



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월22일

(11) 등록번호 10-2243546

(24) 등록일자 2021년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/38 (2006.01) A61L 27/36 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01) C12M 1/42 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/3839 (2013.01)

A61L 27/3691 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0012159

(22) 출원일자 2019년01월30일

심사청구일자 2019년01월30일

(65) 공개번호 10-2020-0094544

(43) 공개일자 2020년08월07일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170100314 A*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

이형석

서울특별시 서대문구 연세로 50, A588호 (신촌동, 제1공학관)

조승우

서울특별시 서대문구 연세로 50, 347호 (신촌동, 공학원)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 하나

전체 청구항 수 : 총 13 항

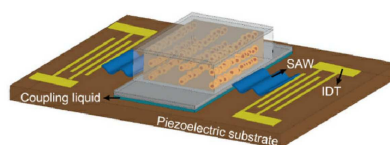
심사관 : 이수희

(54) 발명의 명칭 이식치료, 약물 스크리닝을 위한 인공 조직, 그 제작 방법 및 그 제작 장치

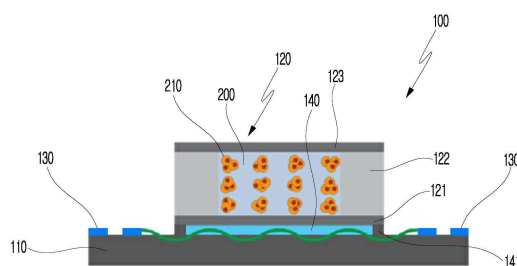
(57) 요약

본 발명의 일 실시예는 세포가 포함된 하이드로젤을 수용하고 바닥판, 용기 및 덮개를 포함하는 하이드로젤 수용 구조물 및 상기 하이드로젤 수용 구조물에 수용된 하이드로젤에 정상파를 부가하기 위한 정상파 부가 수단을 포함하고, 상기 정상파 부가에 의해 상기 하이드로젤 내 세포 정렬이 일어나며, 상기 용기의 감쇠 계수 (Attenuation coefficient) 및 상기 덮개의 반사 계수 (Reflection coefficient) 중 적어도 하나의 조절을 통해 상기 하이드로젤 내 세포의 위치가 제어되는 인공 조직 제작 장치를 제공한다.

대표도 - 도1



(a)



(b)

(52) CPC특허분류

A61L 27/3804 (2013.01)
A61L 27/52 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
C12M 1/42 (2013.01)
C12M 45/07 (2013.01)
G01N 33/5044 (2013.01)

(72) 발명자

강병준

서울특별시 서대문구 연세로 50, A581호 (신촌동, 제1공학관)

신지수

서울특별시 서대문구 연세로 50, B533호 (신촌동, 제2공학관)

류찬열

서울특별시 서대문구 연세로 50, N104호 (신촌동, 제1공학관)

(56) 선행기술조사문헌

Chikahiro Imashiro et al., IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, Vol. 66, pp.111-118(2018.05.14. online)*
 JP2012130920 A
 JP2015012766 A
 KR101356933 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1A2A3075287
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	병변에 의한 비강 내 기체 유동 변화가 고려된 코 점막 생체모사칩
기 여 율	30/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.09.01 ~ 2019.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2017R1A2B3005994
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	삼차원 세포 패터닝 미세자극 기반 심장 및 골격 근육세포 리프로그래밍 효율 증진

연구

기 여 율	25/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.03.01 ~ 2019.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2015R1A2A2A01007602
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	세포 골격계를 삽입한 능동형 소포체
기 여 율	20/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2017.05.01 ~ 2018.04.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2015M3A9B4071076
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	줄기세포연구사업
연구과제명	X-염색체연관 부신백질이영양증 환자 특이적 뇌 오가노이드 배양 기술 확립
기 여 율	25/100
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2018.07.01 ~ 2019.04.30

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

세포가 포함된 하이드로젤을 수용하고 바닥판, 용기 및 덮개를 갖는 하이드로젤 수용 구조물; 및
상기 하이드로젤 수용 구조물에 수용된 하이드로젤에 정상파를 부가하기 위한 정상파 부가 수단을 포함하고,
상기 정상파 부가에 의해 상기 하이드로젤 내 세포 정렬이 일어나며,
상기 용기의 감쇠 계수(Attenuation coefficient) 및 상기 덮개의 반사 계수(Reflection coefficient)의 조절을 통해 상기 하이드로젤 내 세포의 위치가 3차원적으로 제어되는 인공 조직 제작 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 하이드로젤 수용 구조물은 탈부착 및 적어도 상기 바닥판, 상기 용기 및 상기 덮개로 각각 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 용기는 반 테르 발스 힘으로 상기 바닥판에 부착이 가능한 재질로 이루어진 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 하이드로젤의 음향 임피던스를 Z_1 , 상기 덮개의 음향 임피던스를 Z_2 라고 하면, 상기 덮개의 반사 계수는,
$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$$
에 의해 결정되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,
상기 덮개의 반사 계수가 0.15 이상인 경우에는 수직 방향 패턴이 형성되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 정상파 부가 수단은 표면탄성과 발생 수단 또는 초음파 변환기(Ultrasound Transducer)인 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,
상기 정상파 부가 수단은 기관 및 상기 기관에 형성된 적어도 한 쌍의 IDT 전극을 포함하는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 적어도 한 쌍의 IDT 전극은 N 방향성을 갖도록 배열되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 하이드로젤 수용 구조물은 상기 적어도 한 쌍의 IDT 전극 사이에 설치되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 하이드로젤 수용 구조물과 상기 정상과 부가 수단이 포함하는 기관 사이에는 음향 커플링 매질이 더 구비되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치.

청구항 11

삭제

청구항 12

(a) 바닥판, 용기, 및 덮개를 포함하는 하이드로젤 수용 구조물, 음향과 장치, 세포가 포함된 하이드로젤 용액, 및 음향 커플링 매질을 준비하는 단계;

(b) 상기 음향과 장치의 상측 및 상기 하이드로젤 수용 구조물의 하측에 위치한 공간에 상기 음향 커플링 매질을 주입하고, 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 상기 하이드로젤 수용 구조물에 주입하면서, 상기 음향과 장치, 상기 하이드로젤 수용 구조물, 상기 음향 커플링 매질 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 결합하는 단계;

(c) 음향과 인가 조건 설정 후 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액에 음향과 인가 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 젤화하는 단계;

(d) 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액의 젤화 완료 후 상기 음향과 장치로부터 하이드로젤 수용 구조물을 탈착시키는 단계;

(e) 상기 하이드로젤 수용 구조물의 바닥판, 덮개 및 용기를 분리하는 단계; 및

(f) 제작된 인공 조직을 추출하는 단계를 포함하고,

상기 (a) 단계에서 하이드로젤 내 세포의 위치 배열 조건에 따라 용기의 감쇠 계수 및 덮개의 반사 계수를 설정하여 상기 하이드로젤 내 세포의 위치를 3차원적으로 제어하는 하이드로젤 내 세포의 위치가 제어된 인공 조직 제작 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 음향과 인가와 하이드로젤 젤화는 동시에 이루어지는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 하이드로젤 내 세포의 위치 배열 조건에 따라 상기 음향과 장치가 포함하는 IDT 전극의 방향성을 설정하는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이식치료, 약물 스크리닝을 위한 인공 조직, 그 제작 방법 및 그 제작 장치에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 실제 생체 조직에서와 같이 세포가 수 마이크로미터-수백 마이크로미터 길이 단위에서 위치가 제어된 인공 조직, 음향파를 이용한 인공 조직 제작 방법 및 제작 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 기존 조직공학 분야에서는 치료용 조직을 만들기 위해서 스캐폴드(scaffold)를 만들고 그 내부 표면에 세포를 부착시키고 배양하여 사용하는 방식이 제시되었다. 그러나, 일반적인 스캐폴드는 체내 조직의 기계적 강성인 수 kPa~수십 kPa보다 훨씬 높은 기계적 강성(>MPa)을 지니기 때문에 실제 치료용으로 적합하지 않다.

[0003] 또한, 일반적인 스캐폴드는 등방성 구조를 가지기 때문에 세포가 한 방향으로 정렬된 근육과 같은 생체 조직을 모사하는데 한계가 있다. 다양한 형태로 세포들을 서로 결합시켜 세포 시트(cell sheet)를 제작하고 이를 결합하여 형성된 인공 조직을 치료에 응용하는 방식도 제시가 되었다. 그러나, 시트를 형성한 세포를 배양 접시에서 떼어내기 위해서는 값비싼 열-반응성 폴리머를 사용해야 하기 때문에 고비용이 소요되며, 세포 시트는 매우 기계적으로 약하기 때문에 조작에는 숙련된 연구자가 필요하다.

[0004] 이외에 세포와 하이드로젤(hydrogel)을 포함하는 재료인 바이오잉크(bioink)를 프린팅하여 인공 조직을 만드는 직접-세포-프린팅(direct-cell-printing) 방식의 바이오프린팅(bioprinting) 기술이 보고되었다. 이 기술은 다양한 재료를 이용하여 다양한 구조의 연성 조직을 만드는데 적합하다 알려져 있다. 그러나, 노즐에서의 막힘 현상(clogging), 긴 제작 시간, 제작 해상도에 한계 존재, 낮은 세포 생존(cell viability)와 같은 단점이 존재한다.

[0005] 음향파를 이용한 세포 조작 기술은 비침습성(non-invasiveness), 생체적합성(biocompatibility)을 지니며 높은 해상도로 세포의 위치를 제어하는 것이 가능하다. 또한, 대량의 세포를 동시에 조작하는 것이 가능하며, 경화 이전의 하이드로젤 용액에서의 세포를 조작하는 것이 용이하다. 이 때문에 직육면체의 용기 내에서 평행한 판 형태로 세포들을 정렬하고 인공 조직을 제작하는 방식이 기존에 보고된 바 있다. 그러나, 기존 음향파 기반 조직 제작 기술은 한계점이 있다. 우선, 유리와 같이 단단한 재질로 구성된 용기 내에서 조직 제작이 가능하기 때문에, 제작된 연성 조직을 꺼내어 이식하는 것이 어렵다.

[0006] 또한, 기존에 보고된 방식들에서는 평행한 평면으로의 세포 배열만이 제시가 되었기 때문에, 배열 형상 조절에 제한이 많이 있었다. 이 때문에 복잡한 형태의 생체 조직을 모사하는데 한계가 있었다.

[0007] 실제 생체 조직에서는 수 마이크로미터-수백 마이크로미터 길이 단위에서 세포들이 배열되어 있다. 관련 연구들에 의하면, 이와 같은 세포 배열이 세포/조직의 생물학적 기능을 제어한다고 알려져 있다. 이 때문에 생체 조직과 유사한 기능을 유발하기 위해서는 생체 조직 내 세포 배열을 모사해야 한다고 알려져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 일본 공개특허공보 2012-130920 (2012. 7. 12)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 전술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 목적은 조직 내 세포 배열이 수 마이크로미터-수백 마이크로미터 길이 단위에서 제어되어 실제 생체 조직의 세포 배열과 유사하게 제작됨으로써 치료 효과가 향상된 인공 조직, 음향파를 이용한 이러한 인공 조직 제작 방법 및 제작 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해, 본 발명의 일 측면은 세포가 포함된 하이드로젤을 수용하고 바닥판, 용기 및 덮개를 갖는 하이드로젤 수용 구조물; 및 상기 하이드로젤 수용 구조물에 수용된 하이드로젤에 정상파를 부가하기 위한 정상파 부가 수단을 포함하고, 상기 정상파 부가에 의해 상기 하이드로젤 내 세포 정렬이 일어나며, 상기 용기의 감쇠 계수(Attenuation coefficient) 및 상기 덮개의 반사 계수(Reflection coefficient) 중 적어도 하나의 조절을 통해 상기 하이드로젤 내 세포의 위치가 제어되는 인공 조직 제작 장치를 제공한다.
- [0011] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤 수용 구조물은 탈부착 및 적어도 상기 바닥판, 상기 용기 및 상기 덮개로 각각 분해가 가능한 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0012] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 용기는 반 데르 발스 힘으로 상기 바닥판에 부착이 가능한 재질로 이루어진 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0013] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤의 음향 임피던스를 Z_1 , 상기 덮개의 음향 임피던스를 Z_2 라고 하면, 상기 덮개의 반사 계수는, $R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$ 에 의해 결정되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0014] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 덮개의 반사 계수가 0.15 이상인 경우에는 수직 방향 패턴이 형성되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0015] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 정상파 부가 수단은 표면탄성과 발생 수단 또는 초음파 변환기(Ultrasound Transducer)인 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 정상파 부가 수단은 기관 및 상기 기관에 형성된 적어도 한 쌍의 IDT 전극을 포함하는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 적어도 한 쌍의 IDT 전극은 N 방향성을 갖도록 배열되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤 수용 구조물은 상기 적어도 한 쌍의 IDT 전극 사이에 설치되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤 수용 구조물과 상기 정상파 부가 수단이 포함하는 기관 사이에는 음향 커플링 매질이 더 구비되는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 장치일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 본 발명에 따른 인공 조직 제작 장치를 이용하여 형성된 인공 조직으로서, 이식 치료 및 약물 스크리닝을 위해 세포의 위치가 제어된 인공 조직일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 실시예에 있어서, (a) 바닥판, 용기, 및 덮개를 포함하는 하이드로젤 수용 구조물, 음향파 장치, 세포가 포함된 하이드로젤 용액, 및 음향 커플링 매질을 준비하는 단계, (b) 상기 음향파 장치의 상측 및 상기 하이드로젤 수용 구조물의 하측에 위치한 공간에 상기 음향 커플링 매질을 주입하고, 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 상기 하이드로젤 수용 구조물에 주입하면서, 상기 음향파 장치, 상기 하이드로젤 수용 구조물, 상기 음향 커플링 매질 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 결합하는 단계, (c) 음향파 인가 조건 설정 후 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액에 음향파 인가 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 젤화하는 단계, (d) 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액의 젤화 완료 후 상기 음향파 장치로부터 하이드로젤 수용 구조물을 탈착시키는 단계, (e) 상기 하이드로젤 수용 구조물의 바닥판, 덮개 및 용기를 분리하는 단계 및 (f) 제작된 인공 조직을 추출하는 단계를 포함하는 세포의 위치가 제어된 인공 조직 제작 방법일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 (c) 단계에서 음향파 인가와 하이드로젤 젤화는 동시에 이루어지는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 방법일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 (a) 단계에서 하이드로젤 내 세포의 위치 배열 조건에 따라 용기의 감쇠 계수 및 덮개의 반사 계수를 설정하는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 방법일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 (a) 단계에서 하이드로젤 내 세포의 위치 배열 조건에 따라 상기 음향파 장치가 포함하는 IDT 전극의 방향성을 설정하는 것을 특징으로 하는 인공 조직 제작 방법일 수 있다.

발명의 효과

- [0025] 본 발명의 일 측면에 따르면, 본 발명에 따른 인공 조직 내의 세포 배열이 실제 생체 조직의 세포 배열과 유사하기 때문에, 생체 조직의 생물학적 기능을 모사할 수 있다.
- [0026] 또한, 용액 기반의 하이드로젤은 모두 사용할 수 있어 각 조직에 적합한 최적의 하이드로젤을 이용하여 우수한 성능의 인공 조직을 제작할 수 있다.
- [0027] 그리고, 강성이 아주 낮은 하이드로젤을 이용하여 인공 조직을 제작하고, 손상이 거의 없는 상태로 추출하여 배양 및 이식할 수 있다.
- [0028] 또한, 동일한 형태로 세포가 정렬된 다량의 조직을 단시간에 반복적으로 제작하는 것이 가능하다.
- [0029] 그리고, 음향파를 이용함으로써 조직의 크기와 상관없이 조직 제작에 소요되는 시간을 유지할 수 있다.
- [0030] 또한, 기관 위 전극의 형상을 다양하게 형성하여 음향파 인가 방식을 조절함으로써 다양한 형태로 세포 정렬이 가능하다.
- [0031] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1의 (a) 및 (b)는 각각 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 장치를 나타내는 사시도 및 단면도이다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 음향파 기관 상 다양한 전극 패턴의 종류를 나타낸다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 용기의 음향 감쇠 계수에 따른 음향 포텐셜을 나타낸다. 도 4의 (a) 및 (b)는 각각 본 발명의 일 실시예에 따른 덮개의 반사 계수에 따른 음향 포텐셜 및 인공 조직 내 세포 배열을 나타낸다. 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 과정을 나타내는 흐름도이다. 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 과정에서의 장치 작동을 나타내는 개요도이다. 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 이후 구조물 분해 및 인공 조직 추출 과정을 나타내는 개요도이다. 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 및 인공 조직 내 세포 배열을 나타낸다. 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 쥐에 이식된 인공 조직에 의해 생성된 혈관을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 따라서 여기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0034] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 부재를 사이에 두고 "간접적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다. 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 구비할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0035] 이하 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0036] 도 1의 (a) 및 (b)는 각각 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 장치를 나타내는 사시도 및 단면도이고, 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 음향파 기관 상 다양한 전극 패턴의 종류를 나타낸다.
- [0037] 도 1의 (a) 및 (b)를 참조하면, 인공 조직 제작 장치(100)는 기관(110), 상기 기관(110) 상에 형성된 하이드로젤 수용 구조물(120), 및 상기 하이드로젤 수용 구조물(120)을 사이에 두고 대칭적으로 상기 기관(110)에 형성된 적어도 한 쌍의 IDT 전극(130)을 포함한다.

- [0038] 기판(110)은 주로 리튬 니오베이트(LiNbO₃), 석영(Quartz) 또는 리튬 탄탈라이트(LiTaO₃) 등으로 만들어질 수 있는데, 표면탄성파(surface acoustic wave, SAW)를 발생시킬 수 있는 재료라면 그 재료는 특별히 한정되지 아니한다.
- [0039] 기판(110) 상에는 하이드로젤(200)을 수용할 수 있는 하이드로젤 수용 구조물(120)이 형성된다. 도 1의 (a) 및 (b)를 참조하여 하이드로젤 수용 구조물(120)의 구조를 살펴보면, 하이드로젤 수용 구조물(120)은 바닥을 구성하는 바닥판(121), 하이드로젤을 수용하는 용기(122), 및 하이드로젤과 용기를 덮어주는 덮개(123)를 포함한다. 상기 하이드로젤 수용 구조물(120)은 기판(110) 상에 탈부착이 가능하며, 바닥판(121), 용기(122), 및 덮개(123)로 분해가 가능하다. 따라서, 추후 살펴볼 바와 같이 제작이 완성된 인공 조직을 구조물로부터 손쉽게 추출할 수 있다.
- [0040] 여기서, 상기 바닥판(121)으로는 바람직하게는 커버글래스(coverglass)가 사용될 수 있으나, 액체나 하이드로젤 같은 물질과 외부를 차단할 수 있는 구조물 역할을 할 수 있는 재료라면 무엇이든 사용 가능하다.
- [0041] 그리고, 상기 용기(122)는 바람직하게는 폴리다이메틸실록세인(polydimethylsiloxane, 이하 PDMS)으로 만들어질 수 있으나, 바닥판(121)에 반 데르 발스(Van der Waals) 힘으로 부착이 가능하고, 액체나 하이드로젤과 같은 물질을 수용할 수 있는 공간을 만드는 벽구조물 역할을 할 수 있는 재료라면 무엇이든 사용 가능하다. 이를 통해 인공 조직 제작을 위해 하이드로젤 용액을 주입하더라도, 용액의 누출(leakage)이 최소화될 수 있으며, 인공 조직 제작 이후에는 쉽게 분해가 가능하다. 또한, 용기(122)의 형태에 따라서 하이드로젤의 형태가 결정되고, 용기(122)와 덮개(123)가 하이드로젤을 가둬두기 때문에, 증발은 최소화된다.
- [0042] 계속 도 1의 (a) 및 (b)를 참조하면, 인공 조직 제작 장치(100)는 음향 커플링(acoustic coupling) 매질(140)을 더 포함할 수 있다. 하이드로젤 수용 구조물(120)을 단순히 기판(110) 위에 올리게 되면, 기판(110)과 완전히 닿지 않기 때문에 표면탄성파가 하이드로젤 수용 구조물(120)로 바람직하게 전달될 수 없다. 따라서, 이를 방지하기 위해서는 기판(110)과 하이드로젤 수용 구조물(120) 사이에 음향과 전달을 매개해줄 수 있는 매질을 배치해서 구조물과 기판의 음향 커플링(acoustic coupling)을 유발해야 한다.
- [0043] 상기 음향 커플링 매질(140)로는 바람직하게는 물(증류수)과 같은 유체 혹은 PDMS와 같은 변형이 가능한 고체 등이 사용될 수 있으나, 기판(110)을 통하여 전달되는 표면탄성파의 파동에너지를 전달할 수 있는 재료라면 무엇이든 사용 가능하다. 이 때, 음향 커플링 매질(140)의 두께에 따라서 구조물에 가해지는 음향파의 세기, 패턴 등이 바뀔 수 있다. 따라서, 실험, 시뮬레이션 등을 통해 매질의 두께는 최적화되어야 한다.
- [0044] 인공 조직 제작 장치(100)는 음향 커플링 매질(140)의 두께를 매번 동일하게 유발하기 위해 마이크로구조물(141)을 더 포함할 수 있다. 상기 마이크로구조물(141)은 기판(110)과 바닥판(121)의 사이에 개재되어 바닥판(121)을 지지하는 기둥 역할을 하게 되는데, 마이크로구조물(141)에 의하여 형성되는 내부 공간에는 바람직하게는 음향 커플링 매질(140)이 채워질 수 있다.
- [0045] 보다 구체적으로, 기판(110)과 하이드로젤 수용 구조물(120) 사이에 변형이 작은 고체 재질의 마이크로구조물(141)을 배치하고, 하이드로젤 수용 구조물(120)을 마이크로구조물(141) 위에 올린 다음, 음향 커플링 매질(140)을 하이드로젤 수용 구조물(120)과 기판(110) 사이에 주입할 수 있다. 이 때, 음향 커플링 매질(140)의 두께는 마이크로구조물(141)의 두께로 조절이 가능하다. 또한, 하이드로젤 수용 구조물(120)과 기판(110)의 사이에는 음향 커플링 매질(140)이 개재되어 있으므로, 인공 조직 제작 공정 이후 하이드로젤 수용 구조물(120)을 기판(110)으로부터 쉽게 분리할 수 있게 된다.
- [0046] 한편, 도 1 및 도 2를 참조하면, 하이드로젤 수용 구조물(120)을 사이에 두고, 상기 하이드로젤 수용 구조물(120)의 양측에는 정상파 발생 수단이 형성될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 정상파 발생 수단으로서 적어도 한 쌍의 IDT 전극(130)을 채용하였으나, 정상파를 발생시켜 압력장을 형성할 수 있는 자극 수단, 예를 들면 압전 소자를 이용한 초음파 변환기(Ultrasound)를 채용할 수도 있다. 또한, 정상파 발생 수단은 기판(110)을 포함한다.
- [0047] IDT 전극(130)은 압전 물질을 기판(110)에 부착하여 형성되는데, IDT 전극(130)에 교류 전원이 가해지면 IDT 전극(130)은 기판(110)에 표면탄성파를 발생시키게 된다. 하이드로젤 수용 구조물(120)을 사이에 두고 양측에 각각 배치된 적어도 한 쌍의 IDT 전극(130)은 동일한 주파수의 표면탄성파를 발생시키게 되는데, 이렇게 동일한 주파수의 표면탄성파는 서로 중첩되어 정상파(Standing Wave)를 형성하게 된다.
- [0048] 정상파는 임의의 방향으로 진행되는 파동인 진행파(Progressive Wave)와 대비되는 개념으로 진동의 마디(node)

가 일정 위치에 고정되는 파동을 의미하는데, 진폭과 진동이 같은 파동이 서로 반대 방향으로 이동할 때 파동의 합성에 의하여 발생한다.

[0049] 정상파를 세포(210)가 포함된 하이드로젤(200)에 인가하면, 세포(210)들은 정상파의 노드(node) 방향으로 힘을 받게 된다. 이 때, 인접한 세포(210)들 사이에는 입자간력(interparticle force)가 발생한다. 일반적인 경우, 용액 내 인접한 세포(210)들 사이에 발생하는 입자간력은 인력(attracting force)로 발생하기 때문에, 세포(210)들은 노드에서 뭉치게 된다. 이 때문에, 세포(210)들이 서로 닿은 상태로 특정 배열로 패터닝된 인공 조직을 제작하는 것이 가능하다. 이러한 세포(210)가 서로 닿게 되면, 세포(210)의 분화를 촉진시키거나 조직의 활성을 증진시키는 것으로 알려진 세포(210)간 정선(cell-cell junction)을 형성할 수 있다.

[0050] 또한, 상기 정상파는 하이드로젤(200)까지 전달되는데, 하이드로젤(200) 내부에서는 수평 방향의 정상파와 함께 높이 방향으로의 정상파가 형성되고, 이 과정을 통해 하이드로젤(200)에 정상압력장이 발생한다. 하이드로젤 내에 정상파가 형성될 경우, 세포(210)들은 정상파의 마디 부근에 정렬되는 특성을 가지게 되므로, 하이드로젤(200) 내의 입자들은 수평 방향뿐만 아니라, 높이(수직) 방향으로도 일정 간격으로 정렬되게 되므로 세포(210)의 3차원 정렬이 구현된다. 이 때, 상기 정상압력장을 유발하기 위해서 정상표면탄성파(standing surface acoustic wave, SSAW) 이외에도 미세-가공된 음향파 발생 장치 배열(micro-fabricated ultrasound transducer array), 음향홀로그램(acoustic hologram) 방식 등이 사용될 수 있다.

[0051] 정상파가 형성되는 경우 정상파의 마디는 표면탄성파의 반파장 길이 간격으로 형성되게 된다. 그리고 세포는 정상파의 마디 부근으로 모이게 되어 있으므로, 세포가 정렬되는 수평방향 간격($d_{수평}$)은 표면탄성파의 반파장으로 결정된다.

[0052] 그리고 위 정상파가 하이드로젤(200) 또는 유체에 도달하게 되면 수직 방향의 정상파가 발생하게 되는데, 위 수직 방향 정상파에 의하여 입자는 수직 방향으로도 일정 간격을 두고 정렬되게 된다. 입자가 정렬되는 수직 방향 간격($d_{수직}$)은 수직 방향 정상파의 반파장 길이와 같게 되는데, 이는 하이드로젤(200) 내부에서 파동의 전파 속도(V_{liquid} ; 음속), 기관(110)에서의 표면탄성파 전파 속도(V_{SAW}), 그리고 표면탄성파의 파장(λ_{SAW})에 의하여 결정된다.

[0053] 도 2를 참조하면, IDT 전극(130)은 기관(110) 상에 다양한 패턴으로 형성될 수 있다. 보다 구체적으로, 기관(110) 상에 IDT 전극(130)의 형상을 필요에 따라 다양하게 배치함으로써 다양한 패턴으로 표면탄성파를 인가할 수 있고, 이를 통해 다양한 패턴의 압력장을 형성할 수 있다. 즉, IDT 전극(130)은 N방향성을 갖도록 배치될 수 있다. 이 때, 각 방향성에 따른 세포 패턴 예시를 참조하면, 세포는 파란색으로 표시된 지역에 배열될 수 있다.

[0054] 즉, 음향파 발생 장치에서 원하는 패턴의 음향장을 형성하기 위해 표면탄성파 기관을 사용하는 경우, 다양한 방향성의 전극 패턴을 형성시키고, 각 패턴에서의 음향파 파장, 세기, 펄스 기간 등을 조절하면 원하는 패턴의 음향장을 형성할 수 있다. 따라서, 다양한 형태로의 세포 정렬이 가능하다.

[0055] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 용기의 음향 감쇠 계수에 따른 음향 포텐셜을 나타낸다.

[0056] 도 3을 참조하면, 하이드로젤(200) 내 세포(210)를 패터닝하는 경우, 상기 하이드로젤(200)을 포함하는 용기(122)의 음향 특성이 하이드로젤(200) 내 세포(210) 패터닝 형성에 영향을 미친다.

[0057] 보다 구체적으로, 용기(122)는 하이드로젤(200), 혹은 바닥판(121)과 물리적인 접촉이 있기 때문에 하이드로젤(200), 혹은 바닥판(121)과 음향파가 교환될 수 있다. 따라서, 용기(122) 내에서의 음향파 감쇠가 충분하지 않다면 하이드로젤(200) 내부에 원치 않는 음향파를 인가하게 되어 내부 압력장의 형상이 왜곡되어 원치 않는 패턴으로 세포가 배열될 수 있다. 이를 방지하기 위해서는 음향파의 감쇠가 충분한 물질을 이용하여 용기(122)를 제작해야만 한다. 상기 용기(122)로는 바람직하게는 고무 재질, 예를 들어 PDMS가 사용될 수 있으나, 음향파의 감쇠가 충분히 이루어질 수 있는 재료라면 무엇이든 사용 가능하다.

[0058] 계속 도 3을 참조하면, 하이드로젤(200) 내 세포 패터닝을 위한 상기 용기(122)의 감쇠 계수(Attenuation coefficient)는 바람직하게는 1400 dB/m 이상일 수 있다. 감쇠 계수가 0 초과 1400 dB/m 미만인 경우에는 X 방향과 Z 방향으로의 세포 패터닝이 발생하지 않지만, 감쇠 계수가 1400 dB/m 이상인 경우에는 X 방향과 Z 방향으로의 세포 패터닝이 발생하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 세포 패터닝이 발생하는 감쇠 계수는 용기의 두께 등에 따라서 변동될 수 있다.

[0059] 도 4의 (a) 및 (b)는 각각 본 발명의 일 실시예에 따른 덮개의 반사 계수에 따른 음향 포텐셜 및 인공 조직 내

세포 배열을 나타낸다.

[0060] 도 4를 참조하면, 하이드로젤(200) 내 압력장을 형성하는 경우, 하이드로젤(200)과 용기(122)를 덮어주는 덮개(123)의 반사 특성이 압력장 형태에 영향을 미친다. 보다 구체적으로, 하이드로젤(200) 아래 음향파 발생 장치에서 원하는 패턴의 음향장을 형성시킨 후 하이드로젤(200)로 전파시키면 수직에 가깝게 전파된다. 이 때, 하이드로젤(200)을 덮어주는 덮개(123)의 재질에 따라 다른 압력장 패턴을 유발하는 것이 가능해진다.

[0061] 하이드로젤(200)의 음향 임피던스(acoustic impedance)를 Z_1 , 덮개(123)의 음향 임피던스를 Z_2 , 덮개(123)의 반사 계수(Reflection coefficient)를 R이라 하면, 덮개(123)의 반사 계수 R은 다음의 식을 만족하게 된다.

[0062]
$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$$

[0063] 위의 식을 참조하면, 덮개(123)의 반사 계수 R이 0 초과 0.15 미만인 경우, 즉, 음향파 발생 장치에서 형성된 수평 방향 패턴을 수직 방향으로 연속적으로 발생시키기 위해서는 하이드로젤(200)과 음향 임피던스가 유사한 덮개(123)를 이용하여 하이드로젤(200) 상층을 덮어준다.

[0064] 덮개(123)의 반사 계수 R이 0.15 이상인 경우, 즉, 음향파 발생 장치에서 형성된 수평 방향 패턴을 수직 방향으로 패턴닝하기 위해서는 하이드로젤(200)과 음향 임피던스가 다른 덮개(123)를 이용하여 하이드로젤(200) 상층을 덮어준다. 수직 방향으로 패턴닝을 하는 경우, 입자가 정렬되는 수직 방향 간격($d_{수직}$)은 앞서 살펴본 바와 같이 수직 방향 정상파의 반파장 길이와 같게 되는데, 이는 하이드로젤(200) 내부에서 파동의 전파 속도(V_{liquid} ; 음속), 기관(110)에서의 표면탄성과 전파 속도(V_{SAW}), 그리고 표면탄성과의 파장(λ_{SAW})에 의하여 결정된다.

[0065] 이처럼, 필요에 따라 덮개(123)의 반사 계수 조절을 통해 인공 조직의 수직 방향 패턴닝 여부 및 패턴닝 간격을 제어함으로써 이식되는 부위에 적합한 인공 조직을 보다 효율적으로 제작할 수 있다.

[0066] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 과정을 나타내는 흐름도이고, 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 과정에서의 장치 작동을 나타내는 개요도이며, 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 제작 이후 구조물 분해 및 인공 조직 추출 과정을 나타내는 개요도이다.

[0067] 도 5 내지 도 7을 참조하면, 먼저 바닥판, 용기, 및 덮개를 포함하는 하이드로젤 수용 구조물, 음향파 장치, 세포가 포함된 하이드로젤 용액, 및 음향 커플링 매질을 준비한다(S100). 이 때, 상기 하이드로젤 용액은 용액 기반의 하이드로젤이면 모두 사용이 가능하다. 유체 속에서 젤화 반응이 진행되는 도중에 정상압력장을 인가하여 세포를 정렬하는 것이기 때문에, 젤화의 메커니즘과 무관하게 적용이 가능하다. 따라서, 기존에 상용화된 하이드로젤을 이용하는 것이 가능하며, 또한 개발 중인 다양한 하이드로젤을 사용하는 것이 모두 가능하다. 이 때문에, 각 조직에 적합한 최적의 하이드로젤을 이용하여 우수한 성능의 인공 조직을 제작할 수 있다. 또한, 이 때, 하이드로젤 내 세포의 위치 배열 조건에 따라 용기의 감쇠 계수, 덮개의 반사 계수, IDT 전극의 방향성 등을 미리 설정하여 이에 따른 재료를 준비한다.

[0068] 그 다음, 상기 음향파 장치의 상층 및 상기 하이드로젤 수용 구조물의 하층에 위치한 공간에 상기 음향 커플링 매질을 주입하고, 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 상기 하이드로젤 수용 구조물에 주입하면서, 상기 음향파 장치, 상기 하이드로젤 수용 구조물, 상기 음향 커플링 매질 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 결합한다(S200). 이 때, 마이크로구조물을 기관 위에 형성시킨 후, 구조물을 마이크로구조물 위에 배치하고, 구조물과 기관 사이를 음향 커플링 매질로 채운다. 그리고, 구조물의 바닥판과 용기를 결합한 후, 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 용기에 주입하고 덮개로 덮는다. 또한, 기관 위에는 IDT 전극이 배치된다.

[0069] 그 다음, 음향파 인가 조건 설정 후 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액에 음향파 인가 및 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액을 젤화시킨다(S300). 이 때, 음향파 인가 와 하이드로젤 젤화는 동시에 이루어지기 때문에 음향파 인가 파라미터(예: 전압) 조절을 통해 음향파에 의한 세포 정렬에 소요되는 시간을 젤화에 소요되는 시간보다 작아지도록 유발하는 것이 가능하다. 이에 따라, 인공 조직 제작을 위해 젤화에 소요되는 시간 및 구조물의 탈부착 시간만 필요하게 된다. 따라서, 인공 조직 제작 방식을 반복하게 되면 다량의 인공 조직을 단시간에 제작하는 것이 가능해진다.

[0070] 그 다음, 상기 세포가 포함된 하이드로젤 용액의 젤화 완료 후 상기 음향파 장치로부터 하이드로젤 수용 구조물을 탈착시키고(S400), 상기 하이드로젤 수용 구조물의 바닥판, 덮개 및 용기를 분리한다(S500). 이 때, 탈착시킨 하이드로젤 수용 구조물로부터 바닥판, 덮개 및 용기를 제거하는 순서는 변경될 수 있다.

- [0071] 마지막으로, 위와 같은 과정을 거쳐 제작된 인공 조직을 추출한다(S600).
- [0072] 기존의 음향과 기반 인공 조직 제작 기술의 경우, 단단한 재료로 만들어진 챔버 내에서 세포를 정렬하고, 하이드로젤을 경화시켜서 조직을 제작하기 때문에, 낮은 강성(<100 kPa)의 조직을 추출하는 과정에서 손상이 발생할 수 있었다. 본 발명에서는 탈부착 및 분해가 가능한 이용함으로써 인공 조직 제작이 완료된 이후에 구조물을 기관으로부터 쉽게 탈착할 수 있으며 이후 구조물을 분해함으로써 세포가 포함된 하이드로젤을 손상 없이 추출하는 것이 가능하다.
- [0073] 또한, 본 발명에서는 인공 조직 제작 시간이 조직의 크기와는 거의 무관하게 진행될 수 있다. 기존의 바이오프린팅을 위한 조직 제작에 소요되는 시간은 조직 크기에 따라 증가하였다. 그러나, 음향파는 액체 내에서 고속으로 전파되기 때문에, 용액의 크기가 커지더라도 정상압력장 형성에 필요한 시간은 매우 짧다. 이 때문에, 정상압력장에 의한 세포 정렬에 소요되는 시간은 용액의 부피와는 거의 무관하게 된다. 따라서, 인공 조직 제작에 소요되는 시간 또한 인공 조직의 크기와는 거의 무관하게 진행된다.
- [0074] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 조직 및 인공 조직 내 세포 배열을 나타내고, 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 쥐에 이식된 인공 조직에 의해 생성된 혈관을 나타낸다.
- [0075] 도 8 및 도 9를 참조하면, 본 발명의 인공 조직 제작 장치와 인공 조직 제작 방법에 의해 생성된 인공 조직 내 세포들이 수평 및 수직 방향으로 패턴닝되어 정렬되어 있는 것을 확인할 수 있으며, 이와 같이 제어된 인공 조직을 실험 쥐에 이식하였다.
- [0076] 도 9를 참조하면, 조직 내 세포가 무작위(random)로 형성된 인공 조직이 이식된 실험 쥐의 경우 실험 쥐가 원래 가지고 있던 조직과 이식된 인공 조직 사이에 혈관 재생이 제대로 이루어지지 않았다. 반면에, 조직 내 세포가 정렬(aligned)을 이루며 형성된 인공 조직이 이식된 실험 쥐의 경우 실험 쥐가 원래 가지고 있던 조직과 이식된 인공 조직 사이에 혈관 재생이 원활하게 이루어져 있는 것이 확인되었다.
- [0077] 즉, 본 발명의 인공 조직 제작 장치 및 방법을 통해 제작된 인공 조직을 이용하면, 생체 내에서 정렬된 형태로 존재하는 근육, 혈관, 신경 등 다양한 조직의 구조를 모사한 생체 조직을 만들어서 이를 치료에 적용하는 것이 가능하다.
- [0078] 또한, 세포와 함께 폴리머, 이온지질층 등으로 제작된 미세입자 형태의 약물전달시스템을 정렬하는 경우, 인공 조직의 성숙을 더 빠르게 하여 치료 효과를 증진, 가속하는 것이 가능하다.
- [0079] 뿐만 아니라, 세포 대신 미세입자 형태로 제작된 약물전달시스템을 정렬하는 경우, 이방성의 약물 방출 프로파일을 보이는 약물 전달용 연성 재료 구조체를 개발하는 것이 가능하다.
- [0080] 게다가, 음향파를 이용하여 유체 내 입자를 조작하는 방식은 중력의 유무에 관계없이 적용이 가능하기 때문에, 무중력 혹은 미소중력 내에서의 조직 제작용 바이오프린터로의 개발이 가능하다.
- [0081] 추가적으로, 본 발명에서 제시한 인공 조직 제작 기술을 이용하여 근육 조직체를 만드는 경우, 골격근/심근을 모사한 고기능성, 고효율, 고에너지밀도의 소프트 액추에이터 제작이 가능하다.
- [0082] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

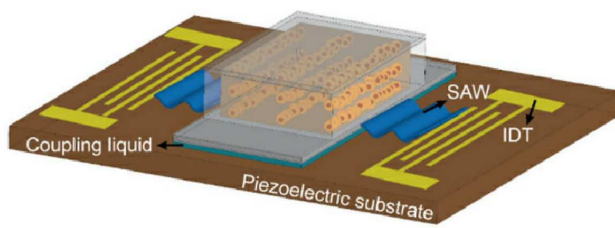
부호의 설명

- [0084] 100 인공 조직 제작 장치
110 기관
120 하이드로젤 수용 구조물
121 바닥판

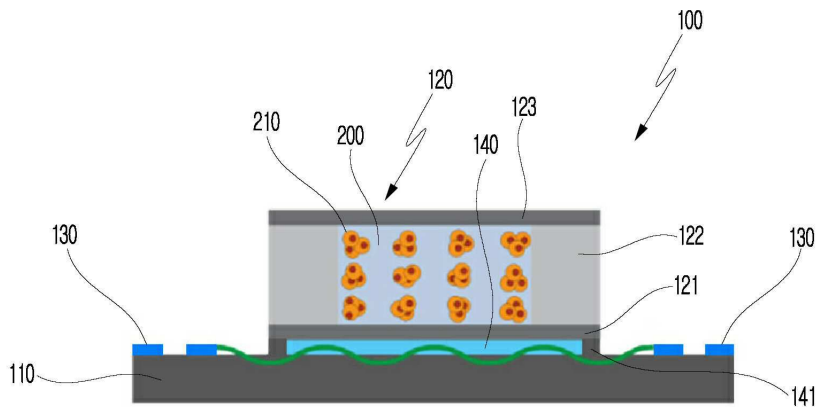
- 122 용기
- 123 덮개
- 130 IDT 전극
- 140 음향 커플링 매질
- 141 마이크로구조물
- 200 하이드로젤
- 210 세포

도면

도면1

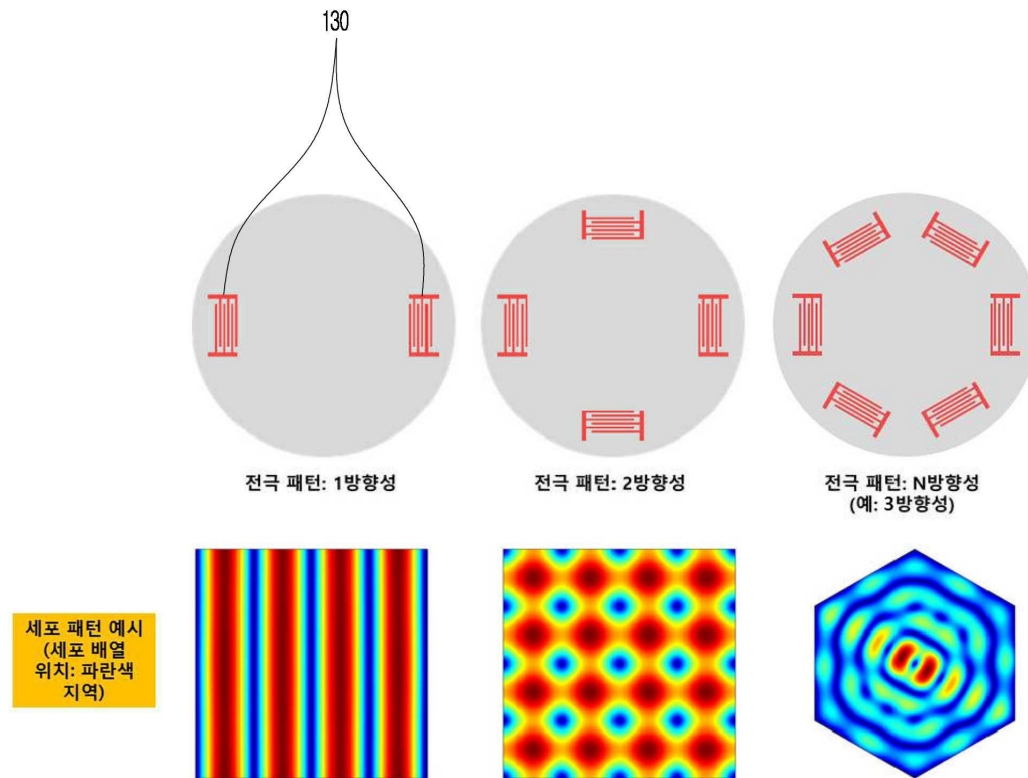


(a)

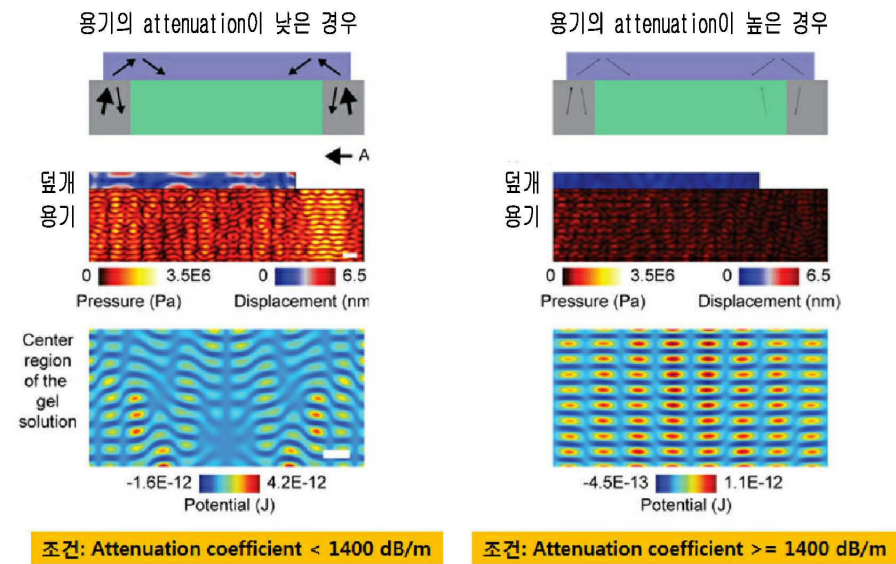


(b)

도면2

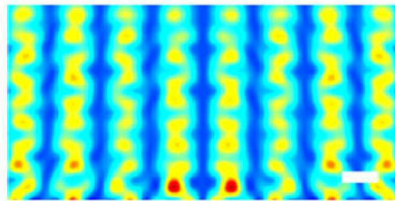


도면3



도면4

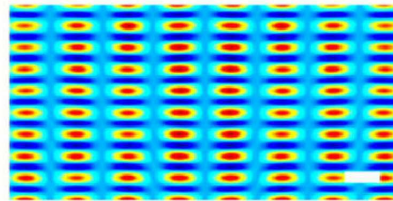
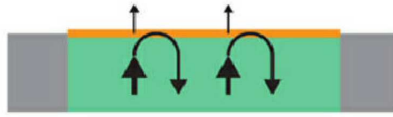
뒷개의 reflection coefficient가 낮은 경우



-5.0E-15 2.1E-14
Potential (J)

조건: $R < 0.15$

뒷개의 reflection coefficient가 높은 경우

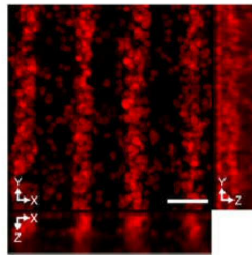


-1.5E-13 4.0E-13
Potential (J)

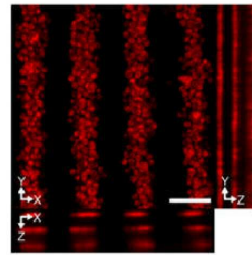
조건: $R \geq 0.15$

(a)

Low reflection coefficient

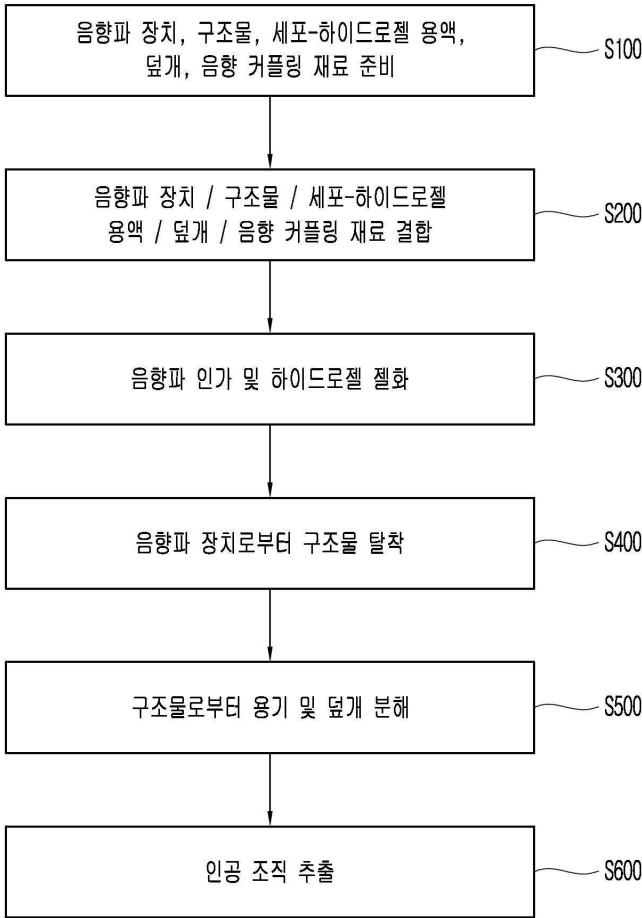


High reflection coefficient

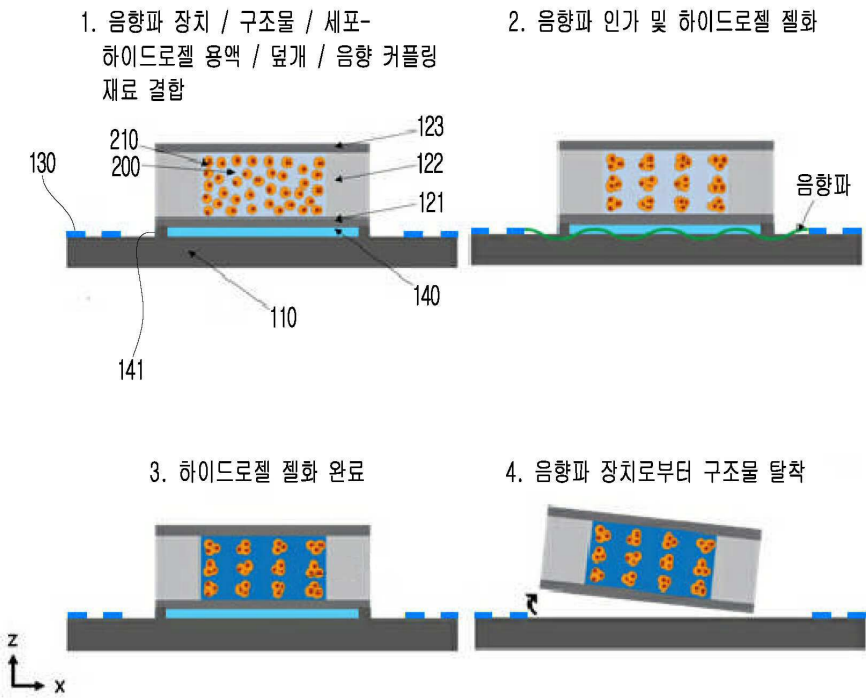


(b)

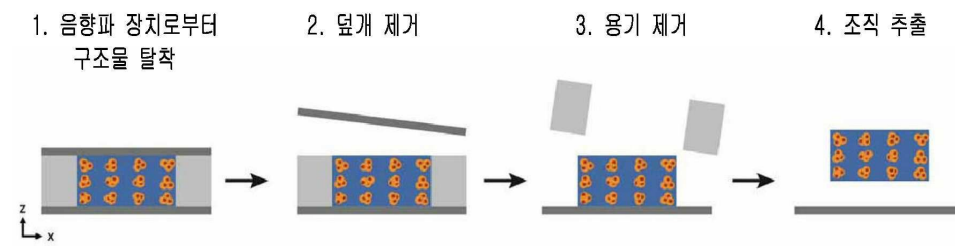
도면5



도면6



도면7

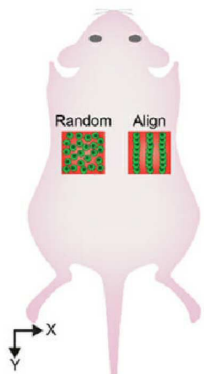


도면8



도면9

인공 조직이 이식된
쥐 개요도



이식된 조직에 의해 생성된 혈관

