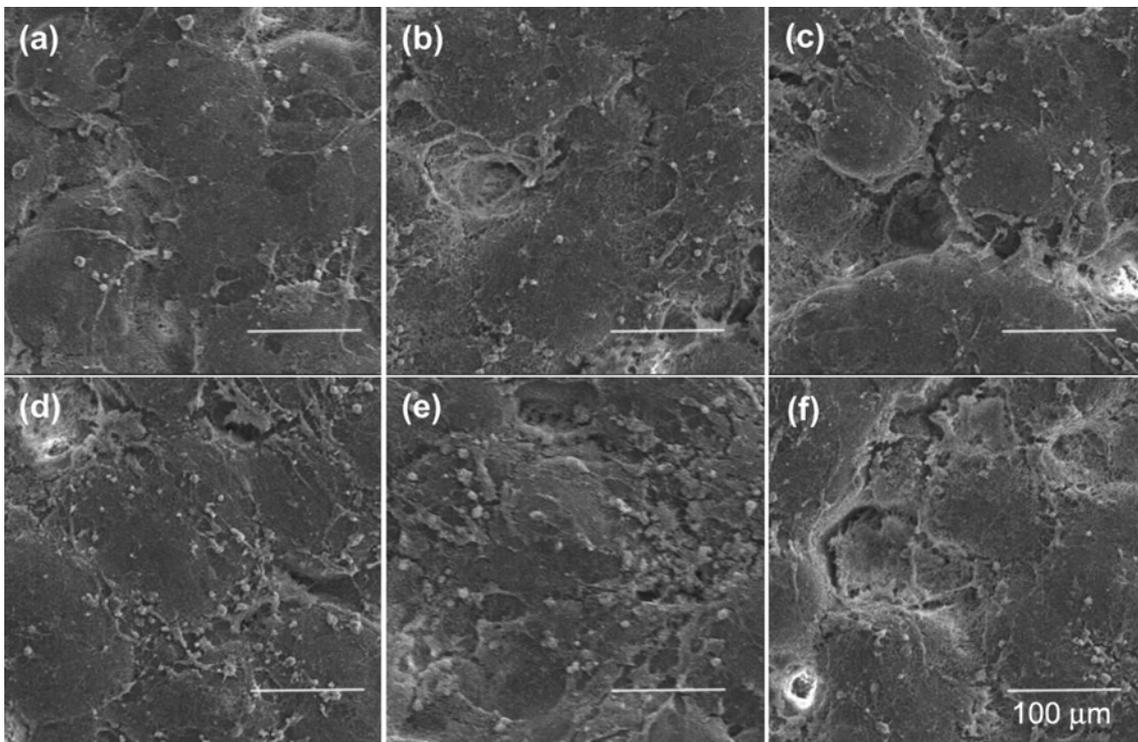


Figure 7. SEM images of osteoblast on AA-grafted PLLA films after immersing in (a) deionized water; (b) normal saline; (c) PBS; (d) SBF; (e) FBS; (f) media for 15 days.

정도 관련있는 것으로 알려져 있다.²⁴

다음으로 필름 형태가 아닌 3D 지지체 구조를 갖는 이중기공 PLLA를 이용하여 연골 및 조골세포의 세포점착 거동을 Figures 8과 9에 그 결과를 나타내었다. Figure 8에서 보이는 것처럼 연골세포의 경우, 모든 시료에서 세포증식이 일어나고 있음이 확인되었으며 특히 HA 표면이 다른 표면들에 비해 조금 더 많은 세포수가 관찰되었다. Figure 9에 나타난 조골세포의 경우에는, 필름 형태와 같이 SBF, FBS 및 세포 배양배지 표면에서 많은 세포수가 관찰되었다. 위의 결과들로부터 친수성이 향상된 HA 표면이 연골 및 조골세포의 점착과 증식에 유리하며 3차원 입체구조를 갖는 지지체가 효과적인 것으로 정리될 수 있다. 이전에 HA 파우더로 벌크개질된 PLGA 필름에서 대조군인 PLGA보다 연골세포의 점착 및 증식이 훨씬 증가되었다는 연구결과가 보고된 바 있다.²⁵ 또한 세포점착에 중요한 역할을 하는 것으로 많이 알려져 있는 serum 단백질 중 fibronectin, vitronectin과 같은 세포점착을 유도하는 단백질들이 HA 표면에 많이 흡착된다는 연구 보고가 있었다.²⁶ PLLA/HA 지지체에 흡착된 serum 단백질은 대조군인 미처

리 PLLA와 비교할 때, 세포 내의 신호 경로(intracellular signaling pathway)를 통해 cell apoptosis를 억제시킨다는 연구 결과가 있다.²⁷ 본 연구에서 HA표면에 흡착된 단백질이 정량화되지는 못했지만, 세포점착 및 증식 결과들을 바탕으로 이전 발표된 연구 결과들과 비슷한 경향을 보임을 알 수 있었다.

결론

HA가 형성된 PLLA 필름과 이중기공 지지체는 플라즈마 처리 및 *in situ* 직접적인 AA 그래프팅 방법을 거쳐 SBF 용액을 이용하여 제조되었으며 SEM을 통해 확인하였다. SBF에 담지시킨 후 생성된 HA 표면은 다른 표면들에 비해 친수성이 증가되었다. 이런 표면에서 연골세포는 SBF에 담지시킨 표면에서 월등한 세포증식을 보였으며 조골세포의 경우 SBF, FBS 및 세포 배양배지에서 높은 세포증식을 나타내었다. 이런 결과를 통해 연골세포가 HA에 의해 세포점착 및 증식에 많은 영향을 받는 것으로 생각되었다. 또한 필름형태보다는 3차원 지지체 모양이 세포 증식을 자극하는 결과를 얻었다. 따라서 이상의 결과로부터 본 연구에서 제조한 AA가 결합된 이중기공 고분자 지지체는 연골세포 또는 조골세포 이식 후 표면의 적당한 친수성 및 HA에 의하여 세포의 점착성뿐만 아니라 점착된 세포들이 많이 증식하여 보다 안정되게 연골 또는 골 조직화될 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 이러한 표면개질 지지체는 조직공학적으로 연골이나 뼈 조직뿐만 아니라 다른 인공 조직을 재생하기 위한 유-무기 하이브리드 지지체로 충분히 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글: 본 연구는 교육과학기술부 미래유망 파이오니어 사업(2011-0001696), 지식경제부 소재원천기술개발사업(K0006028) 및 KIST 기관고유사업(2E22360)의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고 문헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).
2. J. A. Hubbell and R. Langer, *Chem. Eng. News*, **73**, 42 (1995).
3. R. M. Nerem and A. Sambanis, *Tissue Eng.*, **1**, 3 (1995).
4. J. M. Pachence, M. P. Bohrer, and J. Kohn, "Biodegradable polymer", in *Principle of Tissue Engineering*, R. P. Lanza, R. Langer, and W. L. Chick, Editors, Academic Press, San Diego, p 323-339 (1997).
5. J. A. Hubbell, *Trends Polym. Sci.*, **2**, 20 (1994).
6. S. E. Bae, J. S. Son, K. Park, and D. K. Han, *J. Control. Release*, **133**, 37 (2009).
7. H. H. Jung, K. Park, and D. K. Han, *J. Control. Release*, **147**, 84 (2010).
8. Z. Ma, C. Gao, Y. Gong, and J. Shen, *Biomaterials*, **24**, 3725

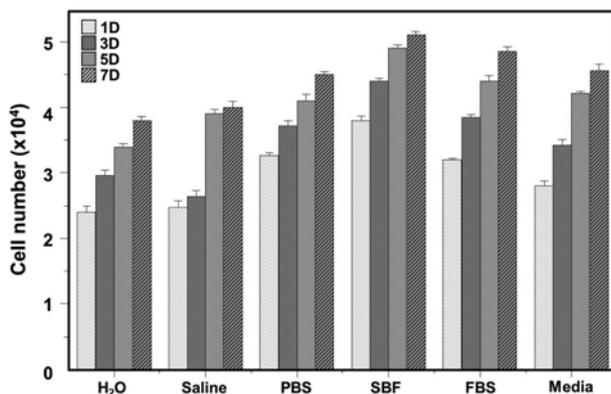


Figure 8. Chondrocyte proliferation on AA-grafted PLLA scaffolds after immersing in various solutions for 15 days.

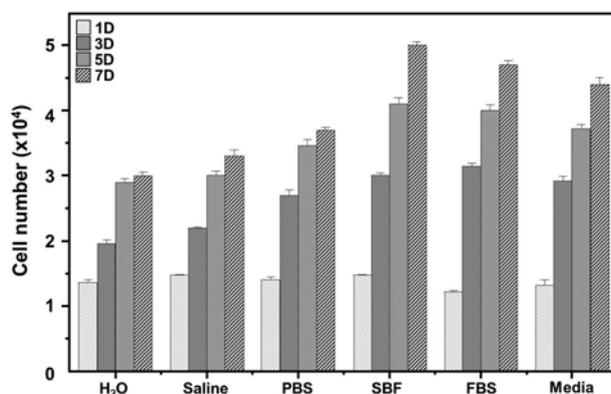


Figure 9. Osteoblast proliferation on AA-grafted PLLA scaffolds after immersing in various solutions for 15 days.

- (2003).
9. J. P. Nuutinen, C. Clerc, T. Virta, and P. Tormala, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **13**, 1325 (2002).
 10. Z. Ma, C. Cao, J. Yuan, J. Ji, Y. Gong, and J. Shen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **85**, 2163 (2002).
 11. G. C. M. Steffens, L. Nothdurft, G. Buse, H. Thissen, H. Hocher, and D. Klee, *Biomaterials*, **23**, 3523 (2002).
 12. J. Yang, J. Bei, and S. Wang, *Biomaterials*, **23**, 2607 (2002).
 13. H. S. Yang, K. Park, K.-D. Ahn, B. S. Kim, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **30**, 268 (2006).
 14. J. Gao, L. Niklason, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 417 (1998).
 15. E. D. Boland, T. A. Telemeco, D. G. Simpson, G. E. Wnek, and G. L. Bowlin, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, **71B**, 144 (2004).
 16. D. Lickorish, L. Guan, and J. E. Davies, *Biomaterials*, **28**, 1495 (2007).
 17. G. Wei and P. X. Ma, *Biomaterials*, **25**, 4749 (2004).
 18. C. V. M. Rodrigues, P. Serricella, A. B. R. Linhares, R. M. Guerdes, R. Borojevic, M. A. Rossi, M. E. L. Duarte, and M. Farina, *Biomaterials*, **24**, 4987 (2003).
 19. X. Zhu, O. Eibl, L. Scheideler, and J. Geis-Gerstorfer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **79A**, 114 (2006).
 20. M. Bohner and J. Lemaitre, *Biomaterials*, **30**, 2175 (2009).
 21. K. Park, H. J. Jung, J.-J. Kim, and D. K. Han, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **25**, 27 (2010).
 22. T. Albrektsson and C. Johansson, *Eur. Spine J.*, **10**, S96 (2001).
 23. Z. Yang, S. Si, X. Zeng, C. Zhang, and H. Dai, *Acta Biomater.*, **4**, 560 (2008).
 24. M. Rouahi, O. Gallet, E. Champion, J. Dentzer, P. Hardouin, and K. Anselme, *J. Biomed. Mater. Res.*, **78A**, 222 (2006).
 25. J. B. Lee, S. G. Lee, S. M. Yoo, J. C. Park, J. B. Choi, and J. K. Kim, *Biomater. Res.*, **10**, 196 (2006).
 26. K. L. Kilpadi, P. L. Chang, and S. L. Bellis, *J. Biomed. Mater. Res.*, **57**, 258 (2001).
 27. K. M. Woo, J. Seo, R. Zhang, and P. X. Ma, *Biomaterials*, **28**, 2622 (2007).