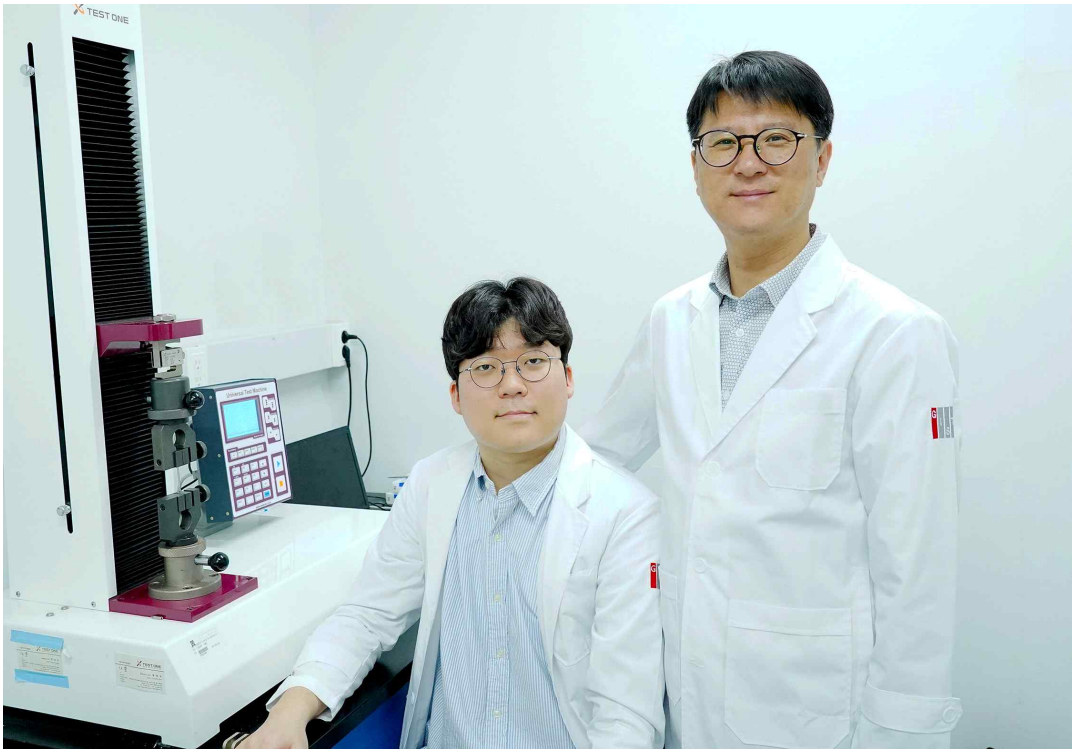
“말초신경손상 치료에 효과적인 생체재료 나왔다”

GIST, 멸균·무독성에 기계적 특성 향상되고 제작도 쉬운 수화젤 신경도관 개발

- 감마선 활용해 멸균과 동시에 제작 가능한 수화젤 기반의 의료용 신경도관 개발 … 신경도관 및 생체삽입재료 제작을 위한 새로운 플랫폼으로의 활용 기대
- 신소재공학부 이재영 교수팀, 생체재료 분야 저명 학술지 ‘어드밴스트 헬스케어 머티리얼즈(Advanced Healthcare Materials)’에 게재



▲ (왼쪽부터) 신소재공학부 김정현 석박통합과정생(제1저자), 이재영 교수

국내 연구진이 한 번 손상되면 자발적으로는 재생될 가능성이 매우 낮은 말초신경 치료를 위해 제작 방법이 **간단하며 무엇보다 독성이 없는 멸균 의료용 신경도관*** **제조법을 개발**해 주목받고 있다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 신소재공학부 이재영 교수 연구팀이 방사선의 일종인 **감마선을 이용해 멸균과 동시에 제작 가능한 무화학(chemical-free) 의료용 신경도관을 개발**했다고 밝혔다.

* **신경도관**: 손상된 양 신경을 연결하여 신경재생을 촉진하는 의료용 삽입기구이다. 신경도관은 신경이 올바르게 연결될 수 있도록 가이드하며, 근섬유아세포의 침투를 억제하고 외부 충격으로부터 재생 중인 신경을 보호한다.

자가이식 방법이 말초신경 치료의 최선의 방법이지만 **자체신경의 제한된 공급, 손상된 신경과의 크기 불일치, 기증자 부위 이환율* 등의 문제**가 있다.

* **기증자 부위 이환율**: 장기나 조직 기증을 받은 사람의 몸이 외부로부터 받은 기증된 장기나 조직을 거부하는 반응을 의미한다. 이환율이 높을수록 이식 후 합병증이 발생할 가능성이 높아질 수 있다.

천연고분자 및 합성고분자로 만들어진 기존의 수화젤 기반 인공 신경도관은 생체적합성을 포함한 우수한 장점이 있으나, **기계적 강도가 낮고 부서지기 쉬우며, 봉합사를 이용한 체내 삽입 시술이 어렵다는** 단점이 있어 **현장에서 임상적 치료 효율이 낮다**.

또한 수화젤 기반 인공 신경도관 제작 시 화학 가교제를 사용하거나 메타크릴레이트를 비롯한 다양한 작용기*를 도입하기 위한 화학 변형체가 필요한데 이 과정에서 **독성을 가진 부산물이 발생하며, 추가적인 멸균 과정이 필요하고 제작 단계도 복잡**하다.

* **작용기**: 고분자내 화학 물질의 분자 구조 중에서 특정한 부분이 다른 분자와 결합하거나 화학 반응에 참여하여 새로운 화합물을 형성할 수 있는 활성 부분을 말한다.

무엇보다 **신경도관 제작에 있어서 멸균은 매우 중요**하다. 현재 FDA에서 허가받은 신경도관 제품은 에틸렌 옥사이드* 기체 및 감마선* 조사를 통해 멸균을 하고 있다. 하지만 이러한 멸균 방식은 **재료 고유 특성을 변형시킬 가능성**이 있으며, 에틸렌 옥사이드 기체는 **발암물질이라는 보고가 있어 잔류 기체의 확인도 필요**하다.

* **에틸렌 옥사이드**: 의료용 기기 멸균에 사용되는 강력한 화학 물질 중 하나로 인체에 유독성이 있다고 보고된 물질이다.

* **감마선:** 현재 수술용 장비를 포함한 다양한 인체 삽입물의 멸균에 활용되고 있다. 감마선을 이용한 가교는 독성을 띄는 교반제를 사용하지 않고 반응 후 불순물이 생기지 않아 그린화학으로 최근 주목받고 있다.

따라서 **생체적합성이 확보된 천연고분자를 이용하고 부산물 및 독성물질을 사용하지 않는 제조법**을 개발하여 **기계적 강도 및 질김성이 있는 수화젤 신경도관을 멸균과 동시에 제작하는 기술**이 필요하다.

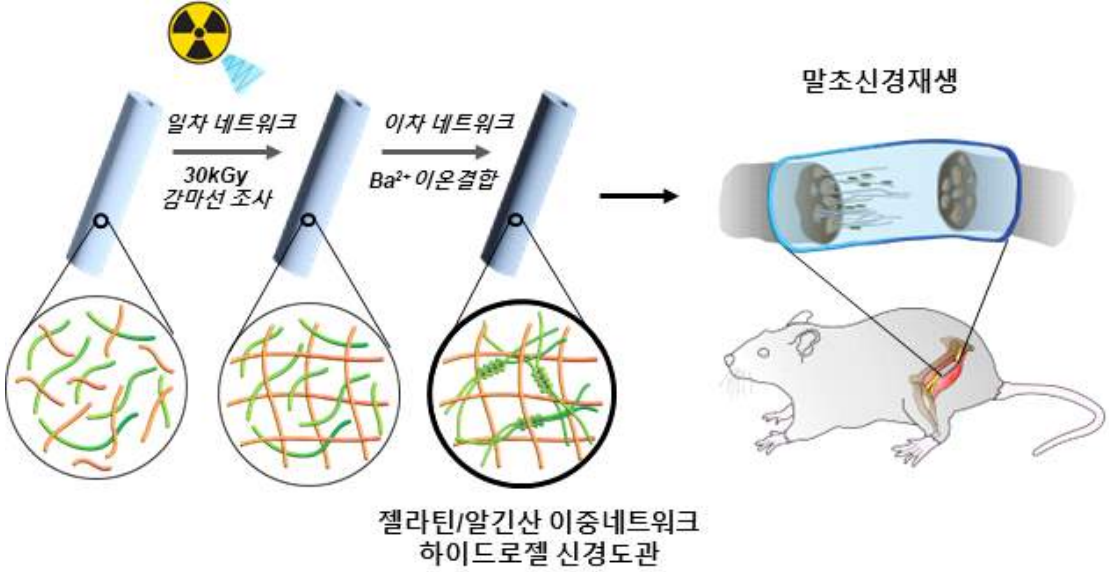
연구팀은 **30kGy(킬로그레이) 고에너지 감마선을 조사하여 젤라틴 고분자를 가교한 후, 추가적인 알긴산의 이온 가교를 통해 '이중네트워크* 수화젤 신경도관'을 제작**하였다. 이 같은 방식은 **제조가 간단하고 멸균이 가능하며, 기계적 특성** 또한 향상되었다.

* **가교(cross-link)**: 화학 및 생물학에서 하나의 중합체 사슬을 다른 중합체 사슬에 연결하는 결합 또는 결합의 짧은 서열이다. 이러한 연결은 공유 결합이나 이온 결합의 형태를 취할 수 있으며 중합체는 합성 중합체이거나 천연 중합체(예: 단백질)일 수 있다.

* **이중네트워크:** 두 종류의 폴리머가 각기 다른 두 개의 네트워크를 형성하고 서로 결합되어 내부를 구성하는 구조이다. 이중네트워크 구조는 높은 기계적 특성, 신축성, 유연성을 야기하여 다양한 조직공학 지지체에 활용된다.

연구팀이 제작한 '이중네트워크 수화젤 신경도관'은 71.4kPa(킬로파스칼)에 달하는 극한의 인장 강도, 77kPa(킬로파스칼)의 높은 영률*을 비롯해 단일네트워크 신경도관 대비 우수한 봉합성, 구부러짐 저항성 및 기계적 특성을 보였다.

* **영률(Young's modulus):** 물체의 늘어나는 정도와 변형되는 정도를 나타내는 탄성률

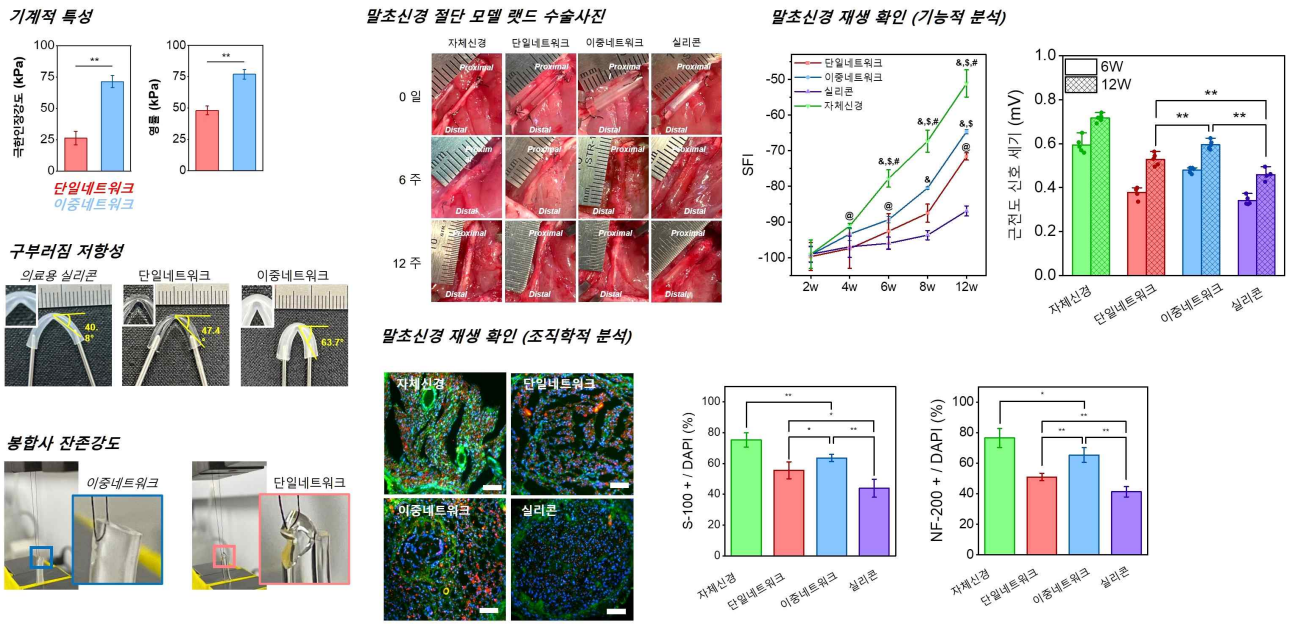


▲ **감마선 조사 이중네트워크 하이드로젤(=수화젤) 신경도관 모식도:** 고에너지 감마선 조사 및 알긴산의 이온결합으로 제작된 이중네트워크 하이드로젤 신경도관은 교반제와 같은 독성물질을 사용하지 않고 제작방법이 간단하며 제작과 동시에 멸균이 가능함.

나아가 연구팀은 '감마선 조사 수화젤 신경도관'을 **말초신경 절단 마우스 모델**에 삽입하여 **신경재생 효과를 소동물 단위에서 검증**하였다.

감마선 조사 이중네트워크 수화젤 신경도관은 **체내에서 6주 이상 구조적 안정성을 유지하고 남아있는 것을 확인**할 수 있었다. **수술 6주, 12주** 후 **근전도를 통한 전기생리학적 분석, 근육의 퇴화 및 재생 평가, 말초신경의 조직학적 분석**을 통해 **대조군인 의료용 실리콘 신경도관과 비교하여 크게 증가한 신경재생 효과를 확인**하였다.

결과적으로 멸균과 동시에 제작 가능한 이중네트워크 수화젤 신경도관이 **말초신경 재생에 적용**될 수 있으며 **종래의 의료용 실리콘 신경도관보다 효과가 뛰어남**을 확인하였다.



▲ **향상된 기계적 특성, 구부러짐 저항성, 봉합사 잔존강도 및 말초신경 절단 동물모델을 활용한 신경재생 확인(기능적, 조직학적 분석):** 감마선으로 제작한 이중네트워크 수화젤 신경도관의 향상된 기계적 특성, 구부러짐 저항성, 봉합사 잔존강도 및 말초신경 재생 신경도관으로의 활용 가능성.

이재영 교수는 "이번 연구 성과는 독성을 띤 교반제 사용이나 부산물이 없는 케미컬 프리(Chemical free) 방식으로 **제조 방법이 간단하고 무엇보다 멸균된 수화젤 신경도관 제작이 가능**하다는 것을 확인했다"며 "향후 신경도관뿐 아니라 **보형물과 같은 생체 삽입재료 제작을 위한 새로운 플랫폼으로의 활용이 기대**된다"고 말했다.

신소재공학부 이재영 교수팀이 수행한 이번 연구는 한국연구재단 중견연구자지원사업의 지원을 받아 수행되었으며, 생체재료 분야 국제 학술지인 '어드밴스트 헬스케어 머티리얼즈(Advanced Healthcare Materials)'에 2024년 4월 2일 온라인 게재됐다.

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Advanced Healthecare Materials (IF: 10)
- 논문명 : A gelatin/Alginate Double Network Hydrogel Nerve Guidance Conduit Fabricated by a Chemical-Free Gamma Radiation for Peripheral Nerve Regeneration
- 저자 정보 : 김정현 (GIST 석박통합과정, 제1저자), 박중건 (GIST 박사), 최고은 (KIST 박사), 정성린 책임연구원 (한국원자력연구원) 김형석 교수 (전남대학교병원), 이재영 교수 (GIST, 교신저자)