

산학연 연구실 소개(2)

충남대학교 유기재료공학과 고분자나노소재 연구실
(Polymer Nano-Materials Lab. (PNML), Chungnam National University)

주소: 대전광역시 유성구 공동 220 충남대학교 공과대학 1호관 352호 (우: 34134)

전화: 042-821-6663, E-mail: khuh@cnu.ac.kr

홈페이지: <https://sites.google.com/view/polynml>



연구책임자 | 허강무 교수
충남대학교 유기재료공학과

1. 연구실 소개

고분자 생체재료는 생체적합성과 생기능적 특성을 바탕으로 약물전달, 조직공학, 재생의학, 인공장기 및 의료기기 개발, 상처 치유, 진단 및 치료 등 다양한 바이오메디컬 응용분야에서 핵심적인 역할을 한다. 이러한 의료용 소재는 인간의 건강과 삶의 질을 향상시키는 데 필수적인 요소로 작용하며, 최근 들어 지능형 생체재료의 발전과 함께 더욱 중요한 연구 분야로 부각되고 있다. 특히, 세포, 약물, 단백질 및 유전자 전달 기술이 의료기술 혁신을 주도하면서 기존 의약품 및 의료기기의 발전과 함께 기초 연구와 상용화 연구가 활발히 진행되고 있다. 세계적인 고령화 추세에 따라 환자 맞춤형 약물 치료제, 줄기세포 치료제, 조직공학 및 재생의료 기술이 미래 의료산업의 핵심 요소로 부상하고 있으나, 이러한 수요를 충족시킬 수 있는 생체재료 원천 기술은 지난 수십 년간 획기적인 발전이 더딘 상태이다. 국내의 경우, 생체재료 원천 기술의 부족으로 인해 대부분의 연구개발이 해외에서 개발된 소재 기술에 의존하고 있는 실정이며, 이에 따라 지속적인 원천 소재 개발이 필수적이지만, 현재까지의 연구는 응용기술 개발에 집중되는 경향이 있으며, 오랜 연구 기간과 축적된 노하우가 필요한 원천소재 개발은 상대적으로 미진한 상태이다.

본 연구실은 이러한 한계를 극복하고자, 고분자의 기초골격인 단량체 설계부터 고분자 중합법 및 개질법을 활용하여 다양한 생체기능성을 구현하고, 이를 제어할 수 있는 기술을 연구하고 있다. 고분자 나노전달체, 자극응답성 하이드로젤, 고분자 나노의약 등의 설계를 통해 약물전달시스템, 조직공학,

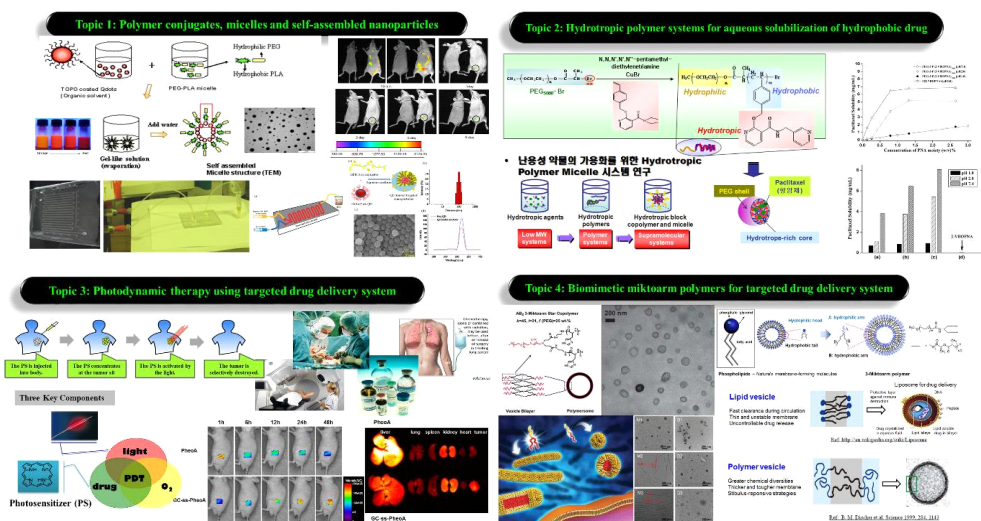


그림 1. 다양한 고분자 자기조립 나노입자 제조 및 이를 활용한 약물전달시스템 기술 개발.

생체재료, 의료기기 등의 다양한 바이오메디컬 응용분야에서 활용가능한 기초 및 산업화 연구를 활발히 진행하고 있다. 특히, 고분자 자기조립 나노입자를 기반으로 한 나노약물전달 시스템 개발과 온도감응성 하이드로젤 설계를 집중 연구해 왔으며, 이를 활용한 바이오메디컬 응용 기술을 발전시키고 있다. 라디칼중합, 축합중합, 고리열림중합, ATRP 중합 등 다양한 중합법과 화학적 개질법에 기초하여, 그림 1에서와 같이 다양한 구조와 기능을 갖는 나노약물 전달체를 제조함으로써 항암제 전달, 약물 가용화, 약물 표적화, 광역학 치료, 신규 약물전달시스템 등의 개발에 활용하였다. 최근 진행중인 온도감응성 하이드로젤 연구를 주요 연구분야에서 보다 상세히 소개하고자 한다.

2. 주요 연구 분야

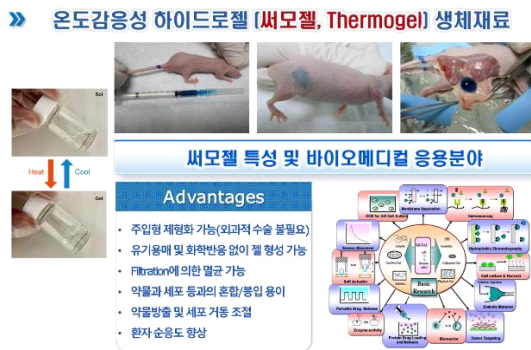
2.1 온도감응성 하이드로젤(써모젤, thermogel) 생체재료

자극응답성 하이드로젤은 미세한 환경 변화를 감지하고 반응하여 물리화학적 특성 변화를 보이는 기능성 소재이다. 특히 온도감응성 하이드로젤(써모젤, thermogel)은 생체 온도에서 특이적 졸-젤 상전이를 보이는 특징을 가지며, 이러한 온도 젤화 특성으로 인해 기존 화학적 가교 방식의 하이드로젤이 갖는 한계를 극복할 수 있는 스마트 생체재료로서 바이오메디컬 응용분야에서 광범위하게 활용되는 매우 유용한 소재이다. 써모젤은 유동성이 있는 졸 상태에서 체내에 주입되면 생체 온도에서 젤화되어 고형의 하이드로젤을 형성한다. 따라서, 복잡한 형태의 신체 적용부위에도 외과적

수술 없이 쉽게 적용할 수 있으며, 약물의 국소 방출을 최적화하여 전달 효율을 향상시키고, 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 졸 상태에서 다양한 약물이나 세포를 쉽게 담지할 수 있어, 약물전달시스템뿐만 아니라 조직공학, 세포치료제, 3차원 세포배양, 바이오이미징 등 다양한 응용분야에서 활용이 가능하다. 그러나, 기존의 poly(NIPAAm), poloxamer, PEG/PLA 블록공중합체 기반의 전통적인 써모젤은 그림 1에서 요약된 바와 같이 생분해성 제한, 높은 젤 형성 농도, 낮은 물리적 안정성과 같은 단점이 존재하며, 특히, 고분자 구조 내 관능기 부족으로 생기능성 도입과 맞춤형 설계가 어려운 본질적인 한계를 갖고 있다.

2.2 신규 글리콜 키토산 써모젤 원천소재 설계기술 및 특성

천연고분자는 뛰어난 생체적합성과 생분해성을 기반으로 생체재료로서 활발히 연구되고 있지만, 천연고분자 기반 온도감응성 하이드로젤 개발에 관한 연구는 아직 미흡하며, 특히 생체온도에 반응하는 천연고분자 기반 써모젤에 대한 보고는 제한적이었다. 본 연구실에서는 글리콜 키토산 기반의 새로운 천연고분자 써모젤 원천소재를 개발하였다. 낮은 젤 형성 농도와 높은 물리적 안정성을 갖고 있을 뿐 아니라, 다수의 화학 반응기를 포함한 구조를 통해 분자 수준에서 물리화학적 특성을 정밀하게 조절할 수 있으며, 바이오 컨주게이션 및 다양한 생기능기 도입이 용이한 다기능성 써모젤 플랫폼을 구축하였다(그림 3). 글리콜 키토산 써모젤은 주입형 약물전달, 조직공학 스캐폴드, 3차원 세포배양, 상처



Thermogels	Sol-Gel Temp.	Advantages	Disadvantages
Synthetic Polymer			
PNIPAAm Poly(N-isopropylacryl amide)	~32°C	Tunable thermo-sensitive temperature	Non-biodegradability, Monomer toxicity
Poloxamer (PEO-PPO-PEO)	4-30°C	Biocompatibility Low cytotoxicity Tunable drug release	Weak mechanical strength, High gelation conc. (15%-30%), Non-biodegradability
PEG-PLGA or PEG-PCL	~32°C	Biocompatibility Biodegradability Tunable drug release	Weak mechanical strength, High gelation conc. (15%-30%), Acidic degradation product
Natural Polymer			
Cellulose derivatives	~50°C	Biodegradability Tunable sol-gel temp.	Too high sol-gel transition temperature (> 40°C)
Chitosan-glycerophosphate mixture	37°C	Biodegradability Biocompatibility Mucoadhesive	No thermosensitivity without salts Lack of stability Non-reversible gelation

그림 2. 온도감응성 하이드로젤의 종류 및 특성 비교.

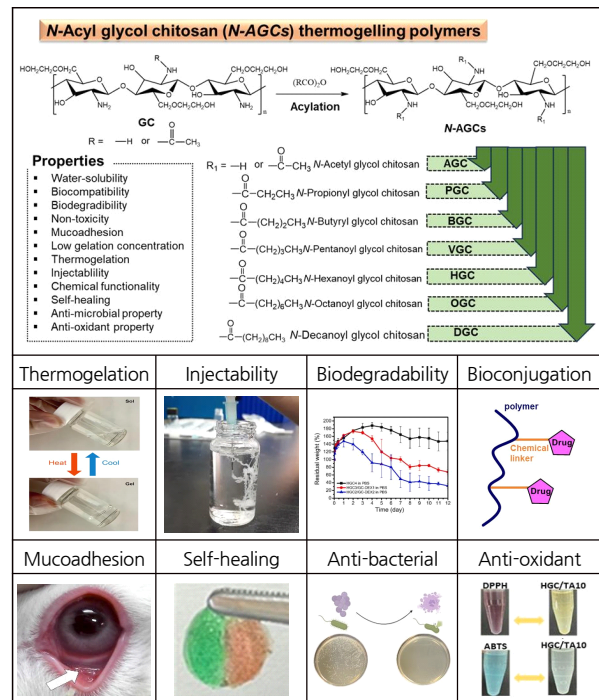


그림 3. N-아실 글리콜 키토산 써모젤의 구조 및 생기능적 특성.

치유 등 다양한 바이오메디컬 응용에서 기존 써모젤보다 우수한 성능을 보이며, 기존 써모젤로는 구현하기 어려웠던 생체 고분자 및 분자와의 물리적 또는 화학적 결합을 통해 광범위한 물리화학적 특성 조절이 가능하였다. 이러한 써모젤의 맞춤형 설계 기술은 기존 써모젤의 한계를 극복하고, 바이오메디컬 응용성을 크게 확장하는데 기여할 것으로 기대한다.

2.3 선도형 써모젤 생체재료 맞춤형 설계 기반 바이오메디컬 응용기술

맞춤형 설계가 가능한 써모젤 생체재료는 다양한 화학적 조성 및 물리적 및 생기능적 특성을 통해 특정 응용에 최적화될 수 있다. 글리콜 키토산 써모젤 생체재료는 졸-겔 상전이 특성을 활용하여 약물전달, 3차원 세포배양, 재생의학 등 다양한 바이오메디컬 응용 분야에서 혁신적인 잠재력을 갖는다. 본 연구실에서는 선도형 다기능성 써모젤 생체재료의 맞춤형 설계를 통해, 기존 써모젤 소재가 보이던 성능적, 기능성 한계를 극복하고, 약물방출 제어기술, 3차원 세포배양, 주입형/프린팅형 조직공학 등의 응용성을 확대하기 위한 연구를 수행중이다(그림 4).

2.3.1 3차원 세포배양을 위한 써모젤 맞춤형 설계

3차원 세포배양기술은 세포가 실제 인체 내에서 경험하는 복잡한 생리적 환경을 보다 정확하게 모사할 수 있어 신약개발, 조직공학 및 재생의학, 암 연구, 맞춤형 의료 등을 비롯해 다양한 기초연구에 매우 중요하다. 세포비부착성 소재는 3차원 세포배양기술에서 자연스러운 세포 환경을 재현하고, 균일한 세포 분포와 높은 실험 재현성을 제공하여, 보다 정확하고

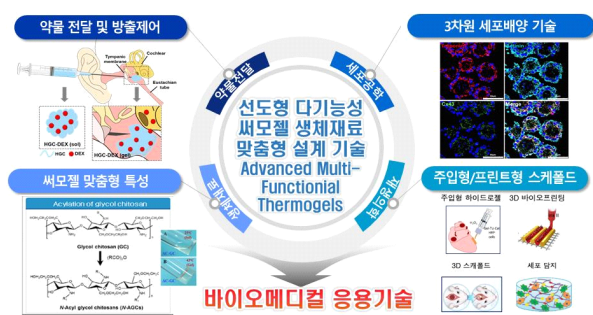


그림 4. 써모젤 맞춤형 설계 기반 바이오메디컬 응용기술 개발.

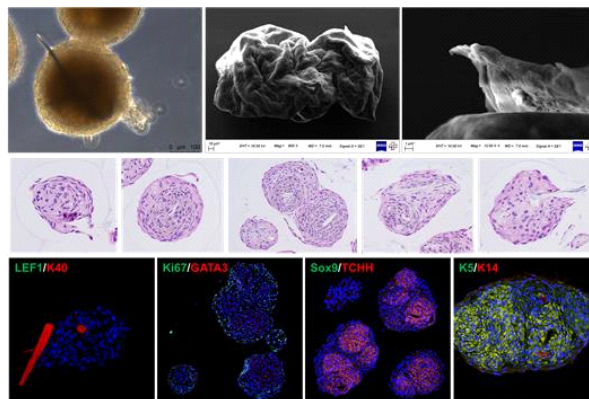


그림 5. 모낭세포로 구성된 스페로이드에서 모발 성장 분석.

신뢰성있는 연구결과를 얻는 데 핵심적인 역할을 한다. 글리콜 키토산 써모젤은 우수한 세포비부착(ultra-low attachment, ULA) 특성을 보임으로써, 3차원 배양 기술 및 디바이스 제작에 핵심 원천소재로 활용될 수 있다. 3차원 세포배양 기술의 적용 예로써, 그림 5에 본 ULA 환경에서 배양된 모낭세포 스페로이드에서의 모발 성장 분석 결과를 예시로 나타내었다. 이외에도 다양한 세포 스페로이드를 대량으로 짧은 시간 안에 높은 재현성으로 생산할 수 있는 기술로 신약 스크리닝, 재생의학 및 세포치료제 개발 등에 핵심적인 기반기술로 활용될 수 있다.

2.3.2 약물방출 제어를 위한 맞춤형 설계 써모젤 맞춤형 설계

약물방출 제어기술은 약물의 치료 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하는 핵심 요소로, 특정 시점과 부위에서 정밀하게 조절된 방출이 가능하도록 설계된다. 글리콜 키토산 써모젤은 온도감응형 졸-겔 상전이 특성을 이용한 국소 주입형 약물전달시스템으로 다양한 질병 치료에 적합한 약물 방출 속도와 방출 패턴을 조절할 수 있다(그림 6). 또한, 체온, pH, 염증 반응 등 특정 생체 내 환경 변화에 반응하여 약물이 방출되도록 맞춤형 설계가 가능하며, 이를 통해 정밀의학이 요구하는 약물전달시스템의 혁신을 가속화하고, 궁극적으로 환자의 삶의 질 향상에 기여할 것으로 기대된다.

2.3.3 주입형/프린팅형 스캐폴드 써모젤 맞춤형 설계

온도감응형 졸-겔 상전이 특성을 지닌 써모젤은 주입형

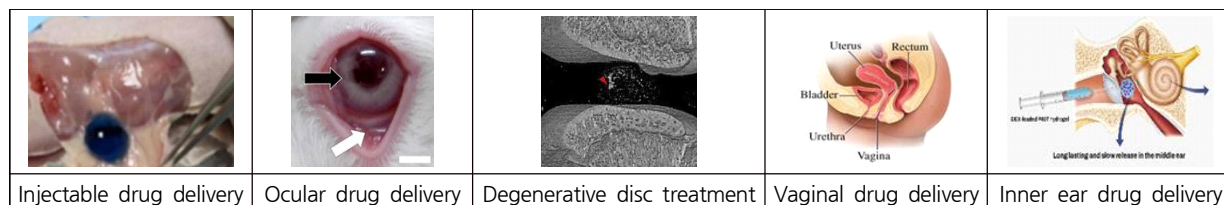


그림 6. 글리콜 키토산 써모젤 기반 국소 주입형 약물전달시스템 개발 현황.



그림 7. 주입형/프린팅형 스캐폴드로서의 써모젤 설계.

및 프린팅형 스캐폴드로서 주목받는 소재이다. 그러나, 기존 써모젤은 생체적합성, 세포부착성, 물리적 특성 등의 한계로 인해 적용과 응용에 제한이 있었다. 본 연구실에서는 물리·화학적 특성과 생물학적 기능성을 최적화한 글리콜 키토산 써모젤을 개발하여, 세포 부착, 증식 및 분화와 같은 다양한 생물학적 특성을 향상시킴으로써 조직공학 및 재생의학 응용 분야에서 더욱 효과적으로 활용될 수 있도록 연구를 진행하고 있다(그림 7).

2.4 연구성과의 활용 및 사업화

본 연구를 통해 개발된 글리콜 키토산 기반 다기능성 써모젤은 물리·화학적 특성, 생기능적 특성 등 다양한 면에서 기존 써모젤 소재의 한계를 극복하여, 혁신적 바이오메디컬 응용 기술을 향상시킬 수 있는 차세대 핵심 소재로 기대된다. 또한, 맞춤형 생체재료 설계 기술을 바탕으로, 특정 질병이나 치료 목적에 맞는 최적의 소재 및 제형의 개발이 가능할 것으로 기대된다. 이는 치료효과를 극대화하고 부작용을 최소화하는 등 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 기여하고, 특히, 개인 맞춤형 치료법 개발에 중요한 역할을 할 것으로 기대한다. 특히, ULA 특성에 기반한 3차원 세포배양 기술은 현재 관련 연구계 및 산업계에 바로 활용이 가능한 기술로 실험실 창업

통해 제품화 및 상용화된 대표 예이다(그림 8).

3. 연구실 현황 및 비전

본 연구실은 2004년 설립 이후, 지난 20년간 의료용 고분자 원천소재의 설계 및 개발을 바탕으로, 약물전달, 세포공학, 재생의학 등 다양한 바이오메디컬 분야에서 혁신적 응용기술 개발을 선도해 왔다. 그간의 연구성과로서 240여 편의 국내외 학술 논문 게재, 55건 이상의 국내외 특허 출원 및 등록, 연구 성과의 실용화를 위한 산업체 기술이전 15건, 기술사업화 8건, 실험실 창업 1건 등의 실적을 달성하였다. 또한, 고분자 합성 및 바이오메디컬 분야에서 석·박사급 연구 인력 70여 명을 배출하여, 이들이 산학연관 등 다양한 분야에서 활동하고 있다.

현재 본 연구실은 새로운 플랫폼 기반의 써모젤 설계 및 응용기술 확보를 목표로, 더욱 혁신적인 바이오메디컬 응용기술 개발을 추진하고 있으며, 이를 통해 환자 맞춤형 치료 기술 및 차세대 의료소재의 실용화를 가속화하는 데 기여하고자 한다. 연구진들은 이러한 목표를 달성하기 위해 지속적인 연구개발과 협력 네트워크 강화를 통해 최선을 다하고 있으며, 미래 의료산업의 혁신을 선도하는 연구실로 자리매김하고자 한다.

LABTOLAB
 Easy, Simple and Innovative 3D Cell Culture

About LabToLab Co., Ltd.
 LabToLab provides 3D cell culture materials and devices for cell therapy, regenerative medicine, drug discovery and screening, cancer therapy, and other biomedical applications, leading the development and commercialization of bioconvergence technologies.

3D Cell Culture Products & Information

Type	3D Cell Culture Dishes	Cell Culture Supplements	HA Hydrogel	Thermosensitive Biomaterial
Product Name	LabSphero™-F, LabSphero™-P	LabBiogel™-P, LabBiogel™-D, LabBiogel™-S	LabBiogel™-HA	LabThermogel™
Purpose	Mass production, Uniform size	Promotion of Cell proliferation, Promotion of cell differentiation	Prevention of fusion and aggregation of cells and spheroids	Hydrogel beads for 3D cell culture
Cat No.	1035000, 2035080, 2035100	3010001, 3020001, 3030001	3040001	3050036

LabSphero™ Product Information
 LabSphero™ is a brand of 3D cell culture dishes provided by LabToLab Co., Ltd., which is ULA (Ultra Low Attachment) dishes that are able to easily and quickly produce 3D cell spheroids. The size and quantity of spheroids can be customized according to the needs of the researchers.

1x10⁴ / Dish

2x10⁴ / Dish

4x10⁴ / Dish

6x10⁴ / Dish

Hepatocytes

ADSCs

Cardiomyocytes

A549

HeLa

Human Adipocytes

Chondrocytes

LP (lung fibroblast)

그림 8. 실험실 창업을 통한 기술 제품화 현황.



그림 9. 충남대학교 고분자나노소재 연구실.