

# 3D 바이오프린팅을 위한 바이오잉크 개발 동향

이 배 훈

Wenzhou Institute of Biomaterials and Engineering,  
Wenzhou Medical University  
E-mail: bhlee@wibe.ac.cn

## 요약문

3D 바이오프린팅(bioprinting)은 인체의 복잡한 구조의 조직과 기관을 닮은 구조체를 컴퓨터 프로그램 설계를 통해 정확하게 구현할 수 있고 환자 맞춤형 치료를 할 수 있는 장점이 있어 조직 공학과 재생 의학에서 활발히 연구되는 기술이다. 3D 바이오프린팅은 주로 3D 프린터 하드웨어, 컴퓨터 프로그래밍, 그리고 바이오잉크으로 구성된다. 세포와 물질(세포외기질(매트릭스), 성장인자, 입자들)로 구성된 바이오잉크(bioink)는 3D 바이오프린팅의 핵심 소재이며 인쇄적성(printability), 젤화(gelation) 특성, 생분해성(biodegradability), 세포적합성(cell-compatibility), 그리고 세포 성장(proliferation)과 분화(differentiation)를 조절할 수 있는 특성을 가져야 한다(그림 1). 본 보고서에서 상품화된 바이오잉크 소재들의 최근 개발 동향을 다루었다.

**Key Words:** 3D 바이오프린팅(bioprinting), 바이오잉크(bioink), 세포적합성(cell-compatibility), 인쇄적성(printability), 수화젤(hydrogel)

## 목 차

1. 서론
2. 본론
  - 2.1 바이오프린팅 프로세스
  - 2.2 바이오잉크의 특성
  - 2.3 상품화된 바이오잉크들
3. 결론
4. 참고문헌

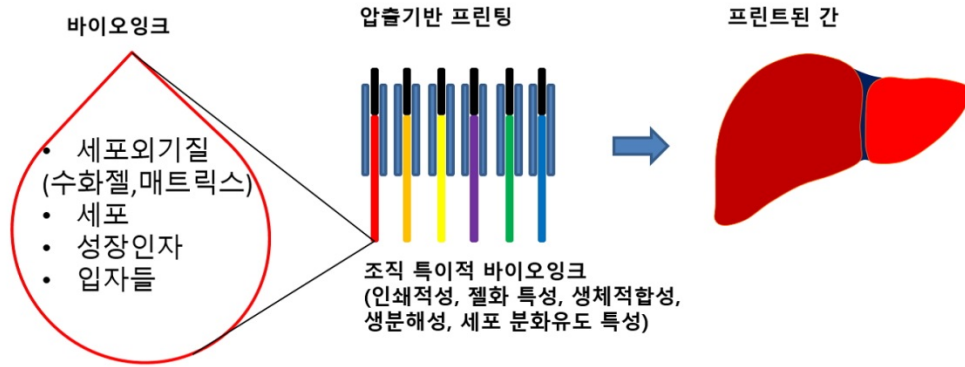


그림 1. 바이오잉크(bioink)

## 1. 서론

다양한 세포로 구성된 기능을 가진 인체의 조직과 기관을 만들어 손상된 조직과 기관을 대체하는 것은 조직공학과 재생의약의 주된 목표이다. 바이오프린팅은 이런 조직공학과 재생의약의 목표를 빠르게 실현할 수 있도록 도울 수 있는 최근 핵심 기술이다. 바이오프린팅은 자동화된 바이오프린터 기술을 기반으로 세포와 생체재료를 이용해 원하는 삼차원 구조의 조직과 기관을 만드는 것이다[1]. 자동화된 컴퓨터 바이오프린팅 기술은 잉크젯기반 프로세스(inkjet-based process), 레이저기반 프로세스(laser-based process), 그리고 압출기반 프로세스(extrusion-based process)로 발전해 왔다. 바이오프린팅의 기본 프로세스는 컴퓨터 이용 설계 모델로부터 획득된 이미지를 본떠서 세포와 물질을 포함한 바이오잉크를 활용해 삼차원 구조의 형태를 만드는 것이다. 컴퓨터 이용 설계 모델은 핵자기 공명 이미지 그리고 컴퓨터화된 위상 스캐닝을 통해 3D 의료 이미지를 사용하여 만들 수 있다. 여기서 살아있는 세포를 포함한 생체 재료를 바이오잉크라 부르며 바이오프린팅 프로세스의 기본재료로 쓰인다. 표 1은 최근에 개발된 바이오프린터를 보여준다[2].

세포를 포함한 3D 프린트된 생체 모방 구조체가 구조적 측면과 생물학적 측면에서 기능을 발휘하기 위해서 바이오잉크는 인쇄적성, 세포적합성, 생분해성, 젤화 특성/기계적 물성, 그리고 세포의 성장과 분화를 조절할 수 있는 특성을 가져야 한다[3]. 즉 바이오프린트된 구조물은 원하는 모양을 재생기간 동안 유지해야 하며 생체 내에서 재생 동안 적절한 속도로 분해되어야 한다. 다양한 생체재료들이 조직공학과 재생의약에서 사용되고 있지만 3D 바이오프린팅에는 적합하지 않다. 현재 활용되고 있는 바이오잉크로는 다음과 같다. 스캐폴드에 기초한 바이오잉크로 수화젤(hydrogel), 마이크로 캐리어, 세포가 제거된 세포외기질(extracellular matrix) 등이 있고, 스캐폴드(scaffold)가 없이 세포집합체를 바이오잉크로 사용하기도 한다[2]. 수화젤은 대표적인 상품화된 바이오잉크로서 생체 적합성이 우수하고 인체의 조직과 유사한 구조를 갖고 있으며 세포 및 생리활성물질의 캡슐화가 용이하다. Collagen, gelatin, alginate, hyaluronic acid와 poly(ethylene glycol) diacrylate (PEGDA), collagen methacryloyl (CollagenMA), gelatin methacryloyl (GelMA) 등이 대표적인 수화젤 바이오잉크 제품들이다. 본 동향에서는 바이오잉크의 특성과 상품화된 바이오잉크들의 최근 개발 현황을 다룬다.

표 1. 바이오프린터와 바이오잉크 재료

바이오프린터	회사	프로세스	바이오잉크(재료)	국가
3D-Bioplotter™	EnvisionTec	압출	탄수화물 수화젤	독일
BioScaffolder	GeSim	압출	Alginate/methylcellulose	독일
BioBot 1	BioBots	압출	PEGDA, GelMA, Pluronic®	미국
INKREDIBLE+	CELLINK	압출	Alginate 수화젤	스웨덴
Biofactory™ 3DDiscovery™	RegenHU	압출/ 잉크젯	Bioink™(수화젤) Osteoink™(인산칼슘)	스위스
NovoGen MMA bioprinter™	Organovo	잉크젯	수화젤	미국
인비보(INVIVO)	로킷 (Rokit)	압출	Alginate/collagen 수화젤	한국

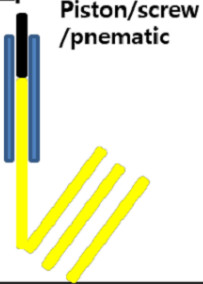
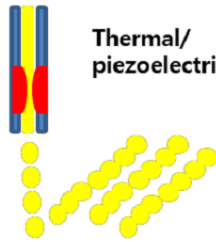
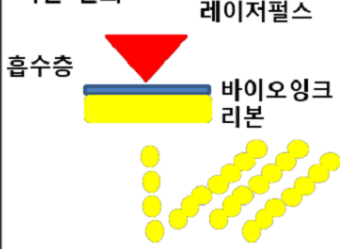
## 2. 본론

### 2.1 바이오프린팅 프로세스

#### 2.1.1 압출기반 프린팅

압출기반 프린팅은 가장 보편적으로 3D 바이오프린팅에서 사용되는 방법으로 상품화된 3D 바이오프린터는 대부분 압출기반 프린팅 프로세스를 사용한다. 압출기반 프린팅은 공기압 또는 기계적 힘을 이용해 주사기안에 있는 바이오잉크를 가는 실모양으로 압출하여 3D 세포 구조체를 제조한다. 압출기반 프린팅에서는 폭넓은 점성(30-6x10<sup>6</sup> mPa-s)과 고농도의 세포와 세포 타원집합체(spheroids)의 바이오잉크를 사용할 수 있다. 다만 압출기반 프린팅은 낮은 해상도(resolution: 200-1000 μm)를 가지며, 압출 과정 중에 세포에 전단응력을 가할 수 있어 세포의 생존력에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 압출기반 프린팅에 사용되는 바이오잉크는 전단감소특성(shear thinning properties)을 가져야 하며 프린팅 후 프린트된 형태를 잘 유지 하고 세포를 전단응력으로부터 보호해야 한다. 바이오잉크의 전단감소특성 향상을 위해 pluronic® 또는 생체고분자(agarose, gelatin)를 추가로 첨가할 수 있다. 한편 장기간의 조직재생 기간 동안 프린트된 3D 구조체의 형태를 유지하도록 프린팅 후 구조체의 기계적 강도를 높이기 위해 광경화 또는 화학적 가교로 3D 구조체를 추가적으로 처리해야 한다(표 2)[2]. 압출기반 프린팅에 사용되는 바이오잉크로 가는 섬유(filament) 형태를 갖는 물질이 적합하며 온도에 반응하여 젤화되는 collagen, Matrigel들과 광경화되는 gelatin methacryloyl, collagen methacryloyl, hyaluronic methacrylate들과 칼슘이온으로 젤화되는 alginate 등이 있다.

표 2. 프린팅 프로세스와 바이오잉크 요건

바이오잉크	압출기반 프린팅 (Piston/screw/pneumatic)	잉크젯기반 프린팅 (Thermal/piezoelectric)	레이저기반 프린팅
점도	30-6 x10 <sup>6</sup> mPa·s	10 mPa·s 미만	1-300 mPa·s
세포농도	고농도	저농도(10 <sup>6</sup> cells/ml 미만)	중농도
해상도	200-1000 μm	10-50 μm	10-100 μm
세포 생존력	80-90%	85% 정도	95% 정도
특징	Shear thinning 거동 Shape fidelity 빠른 젤화  Piston/screw / pneumatic	낮은 점성 비섬유성 빠른 젤화  Thermal/ piezoelectric	점탄성 레이저펄스 흡수 빠른 젤화  레이저펄스 흡수층 바이오잉크 리본

### 2.1.2 잉크젯기반 프린팅

잉크젯기반 프린팅은 압전기(piezoelectric) 또는 열(thermal)을 이용하여 세포를 포함한 바이오잉크로부터 작은 물방울(10-50 μm)을 생성하여 노즐을 통하여 분사하는 원리를 이용한다.. 잉크젯기반 프린팅 프로세스 기간 바이오잉크 안의 세포들은 짧은 기간(2 μs)의 고열에 노출되지만 세포 생존성에 크게 영향을 받지 않는다. 잉크젯기반 프린팅에서 바이오잉크는 낮은 점성(10 mPa.S 미만)을 가져야 하며 낮은 세포 농도(10<sup>6</sup> cells/ml미만)를 사용해야 하는 단점이 있다[2]. 잉크젯기반 프린팅에 사용되는 바이오잉크로는 점성이 낮은 저농도의 poly(ethylene glycol) diacrylate와 alginate 등이 있다.

### 2.1.3 레이저기반 프린팅

레이저기반 프린팅은 노즐이 필요 없어 노즐로 인한 막히는 현상이 없으며 노즐을 통과하지 않아 바이오잉크에 포함된 세포들이 전단응력에 노출되지 않는 장점이 있다. 레이저기반 프린팅은 펄스된 레이저 빔을 금 또는 타이타늄의 흡수층과 바이오잉크 층으로 구성된 도너리본(donor ribbon)에 쏘여 방울을 생성 추진하는 원리를 이용한다. 레이저기반 프린팅은 1-300 mPa.s의 점성과 10<sup>8</sup> cells/ml의 세포의 농도를 가진 바이오잉크를 사용할 수 있으며 10-100 μm의 해상도를 가진다. 고에너지의 레이저는 일시적 가열을 바이오잉크에 줄 수 있어 열전도성이 크지 않은 바이오잉크는 잉크 안의 세포 생존성을 향상시킬 수 있다[2]. 레이저기반 프린팅에서는 비교적 고농도의 광경화성 poly(ethylene glycol) diacrylate (20% 정도)와 gelatin methacryloyl (15% 정도) 등이 바이오잉크로 주로 사용된다.

## 2.2 바이오잉크의 특성

### 2.2.1 인쇄적성

바이오잉크는 프린터에서 배출된 후 프린트된 형상을 유지해야 한다. 바이오잉크는 형상유지(shape fidelity)와 젤화(gelation)되는 특성을 가지고 있어야 인쇄적성(printability)이 있다고 말할 수 있다. 바이오잉크의 인쇄적성은 3D 모양의 구조체를 프린트하는데 중요한 특성이다. 즉 프린터 노즐로부터 액체 형태로 배출되었다가 프린터 페이퍼에 접촉하는 순간부터 프린트된 모양을 유지해야 한다. 프린트된 구조체가 구조적 안정성을 갖기 위해서는 바이오잉크는 전단감소(shear thinning)거동과 젤화 특성을 가져야 한다[3,4]. 전단감소거동은 전단응력이 바이오잉크에 가해지는 동안 바이오잉크는 프린트되며 프린팅 후 전단응력이 줄어드는 순간 바이오잉크는 원하는 형상을 그대로 유지하게 된다. 바이오잉크의 젤화는 물리적으로나 화학적으로 일어날 수 있다. 물리적 젤화는 이온결합, 수소결합, 분자간 결합으로 발생할 수 있는 반면, 화학적 젤화는 효소(transglutaminase) 또는 화학물질들(glutaraldehyde, genipin, EDC (ethyl(dimethylaminopropyl) carbodiimide)/NHS(N-hydroxysuccinimide) 등) 또는 빛에 의한 화학결합을 통해 일어난다. 알진산(alginate)은 칼슘이온( $Ca^{2+}$ )하에 이온결합을 할 수 있어 바이오잉크로 활용되지만 세포부착능은 없다. Pluronic®은 온도 감응성 소재로 37°C에서 젤을 형성하기에 바이오잉크 보조제로 활용된다. 젤라틴(gelatin)과 히알루론산(hyaluronic acid)에 methacryloylation시켜 빛에 의해 젤화되는 특성을 갖게 된 물질들은 고유의 생물학적 특성을 유지하고 있어 바이오잉크로 적합하다. 일반적으로 물리적 젤화는 삼차원 프린트된 구조체에 일시적인 구조적 안정성을 줄 수 있지만 장기간의 조직 배양을 위해 프린트된 구조물은 화학적으로 젤화시켜야 한다.

### 2.2.2 생물활성

바이오잉크는 인쇄적성(printability) 외에 세포의 생존력(viability)을 향상시키고, 나아가 세포의 부착(adhesion), 성장(proliferation)과 이주(migration) 그리고 분화(differentiation)를 촉진하는 특성을 가져야 한다. 즉 바이오잉크는 세포적합성(cell-compatibility)와 생물활성(bioactivities)를 가지고 있어야 한다. 바이오잉크는 프린팅 프로세스 동안 열과 전단응력에 노출되어 바이오잉크 안의 세포는 생존력이 낮아지게 된다. 천연유래 바이오잉크들(collagen, Matrigel, hyaluronic acid 등)은 대체로 세포적합성과 생물활성이 좋은 장점이 있다. 전단감소특성(shear thinning properties)과 낮은 열전도를 갖는 수화젤과 같은 바이오잉크는 세포의 생존력을 향상시킨다. 기존의 프린팅 프로세스(압출기반, 잉크젯기반, 레이저기반 프린팅 프로세스)에서 바이오잉크의 세포 생존력은 80-95% 정도이다[2]. 한편 바이오잉크는 세포의 생존력 외에 세포의 성장(proliferation)/이주(migration)/분화(differentiation)까지 조절하는 특성을 가져야 대체하고자 하는 인체의 조직과 기관과 같은 기능을 할 수 있다. 세포의 성장과 이주를 위해서 바이오잉크는 세포부착을 촉진하는 펩타이드들(cell adhesion peptides: RGD (Arg-Gly-Asp), YIGSR (Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg), KQAGDV (Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val)이 포함되어야 한다. CELLINK A-RGD (CELLINK)와 Gel4Cell

(Bioink Solutions) 바이오잉크들이 대표적인 세포부착 펩타이드를 포함한 제품들이다(표 3)[2-5].

표 3. 상품화된 바이오잉크들

회사	바이오잉크	재료	특정	국가
Bioink Solutions	Gel4Cell® Gel4Cell®-BMP Gel4Cell®-VEGF Gel4Cell®-TGF	GelMA(Gelatin methacryloyl) BMP-2 성장 인자 VEGF 성장 인자 TGF 성장 인자	광경화성 젤화 글유도성 혈관생성 연골생성	한국
CELLINK	CELLINK A CELLINK A-RGD CELLINK GelMA CELLINK Bone CELLINK CollMAGel	Alginate Alginate/RGD Gelatin methacryloyl 칼슘/뼈/인 Collagen methacryloyl	칼슘이온 젤화 세포부착성/칼슘이온 젤화 광경화성 젤화 뼈 재생 뼈유도성/광경화성 젤화	스웨덴
RegenHU	Bioink™ Osteoink™	PEG/gelatin/hyaluronic acid 인산칼슘 페이스트	글유도성	스위스
BioBots	Bio127 BioGel	Pluronic® F127기반 Gelatin methacryloyl DM=50%	온도감응성 젤화(솔-젤) 광경화성 젤화	미국
Aladdin	GelMA25% GelMA50% GelMA75% GelMA100% GelMA125%	Gelatin methacryloyl	광경화성 젤화 다양한 degree of methacryloylation (DM)	중국



아울러 바이오잉크는 원하는 조직으로의 세포 분화를 유도하기 분화유도인자들을 추가적으로 포함해야 한다. Bioink Solutions 회사의 Gel4Cell-BMP, Gel4Cell-VEGF, Gel4Cell-TGF와 같은 바이오잉크들은 글유도, 혈관생성, 연골생성 응용으로 판매되고 있다. RegenHU 회사의 Osteoink™는 사람의 뼈와 유사한 화학성분의 calcium phosphate(인산칼슘) 페이스트(paste)로 뼈 재생에 쓰이는 바이오잉크이다. 한편 실제 인체의 조직과 기관들은 매우 복잡한 혈관 구조와 다양한 세포외기질들로 구성되어 있다. 이런 구조와 단백질 구성을 맞추기 위해서 다양한 종류의 단백질기반 바이오잉크들을 동시에 프린팅을 할 수 있는 기술이 요구된다. 포항공대 조동우 교수팀은 장기/조직에서 세포를 제거한 다양한 세포외기질들로 구성된 바이오잉크를 개발하여 바이오프린팅에 적용한 결과 콜라젠 단독으로 사용한 바이오잉크보다 더 좋은 세포 기능을 제공함을 확인하였다[6](그림2). 조직과 기관은 다양한 세포외기질들이 포함된 복잡한 구조를 갖고 있어 같은 조직과 기관으로부터 탈세포화한 세포외기질들을 조직 특이적 바이오잉크로 활용하는 것이 이상적이나 대량생산이 어려운 단점이 있다. RegenHU 회사는 다양한 바이오잉크를 동시에 프린팅할 수 장비를 판매하고 있다. 한편 복잡한 혈관 구조를 만들기 위해 희생바이오잉크(sacrificial

bioink: gelatin, agarose, Pluronic®)를 이용하여 3D 구조체를 프린팅 후 희생바이오잉크를 3D 구조체에서 제거함을 통해 생성된 공간을 혈관 구조로 활용할 수 있는 방법도 고려되고 있다.

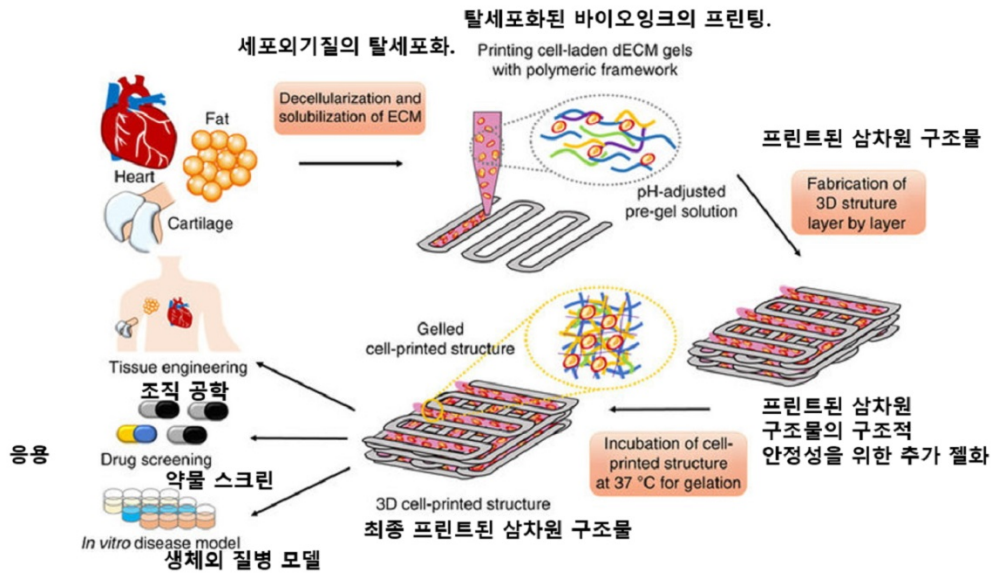


그림 2. 탈세포화된 장기로 만든 바이오잉크의 프린팅 프로세스[6]

### 2.3 상품화된 바이오잉크들

상품화된 바이오잉크들은 천연물질로 유래한 CollagenMA (collagen methacryloyl), GelMA (gelatin methacryloyl), alginate, HAMA (hyaluronic acid methacrylate) 등이 있으며 화학적으로 합성한 바이오잉크로는 온도감응성 고분자인 Pluronic®, Calcium phosphate(인산칼슘), PEGDA (poly(ethylene glycol) diacrylate) 등이 있다(그림 3)(표 3).

#### 2.3.1 단백질 바이오잉크(Collagen MA(methacryloyl)와 GelMA (gelatin methacryloyl))

Collagen은 동물조직에서 가장 풍부한 세포외기질을 구성하는 성분으로 조직의 구조적 지지와 세포신호들을 조절하는 역할을 한다. Collagen은 세포부착 특성과 세포에서 방출하는 metal matrix proteinases (MMPs)에 의해 분해되는 특성을 갖고 있다. Collagen은 보통 세 개의 펩타이드 (Gly-X-Y, X와 Y는 주로 proline과 4-hydroxyproline)의 반복된 형태를 띠며 생체조건에서 triple helix 구조를 형성한다. Collagen은 산성용액에서 녹는 성질이 있으며 생리학적 pH에서 젤을 형성한다. Collagen을 methacrylic anhydride를 통해 methacryloylation시켜 광개시제 존재하에서 젤화를 시킬 수도 있다. 현재 CELLINK 회사의 ColIMAGel이 바이오잉크로 판매되고 있다[5].

GelMA (gelatin methacryloyl)는 gelatin을 methacryloylation시켜 광경화 특성을 부여한 재료로서 ColIMAGel에 비해 상대적으로 저렴하다. Gelatin은 동물의 뼈, 피부, 근육으로부터 얻은 collagen을 산 처리 또는 알칼리 처리하여 가수분해하여 얻어진다. Gelatin 자체는 37°C에서 물에 녹는 특성이 있어 기계적 강도가 약하다. 광경화성 GelMA는 collagen과 gelatin처럼 세포부착

아미노산 펩타이드인 arginine-glycine-glutamic acid (Arg-Gly-Glu, RGD)를 갖고 있고, metal matrix proteinases (MMPs)에 분해될 수 있는 생물학적 특성을 유지하고 있다. GelMA에 붙은 methacryloyl group는 개시제 존재하에서 빛에 의해 젤화되며 GelMA의 기계적 강도(1-100 kPa)는 주로 GelMA의 농도와 degree of methacryloylation (DM), 그리고 개시제 농도, 빛의 강도와 노출시간에 의해 조절된다[7-8]. GelMA는 gelatin을 수용액에서 methacrylic anhydride와 반응을 통해 얻어진다. 반응 온도와 용액의 pH, 그리고 gelatin과 methacrylic anhydride의 반응비가 GelMA의 degree of methacryloylation을 결정하는 중요한 반응 인자들이다[7-8]. 현재 몇 개의 회사들(CELLINK, BioBots, Bioink Solutions, Alladin 등)이 GelMA를 시판하고 있다. GelMA는 37°C에서 낮은 점성을 가지고 있어 인쇄적성을 향상시키기 위해 GelMA에 알진산(alginate) 또는 온도 감응성 고분자인 Pluronic®을 추가하여 인쇄 후 3D 프린트된 형상 유지를 향상시킬 수 있다. 특별히 GelMA에 성장인자들(BMP, VEGF, TGF 등)을 첨가하여 뼈조직공학(Gel4Cell®-BMP), 혈관재생(Gel4 Cell®-VEGF), 그리고 연골재생(Gel4 Cell®-TGF)으로 활용될 수 있는 바이오잉크 제품도 출시되고 있다.

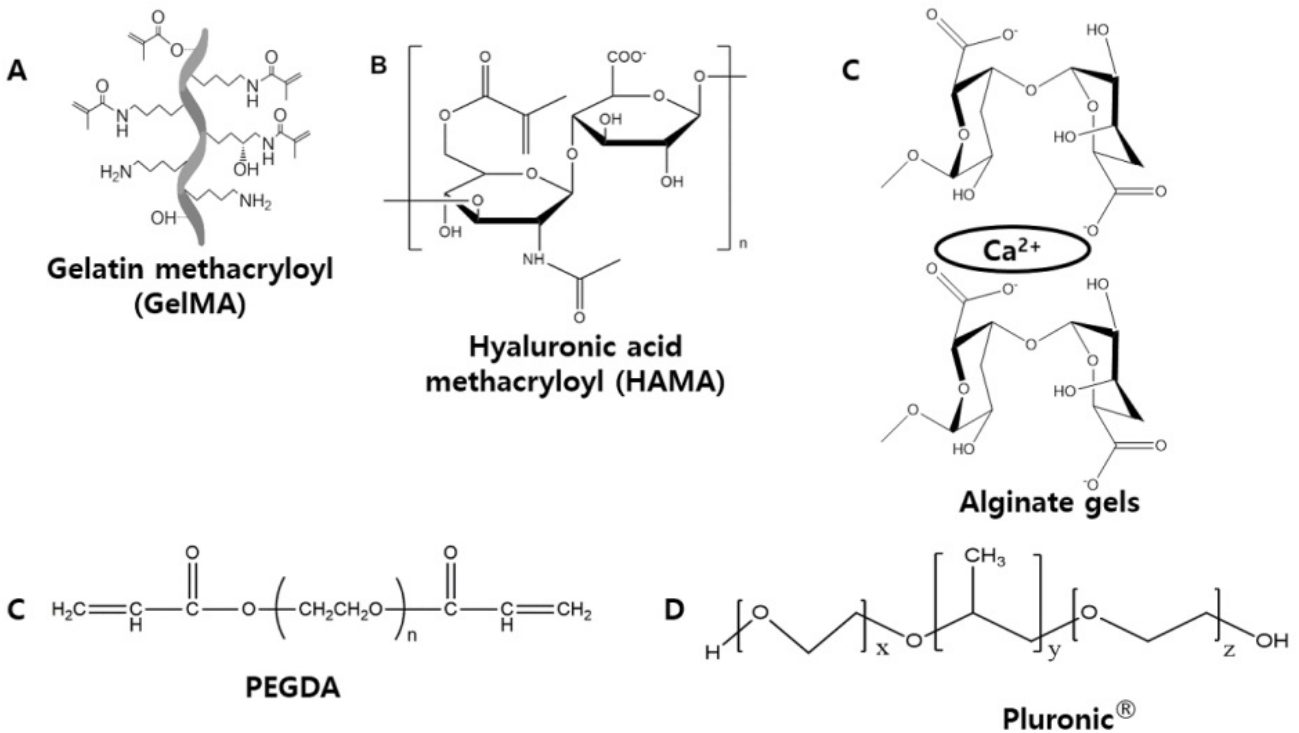


그림 3. 대표적인 바이오잉크들의 화학 구조

**2.3.2 합성 바이오잉크(PEGDA와 Pluronic®)**

PEGDA (poly(ethylene glycol) diacrylate)은 수용성 합성 고분자로서 개시제(예 I2959) 존재에서 빛에 의해 젤화된다. PEGDA는 PEG을 triethylamine 촉매와 함께 methylene chloride 용매에 녹인 후 acryloyl chloride을 첨가하여 합성할 수 있다. 시그마알드리치를 포함한 다양한 화학회사들에서 PEGDA를 판매하고 있다. PEGDA 바이오잉크는 세포의 부착성과 생분해성이 없기

때문에 세포 부착 펩타이드(RGD)와 효소분해 펩타이드를 첨가하여 활용된다. 네 가지를 갖은 4-armed PEGDA은 SH을 포함한 펩타이드 물질들과 Michael-type addition 반응과 빛에 의한 라디칼 반응을 할 수 있고 다양한 생물 활성 물질들을 첨가할 수 있어 앞으로 바이오잉크로 폭넓은 사용이 기대된다[4]. 또한 PEGDA의 물리적 젤화 특성 부여를 위해 Pluronic® 고분자를 추가로 첨가하기도 한다.

Pluronic®은 pol(ethylene glycol)-poly(propylene glycol)-poly(ethylene glycol)의 triblock 공중합체의 구조를 갖는다. Pluronic®은 낮은 농도에서 마이셀을 형성하며 F127와 같은 Pluronic®은 20% 이상의 농도와 37°C에서 젤화되는 특성이 있어 바이오잉크의 첨가제로서 활용된다. 아울러 Pluronic®은 acrylation 또는 methacrylation을 통해 광가교가 되는 바이오잉크로 활용될 수 있다[4].

### 2.3.3 다당류 바이오잉크(Alginate와 Hyaluronic acid)

Alginate은 해초로 얻어진 a-L-guluronic acid and b-D-mannuronic acid로 구성된 음이온 다당류의 한 종류이다. Alginate은 칼슘이온 하에서 빠른 가교를 할 수 있어 바이오잉크 재료로 활용된다. Alginate은 methacrylic anhydride (MAA)로 처리하여 이온가교 외에 광경화를 시킬 수 있는 이중 젤화 alginate 바이오잉크로도 활용된다. 다만 alginate 단독으로는 세포부착 특성을 줄 수 없기 때문에 RGD와 같은 펩타이드 또는 GelMA와 병행하여 사용된다[4].

Hyaluronic acid는 연결 조직과 신경조직에 풍부한 glycosaminoglycan으로써 상처치료, 혈관생성에 중요한 역할을 하며 세포의 표면 단백질들 CD44, CD54, 그리고 CD168과 상호작용을 한다. Hyaluronic acid를 methacrylation시킨 hyaluronic acid methacrylate은 빛에 반응하여 가교 후 프린트된 구조를 유지할 수 있다. Hyaluronic acid methacrylate은 연골재생을 위한 바이오잉크로 활용될 수 있다[4].

### 2.3.4 무기물 바이오잉크

뼈는 collagen fiber와 calcium phosphate(인산칼슘)로 구성된 복잡하고 정교한 구조를 갖는다. 이런 뼈의 미세환경을 모방한 바이오잉크로는 Gel4Cell®-BMP, CELLINK-bone과 Osteoink™들이 있으며 골 재생에 응용된다. Gel4Cell®-BMP는 gelatin 기반의 수화젤에 뼈 유도 인자 BMP (Bone morphogenetic proteins)를 첨가하여 뼈 유도성을 향상시킨 바이오잉크로 Gel-linker®와 함께 사용하여 UV하에서 기계적 강도를 향상시킬 수 있다. CELLINK-bone와 Osteoink™은 calcium phosphate을 수화젤에 첨가하여 압출하여 프린팅이 되도록 만든 바이오잉크 제품들이다.

## 3. 결론

3D 바이오프린팅은 조직공학, 재생의약, 그리고 제약 분야에서 활용될 수 있는 미래의 핵심 기술이다. 3D 바이오프린팅의 핵심재료인 바이오잉크는 3D 바이오프린터 기술과 함께 더불어 발전하고 있다. 바이오잉크는 기본적으로 인쇄적성, 프린트된 구조물의 구조적 안정성을 줄 수 있는

젤화 특성, 그리고 세포 상호간 그리고 세포와 잉크간의 상호작용, 구조체 안의 혈관화, 세포의 분화를 조절할 수 특성을 가져야 한다. 하지만 현재까지 이와 같은 조건들을 완벽하게 만족하는 바이오잉크는 없다. 그리고 인쇄적성과 세포적합성은 서로 상반된 결과를 초래하기도 한다. 인쇄적성을 높이기 위해 바이오잉크의 농도를 높이는 경우 세포적합성이 대체로 낮아지게 한다. 이런 문제를 해결하기 위해 다양한 바이오잉크를 조합해서 사용하기도 하며, 나노 혼성체를 이용하거나 초분자 바이오잉크를 사용하는 전략을 쓰기도 한다. 현재 상용화된 대표적인 바이오잉크 재료로는 PEGDA, calcium phosphate, 그리고 GelMA 등이다. GelMA 수화젤은 대표적인 상품화된 바이오잉크 재료이다. GelMA는 제조가 쉽고, 생물활성을 유지하고 있으며 광경화시 기계적 강도를 조절할 수 있어 이상적인 바이오잉크로 쓰일 것으로 기대하게 된다. 한편 GelMA의 37°C에서 액체와 같이 흐르는 경향이 있어 인쇄적성을 향상시키는 것이 필요하다. 또한 광경화성 바이오잉크 재료의 경화를 위해 광개시제가 필요한데 현재까지는 365 nm에서 개시되는 2-hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone (Irgacure 2959, I2959)제품이 많이 이용되고 있다. I2959 개시제는 수용액에서 낮은 용해도(0.5% 미만)와 UV 경화(365nm)로 인해 최근에는 수용액에서 용해도가 향상되고 가시광선에서 개시가 되는 Eosin Y(5% 미만 용해도) 또는 405 nm에서 경화되는 lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate (LAP, 8.5% 미만 용해도)를 사용하기도 한다. 다만 Eosin Y는 type II 개시제로 개시효율이 낮은 단점이 있고, LAP는 I2959처럼 type I 개시제로 개시효율이 좋으나 가격이 비싼 단점이 있다. 저렴하고, 수용성이며, 가시광선에서 경화되는 안전한 개시제의 개발이 필요하다. 현재까지 바이오잉크 개발은 인쇄적성(printability)과 세포의 생존력(viability)을 향상시키는데 역점을 둔 초보적 수준에서 진행되어왔다. 앞으로의 과제는 다양한 조직과 기관의 세포외기질들을 모방한 조직 맞춤형 바이오잉크들과 혈관재생을 조직 내 구조와 유사하게 만들 수 있는 바이오잉크들을 개발하는 것이다.

#### 4. 참고 문헌

- [1] 박 소 현, 임 상 구, 양 승 윤, 김 세 현, 생체의료 분야 응용을 위한 3D 프린팅 기술 Biofabrication, 2015, 18, 1.
- [2] Katja Hölzl ,Shengmao Lin, Liesbeth Tytgat, Sandra Van Vlierberghe, Linxia Gu, and Aleksandr Ovsianikov, Bioink properties before, during and after 3D bioprinting. Biofabrication, 2016, 8, 032002.
- [3] David Chimene, Kimberly K. Lennox, Roland R. Kaunas, and Akhilesh K. Gaharwar, Advanced bioinks for 3D printing: A materials science perspective. Annals of Biomedical Engineering, 2016, 44, 2090.
- [4] Monika Hospodiuk, Madhuri Dey, Donna Sosnoski, Ibrahim T. Ozbolat, The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials Biotechnology Advances 2017, 35, 217.
- [5] <https://cellink.com/>; <https://www.regenhu.com/>
- [6] Falguni Pati, Jinah Jang, Dong-Heon Ha, Sung Won Kim, Jong-Won Rhie, Jin-Hyung Shim, Deok-Ho Kim, and Dong-Woo Cho, Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink, Nature Communications, 2014, 5, 3935.
- [7] Bae Hoon Lee, Nathaniel Lum, Li Yuan Seow, Pei Qi Lim, and Lay Poh Tan, Synthesis and characterization of types A and B gelatin methacryloyl for bioink applications, Materials, 2016, 9, 797.

[8] Hitomi Shirahama, Bae Hoon Lee, Lay Poh Tan, Nam-Joon Cho, Precise Tuning of Facile One-Pot Gelatin Methacryloyl (GelMA) Synthesis, Scientific Reports, 2016, 6, 31036.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

이배훈(2017). 3D 바이오프린팅을 위한 바이오잉크 개발 동향. BRIC View 2017-T21  
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2752> (Jun 01, 2017)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.