

## 세포 성장 제어를 위한 패터화 고분자 표면설계

정동준<sup>†</sup> · T. Matsuda<sup>\*</sup>

성균관대학교 공과대학 고분자공학과, \*일본 국립순환기병 센터 연구소 생체공학부  
(1998년 8월 13일 접수)

### Microfabricated Surface Designs for Controlled Cell Culture

Dong June Chung<sup>†</sup> and Takehisa Matsuda<sup>\*</sup>

Department of Polymer Science and Engineering, SungKyunKwan University, Suwon 440-746, Korea

<sup>\*</sup>Department of Bioengineering, National Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka 565, Japan

<sup>†</sup>e-mail : djchung@yurim.skku.ac.kr

(Received August 13, 1998)

**요약:** 본 연구에서는 다단계에 걸쳐 화학적으로 처리된 유리표면을 물리적 가공(excimer laser ablation)법으로 micrometer scale로 미세가공된 표면을 형성하여 세포의 성장을 위상학적으로 제어하려는 시도를 행하였다. 먼저 cover glass를 aminopropyltriethoxysilane으로 처리하여 유리 표면에 아민기를 화학결합으로 도입시키고, 이를 카르복실기를 포함하는 라디칼 중합개시제와의 축합반응으로 중합개시제를 유리표면에 도입시켰다. 이 cover glass를 acrylamide 단량체 수용액 중에 침적시켜서 열을 가하면, 유리표면에서부터 개시반응이 발생하여 polyacrylamide의 그래프트 중합이 진행되어 강한 친수성을 발휘하는 유리표면이 얻어졌다. 이 표면을 현미경이 장착된 excimer laser (light source, KrF; 248 nm)로 가공하면 micrometer scale의 홈(10~50  $\mu\text{m}$  width)과 구멍(10 $\times$ 10~50 $\times$ 50  $\mu\text{m}$ )이 형성된다. 이때 형성된 가공부위의 깊이는 사용된 excimer laser의 power 및 ablation 회수에 비례함이 밝혀졌다. 상술한 구조적 특성을 갖는 재료 표면에 혈관 내피세포를 in vitro에서 배양시키면, 형성된 홈 및 구멍은 세포성장에 필수적인 세포 접촉부위로 유효함이 밝혀졌고, 세포성장이 세포배양 기체 상에서 micrometer scale로 구축된 서로 다른 특성을 갖는 표면에 의해 제어 가능성이 시사되었다.

**ABSTRACT:** Grooved and holed surface with a well fabricated design may serve as microsubstrate for cell culture. In this study, the author prepared chemically treated, micrometer scale grooved and holed glass surface by combination of chemical surface modification and ultraviolet (UV) excimer laser ablation technologies as follows; Amine group attached glass surfaces, prepared by the treatment with an aminopropyltriethoxysilane, were condensed with a carboxylated radical initiator 4,4'-azobiscyanovaleric acid. Subsequently, polyacrylamide was grafted by surface initiated radical polymerization to create a very hydrophilic surface layer. Ultraviolet excimer laser beams (KrF: 248 nm) were irradiated through a microscope onto surfaces to create grooves or holes that were 10 and 50 micrometers in width and diameter, respectively. The depth, depending on the irradiation light strength, ranged from a few to several tenths of a micrometer. On endothelial cell (EC) seeding, EC adhered and grew on the bottoms of the grooved or holed surface where native glass surface was exposed on ablation. Little cell adhesion was observed on nonablated, grafted surfaces. Endothelial cells aligned along the groove, resulting in very narrow tube like tissue formation, whereas EC tended to form a multilayered spherical aggregates in a hole.

**Keywords:** topography, microfabrication, excimer laser ablation, cell adhesion control, surface grafting.

서 론

재료표면의 microfabrication 기술은 microreactor 혹은 microbiosensor의 개발에 핵심기술로 대두되고 있으며, 이를 위해 micro level에서의 표면가공기술의 확립이 필수적이다. 최근에 이르러서는 UV 에너지를 이용한 광화학적 방법들에 의해 z축 방향의 표면성질을 제어(표면 그래프트 중합에 의해 생성된 그래프트 쇄의 길이를 조절)하여 xy 평면상에서의 표면특성제어를 수행하고자 하는 기술들이 개발되었다.<sup>1-3</sup> 특히 광조사 면적, 시간 및 광밀도 등을 조절하면 실험조건에 따라 충분히 micro order로 제어된 표면이 창출되어, 그 결과 표면 수식정도와 그래프트된 고분자쇄의 길이 등의 제어도 가능하게 되었다.<sup>4</sup>

한편, 광화학반응을 이용한 표면만의 2차원적인 개질에서 표면을 포함하는 3차원적인 표면 개질의 필요성이 강조됨에 따라 상용의 UV 에너지원에 비해 월등히 높은 에너지를 갖는 일종의 pulsed UV beam인 excimer laser가 1980년대 초반부터 활발하게 표면가공 분야에 응용되기 시작하였으며, 최근에 이르러 excimer laser를 조사함으로써 야기되는 고분자 재료의 광분해 반응을 이용한 고분자 표면의 미세가공 및 표면침식(ablation) 등에 적극적으로 활용되고 있다.<sup>5-7</sup> 즉, Fig. 1에 나타난 것과 같이 미세가공된 부위와 가공되지 않은 부위의 표면 속성을 다르게 하면(예를 들면 원래의 표면은 친수성이나, 가공 후 화학적 방법으로 가공부위를 소수성으로 변환시킴), 가공된 부위에서만 세포가 접착되어 배양 가능하게 되므로, 정교하게 구축된 홈 혹은 구멍을 갖는 고분자 표면은 세포배양이나 임상진단용 micro reactor로 응용 가능할 것으로 기대된다. 따라서 본 연구에서는 화학적으로 표면 처리된 유리표면 위에 친수성 고분자를 공유결합을 이용하여 도입시킨 다음, excimer laser를 사용하여 유리표면에 홈(groove)과 구멍(hole)을 형성시켜, micro order로 세포의 접착, 비접착을 임의로 제어가능한 세포배양용 기재를 제작하고, 세포의 topographical 성장제어의 가능성을 검토하였다.

실 험

화학적으로 수식된 유리표면의 창출. 기재용 유리는

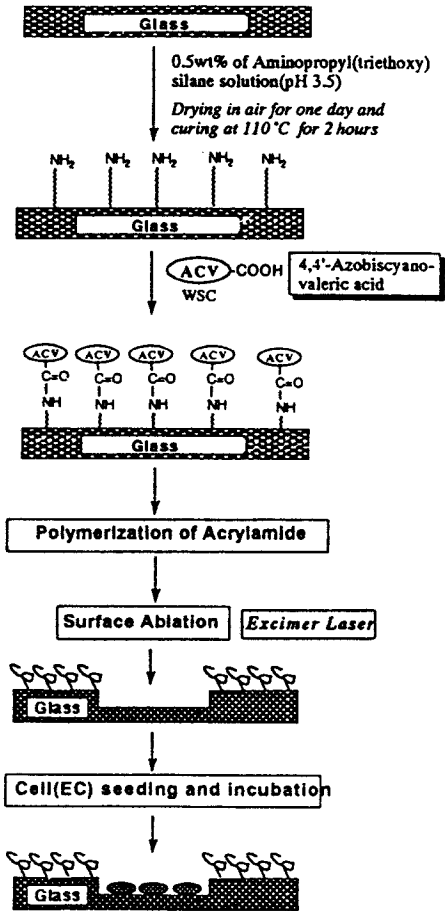


Figure 1. Schematic diagram of patterned glass surfaces and patterned cell adhesion.

지름이 15 mm인 범용의 cover glass를 사용하였다. Aminopropyltriethoxysilane (APS)은 ShinEtsu사(Tokyo, Japan)로부터 구입하여 정제하지 않고 사용하였다. Acrylamide (AAm) 단량체와 4,4'-azobiscyanovaleric acid (ACV)는 Wako Chemical (Kyoto, Japan)사 제품을 구입하여 acetone에서 재결정시켜 사용하였다. 나머지 용매는 시약급을 정제 없이 사용하였다. 먼저 유리표면을 pH 3으로 조정된 0.5 wt%의 APS 수용액으로 30분간 처리한 후, 공기 중에서 건조시키고 110 °C의 convection oven 내에서 2시간 동안 가열하여 표면반응을 완결시켰다. APS로 처리된 cover glass는 표면에 아민기를 포함하는데, 이 cover glass를 10 wt%의 ACV를 포함

하는 *N,N*-dimethylformamide (DMF) 용액에 첨가하고, 축합시약으로 1-ethyl-3-(dimethylamino-propyl)carbodiimide (EDC)를 사용하여 반응시키면 유리표면에 중합개시제 (ACV)가 amide 결합으로 도입된다. 처리된 cover glass를 10 wt%의 AAm 수용액에 넣고 탈기시킨 후, 진공상태로 유지하면서 60 °C의 water bath에서 2시간동안 표면 그래프트 중합을 시켜, 유리표면에 친수성 고분자를 도입시켰다. 중합 후 유리표면을 증류수로 세척하여 표면에 물리 흡착된 AAm 단량체 및 고분자를 제거시킨 다음 진공 건조시켰다 (Fig. 1). 각각의 표면처리 단계에서 APS, ACV 및 AAm의 도입은 각 반응 수료 후 ATR-FT-IR (Mattson 5000, Wisconsin, USA), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS; Shimadzu ESCA 750, Kyoto, Japan)로 표면 분석하여 확인하였다.

**Laser Ablation.** Laser를 이용한 유리표면의 미세 가공은 광원으로 KrF (pulse wavelength; 248 nm, pulse width; 20 ns)를 사용하는 Hamamatsu L4500 excimer laser (Hamamatsu, Japan)를 이용하여 다음과 같이 실시하였다. Laser 광은 laser grade의 집광용 수정렌즈를 이용하여 최대 fluence가 pulse 당 3.08 J/cm<sup>2</sup>로 되도록 설정되었다. 미세가공으로 인해 유리표면에 생긴 흠과 구멍은 동일한 pulse의 laser를 사용하여 동일 장소에 반복하여 조사함으로써 일정한 깊이를 갖도록 조절되었으며, 생성된 각각의 흠의 깊이는 real time scanning laser microscopy (Lasertec 1LM21W, Yokohama, Japan)를 이용하여 측정하여 depth profile을 결정하였다.

한편, 입체화 패턴 상에서의 혈관 내피세포의 정착, 이동 및 증식의 3차원 제어를 검토할 목적으로, 서로 다른 깊이를 갖는 흠을 형성시켰는데, 이를 위해 동일한 pulse의 laser를 연속 선상으로 위치를 변경시키면서 조사회수를 달리하여 표면침식을 반복하므로써 3차원적 구조를 갖는 계단형의 흠 (Fig. 2)을 제작하였다. 이때, 심부 침식 시에 반복되는 laser 조사로 인해 토출되는 유리파편이 계단형의 흠 주위에 부착되면, 이 부위에 세포 정착이 야기될 수 있는데, 이를 회피하기 위해 고분자가 그래프트된 유리표면을 poly(ethylene glycol) (PEG, MW; 6000)의 5% (v/v) methanol 용액으로 spin coating 하여 친수성 고분자

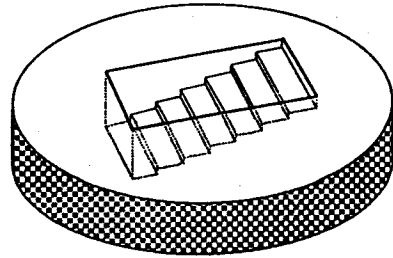
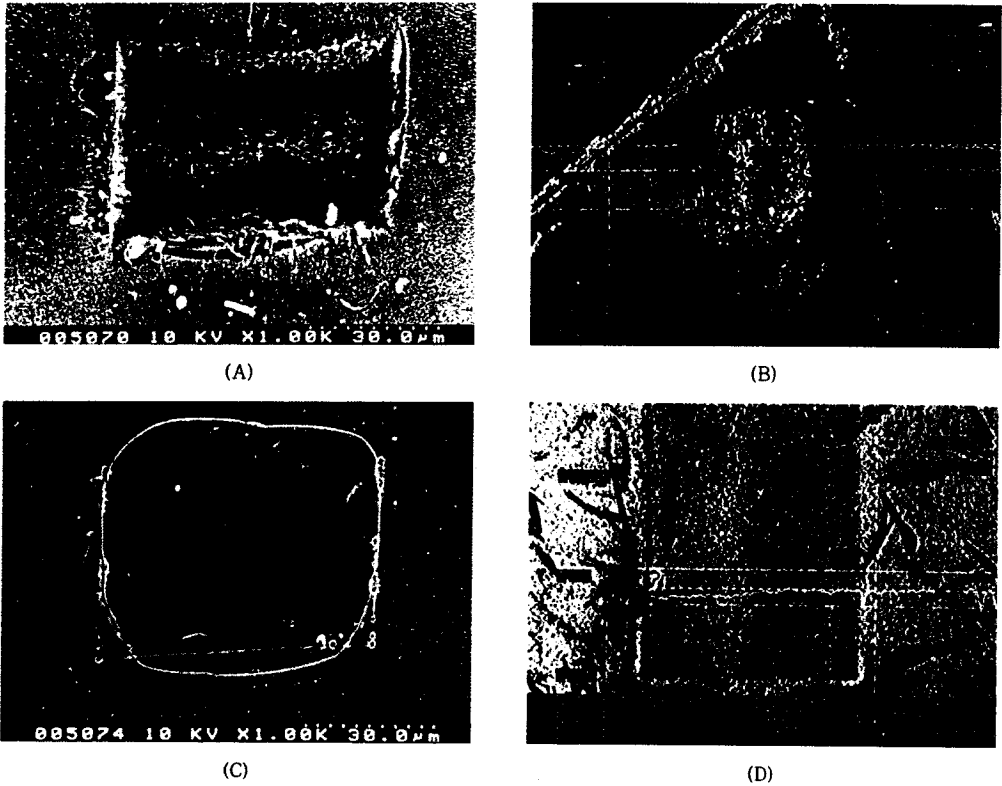


Figure 2. Structure of 3-dimensionally patternized glass surface.

층을 보호한 후 표면침식을 실시하였다. 반복적인 laser 표면 침식으로 토출된 유리파편은 코팅된 PEG를 물로 세척함으로써 용이하게 제거시킬 수 있었다.

**Topographical Control of Cells.** 소의 동맥에서 채취한 혈관 내피세포 (bovine endothelial cell (EC))를 멸균처리를 거친 유리패턴 상에 10%의 수송아지 혈청 (fetal calf serum (FCS))이 첨가된 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) 배양액으로 일반적인 배양법 (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 85% humidity 조건)에 의거하여 배양시켰다. 또한, 혈관 내피세포의 기본행동을 능동적으로 제어할 목적으로 입체화 패턴을 이용한 EC의 배양을 다음과 같이 수행하였다. 3차원으로 가공된 cover glass를 70% ethanol 수용액 중에서 멸균시킨 후에, 세포배양용 24 well multiplate에 정착시킨 다음 3차원 패턴의 가장 깊은 곳에만 EC를 seeding시키기 위해, multiplate를 경사지게 한 후 현미경과 마이크로 피펫을 이용하여 입체화 패턴의 심부에만 EC 현탁액을 소량씩 가하였다. 현탁액이 3차원 패턴 위를 흘러내리는 과정에서 중력에 의해 가장 깊은 곳에 EC가 seeding되게 되고, 이 상태로 30분간 배양시킨 다음 미부착 EC는 흡입제거 되었다. 여기에 전술한 배양액을 재차 주입하고 통상의 방법으로 EC를 계속 배양하였다. 흠, 구멍 및 계단형 패턴을 이용한 배양과정에서 EC의 상태는 phase contrast microscopy (Nikon, DIAPHOT-TMD, Tokyo, Japan)와 Hoffman modulated phase contrast microscopy (Nikon, DIAPHOT-MD, Pola 4.0/0.55, ph3DL, Tokyo, Japan)로 일정 시간마다 추적하였고, confluent에 도달하도록 배양 후 2% glutaraldehyde 용액에 유리패턴을 24시간동안 침지시켜 세포를 고정



**Figure 3.** Depth profile of APS treated glass after ablation under different fluences of excimer laser(A and B : after 100 times ablation with fluence of 3 J/cm<sup>2</sup>, total depth was 9.82 μm, C and D : after 100 times ablation with fluence of 0.5 J/cm<sup>2</sup>, total depth was 0.29 μm).

시킨 다음, 50, 60, 70, 80, 90, 100% EtOH 수용액으로 수회 반복하여 탈수시키고 임계점 건조기(Hitachi HCP-2, Tokyo, Japan)로 건조시켜, 금 증착 후, SEM (Hitachi S-2200, Tokyo, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

### 결과 및 고찰

**화학적 표면수식법.** 청결한 cover glass를 산성의 APS 수용액에 담갔다가 대기 중에서 건조시킨 후 열처리하면 유리표면에 아민기로 이루어진 박막이 형성되게 되는데, 이는 IR spectrum에서 아민기에 유래하는 3300-3000 cm<sup>-1</sup>의 피크의 출현으로 확인하였다. 이 APS가 도입된 cover glass에는 카르복시기를 갖는 중합개시제인 ACV가 축합반응에 의해 결합되었음을 카르복시기에 기인하는 1720 cm<sup>-1</sup>의

피크의 출현으로부터 확인하였다. 이를 이용하여 AAm의 그래프트 중합을 실시하며, 표면에 존재하는 개시제로부터 단량체의 중합이 일어나고, 결과적으로 polyacrylamide가 cover glass의 표면에 도입되어 매우 친수성인 또 하나의 층이 유리표면을 완전히 코팅한 상태로 있음을 알 수 있었다. 이와 같은 사실은 XPS 측정으로도 확인 가능하였으며, Table 1에 그 결과를 나타내었다. 즉, polyacrylamide가 그래프트 중합된 cover glass의 표면(PAAm/Glass)에서는 Si에 기인하는 XPS 피크가 거의 나타나지 않으며, C/Si가 clean glass에 비해 100배 가량 증가한 사실과 N/C가 trace 상태에서 0.23으로 증가한 사실 등으로부터 명확해졌다.

**Surface Grooving and Holing.** 금속제의 photo-mask 를 사용하여 KrF excimer laser를 AAm 고분자가 그래프트 중합된 cover glass에 조사하게

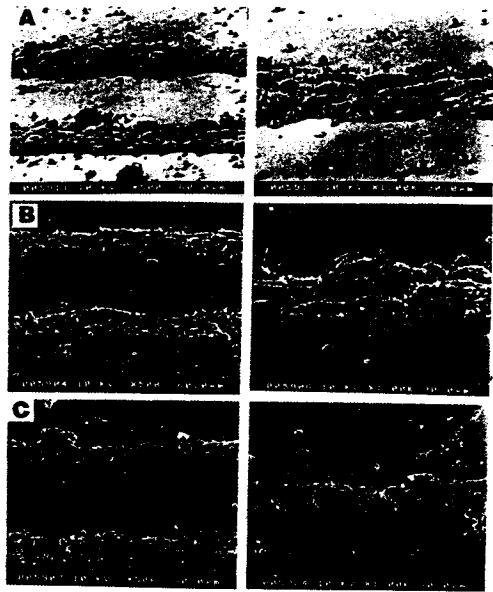
**Table 1. XPS Data for Various Chemically Modified Glass before Ablation**

sample surface	C <sub>1s</sub> /Si <sub>2p</sub>	N <sub>1s</sub> /C <sub>1s</sub>
Cleaned Glass	0.51	-
APS/Glass	0.97	0.03
APS-ACV/Glass	2.01	0.10
PAAm/Glass	50.00	0.23

APS: Aminopropyl(triethoxy) silane [H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>].  
 ACV: 4,4'-azobis(4-cyanovaleric acid) [(=NC(CN)(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>].

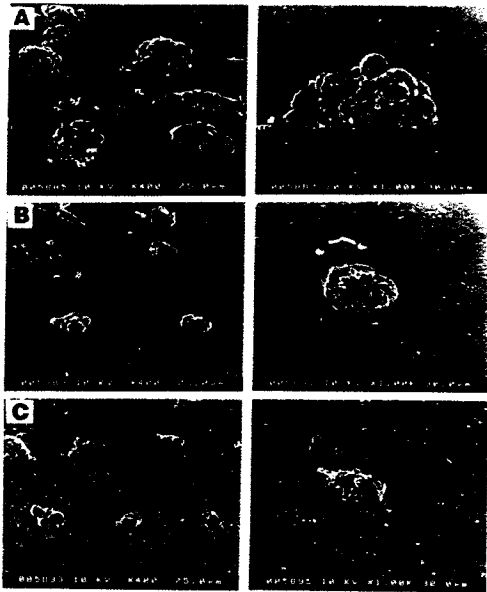
되면 유리표면에 일정한 형태와 크기를 갖는 홈 및 구멍이 형성되게 되는데, 이들의 가공 깊이는 사용한 laser 광의 세기 및 조사회수에 비례하였다. 가공 효율 (laser의 pulse당 가공된 깊이를 의미함)은 가공 광의 fluence와 좋은 상관관계를 유지함을 알 수 있었으며, 예상했던 바와 같이 0.5 J/cm<sup>2</sup> 이하의 낮은 fluence (laser광의 낮은 에너지 상태)에서의 가공은 표면에 흔적만 남기고 침식은 발생하지 않았으며 (Fig. 3 (C) and (D)), 일정치 (0.8 J/cm<sup>2</sup>)의 fluence 이상에서만 효율적인 가공이 가능함을 알 수 있었다. 이와 같은 현상은 fluence의 증가분에 의존하여 상승하여, 표면침식도 심화됨을 알 수 있었다 (Fig. 3 (A) and (B)). 한편, 한 지점에서 반복된 laser 광조사는 micro level의 구멍을 형성하였는데, 형성된 구멍의 깊이는 표면침식의 반복회수에 비례함이 real time scanning laser microscopy 측정에 의해 확인되었고, 최대의 에너지 (3 J/cm<sup>2</sup>)로 1회 조사 시 형성되는 구멍의 깊이는 약 0.1 μm임을 알 수 있었다.<sup>8</sup> 한편, micro level의 홈은 micro-processing unit이 부가된 computer controlled XY stage를 사용하여 cover glass를 수평적으로 이동시키면서 행해지는 미세가공 기법으로부터 얻을 수 있었다. 입체화 패턴은 홈 형성법과 동일하나, 각 지점에서의 조사회수를 다르게 함으로서 침식 깊이 조절이 가능하였고, 이러한 방법에 의해 형성된 입체화 패턴의 최심층 깊이는 24 μm이었으며, 3 μm의 단차를 갖는 계단형 패턴이 얻어졌다 (Fig. 2).

**Microvessels for Cell Culture.** 상술했던 것처럼 AAm이 그래프트 중합된 cover glass는 laser에 의한 미세가공으로 구멍, 홈 혹은 계단형 패턴을 형성하였는데, 이 가공된 표면에 EC를 통상적인 조건으로 배양시킨 후, 미접착 세포를 분리시킨 다음, 홈이나



**Figure 4.** Micro cell culture substrate prepared with poly(acrylamide) grafted surface with grooves and the resultant agglomerates of bovine EC on lane width, A, 50 μm; B, 25 μm; C, 10 μm. The photos on the right are higher magnified versions of those on the left.

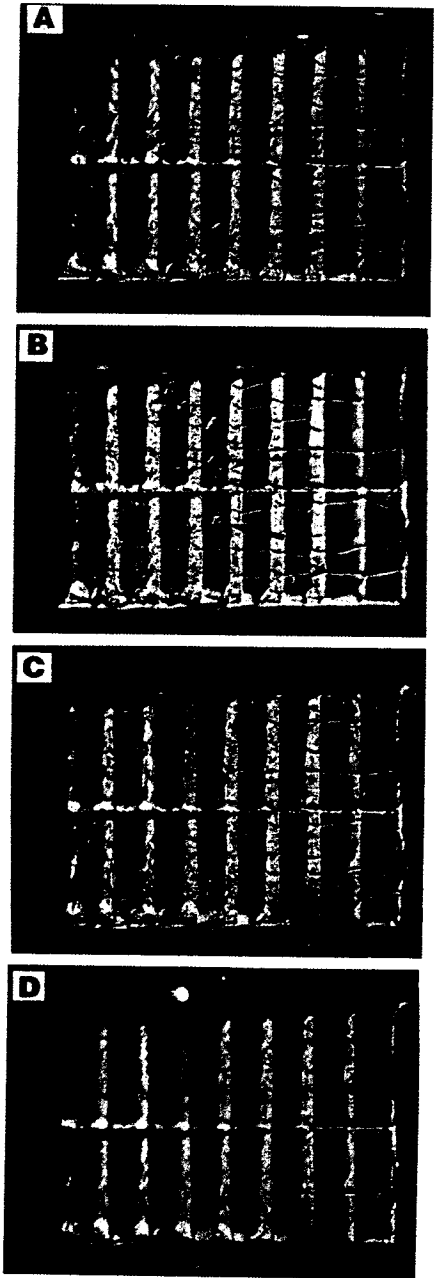
구멍에 정착된 세포들을 glutaraldehyde로 고정시켜 scanning electron microscopy (SEM)로 표면상태를 관찰한 결과를 Fig. 4, 5에 나타내었다. 서로 다른 폭을 갖는 홈에서는 홈 내에만 세포가 정착하고 계속해서 홈의 길이 방향으로 이동하여 confluent에 도달한 결과와, 폭이 좁아질수록 이동하는 세포들이 응집되지 않고 하나씩 겹쳐서 정착하는 경향이 보여지고 있다. 이는 신경세포의 신장과정에서 빈번하게 관찰되는 결과와<sup>9-11</sup> 유사하며, 혈관신생 (vasculogenesis)의 양상과도 흡사하다. 한편, 대형의 사각구멍 (50×50 μm)에서는 다수의 혈관 내피세포들이 정착하여 이동이 제한되는 좁은 공간 내에서 다수의 세포가 응집되어 있는 결과를 얻었으나, 소형의 사각구멍 (10×10 μm)에서는 다수의 세포가 정착되기에는 공간이 부족하므로, 개개의 세포들이 거의 하나씩 정착되어 성장하고 있음이 밝혀졌다. 이러한 가공형태의 차이가 세포성장 에 미치는 효과로서는 가공 부위에서부터 기인하는 contact guidance 효과에 의한 것으로 고찰되는데, 대구경 hole의 경우에는 multicellular spheroid의



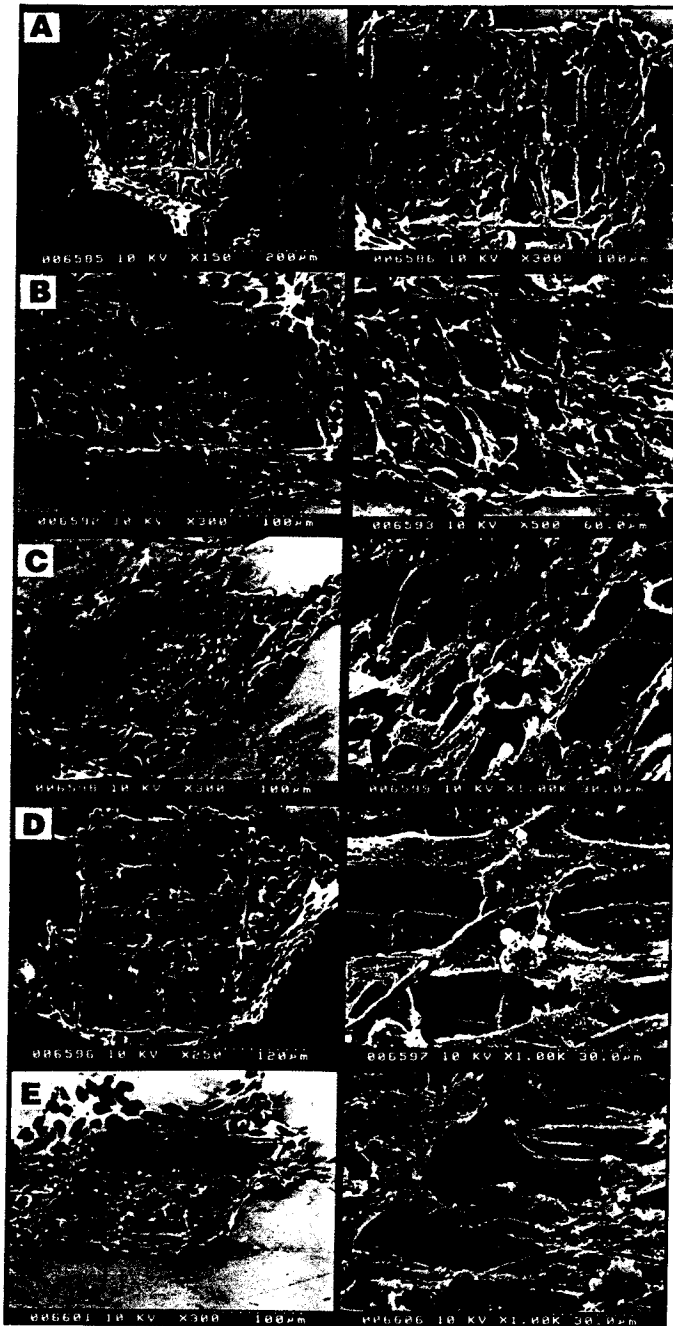
**Figure 5.** Micro cell culture substrate prepared with poly(acrylamide) grafted surface with rectangular hole and the resultant agglomerates of bovine EC. A,  $50 \times 50 \mu\text{m}$ ; B,  $25 \times 25 \mu\text{m}$ ; C,  $10 \times 10 \mu\text{m}$ . The photos on the right are higher magnified versions of those on the left.

형성이 관찰되는 반면에 대형 홈의 경우에는 세포들이 신장되어 응집된 형태로 관찰되었다. 소구경의 홈이나 구멍의 경우에는 세포가 내부로 완전하게 침투하지 않고 구멍위에 얽혀 있는 형상이 관찰되었는데 (Fig. 5), 이는 Clark 등이<sup>12</sup> 보고한 바와 같이 세포가 양쪽 벽면을 인식하여 마치 다리처럼 걸쳐진 상태로 정착하고 있음을 의미한다. 상기의 결과는 세포들을 하나씩 분리해서 배양 가능한 방법을 시사하는 결과로서 동일한 배양기재 상에서 서로 다른 종류의 세포를 격리시킨 채 배양할 수 있는 가능성을 보여주는 것이다.

한편 계단형 입체화 패턴을 이용한 세포 배양 결과를 hoffman형 분해 위상차 현미경으로 관찰하여 Fig. 6에 나타내었다. 배양 시작 후 6시간이 경과한 사진에서는 심층부로부터 3-4번째 단계까지 세포가 정착하여 있고 약간 증식되어 있음이 관찰되었다 (Fig. 6 (A)의 화살표 머리부분). 1일이 경과한 사진에서는 정착된 세포는 완전히 신장하였으며, 수직벽면을 이용하여 상승한 것으로 추측되는 세포도 사진의 왼쪽 하단부에서 관찰되었다 (Fig. 6(B)의 긴 화살표



**Figure 6.** EC culture behaviors on substrate prepared with 3-dimensionally ablated (like stairs) and observed by Hoffman-modulated phase contrast microscopy. A; 6 hrs cultivating after seeding, B; 1 day cultivating after seeding, C and D; 3 days cultivating after seeding (C; focused on deep part of substrate, D; focused on shallow part of substrate).



**Figure 7.** SEM photos of EC culture behaviors on substrate prepared with 3-dimensionally ablated (like stairs) for 3 days. All of the photos (except A) were taken with tilting angle of 75°. A and B; 0° for count-clockwise rotating angle, C; 180° for count-clockwise rotating angle, D; 270° for count-clockwise rotating angle, E; 90° for count-clockwise rotating angle.

부분). 배양 기간이 3일로 되면, 배양 초기에는 세포의 접착이 관찰되지 않았던 계단의 최상층부까지 세포의 접착, 신장 및 증식현상이 관찰되었고, 형성된 계단형 패턴의 주위에도 상당량의 접착세포가 관찰되었다 (Fig. 6 (C), (D)의 화살표 머리부분). 이 결과는 계단형 패턴의 심층부에 seeding되었던 세포들이 3일간의 배양을 통해서 계단의 상층부로 신장, 이동했음을 명확하게 보여준다. 계단형 패턴의 주위에서 관찰되는 접착 세포는 계단형 패턴을 창출할 때, 표면침식 과정에서 토출되는 본연의 glass 파편들이 완전히 제거되지 않고 일부가 계단형 패턴 주위에 부착되어 있음을 보여주고 있다. 하지만 접착의 초기단계에서 이곳에 접착한 세포가 관찰되지 않은 점으로 미루어 이들 접착 세포는 심층부로부터 올라온 세포가 이곳을 인식하여 접착, 증식한 것으로 사료된다. 3일간 배양 후의 세포형상을 SEM으로 관찰한 결과를 Fig. 7에 나타내었다. 좌측사진은 저배율(150~300배)로 관찰한 사진이며, 우측 사진은 동일한 장소를 고배율(300~1000배)로 관찰한 결과이다. Fig. 7의 (B), (C), (D)에서 단 사이에 걸친 세포가 관찰되는데, 이는 세포가 계단을 아래에서 위로 올라가는 형상을 보여주는 것으로 사료된다.

이와 같은 결과로 미루어, 계단형 패턴의 심층부에 세포를 seeding하여 배양한 결과 심층부에 접착한 세포가 상부를 향한 이동 및 신장 가능성이 표출되어, 단차를 6, 9  $\mu\text{m}$ 로 변경한 계단형 패턴을 이용한 동일한 세포배양 실험의 결과도 상술한 결과와 유사하게 계단형 패턴의 단차를 인식할 뿐 아니라 이를 넘어서 상부를 향하여 신장해 나가는 경향을 나타낼 수 있었다. 즉, 입체화 패턴의 단차를 크게 하여도 혈관 내피세포는 벽면을 인식하여 접착, 신장하여 계단형의 패턴을 올라가서 z축 방향으로 진행하는 거동을 나타낼 수 있었다.

## 결 론

본 연구에서는 화학적인 표면수식기술과 laser를 이용한 미세 가공기술을 접목시킨 새로운 표면가공기술의 확립을 꾀하였고, 이 기술을 구사하여 유리표면 위에 3차원적으로 구축된 기능성 표면을 창출하였다. 높은 에너지를 갖는 laser 광을 조사하면 조사된 유

리표면은 micro order로 정교하게 미세가공되며, 가공된 깊이는 laser 광의 pulse 및 fluence에 의존하였다. 특히 이러한 일련의 과정이 컴퓨터에 의해 제어되어 임의로 micro order로 설계된 유리표면을 이용하면 세포의 배양도 조절이 가능하였다. 향후 미세 가공된 세포배양용 기제는 각종 치료분야에 적용 가능할 것으로 기대되는데, 기초적인 연구의 일환으로는 손상받은 신경의 수복용 guide 재료,<sup>13</sup> 생분해성을 갖는 미세가공형 창상피복재,<sup>14</sup> 잇몸으로부터의 섬유아세포의 침입을 유도 가능한 grooved tooth crown<sup>15</sup> 등을 들 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. R. Srinivasan and B. Braren, *Chem. Rev.*, **89**, 1303 (1989).
2. R. S. Dingns, *SPIE Vol. 1627 Solid State Laser III*, 388-395 (1992).
3. D. A. Stenger, J. H. Geoger, C. S. Dulay, J. J. Hickman, A. S. Rudolph, T. B. Nielen, S. M. McCort, and J. M. Calvert, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8435 (1992).
4. T. Matsuda, T. Sugawara, and K. Inoue, *ASAIO Journal*, **38**, M243 (1992).
5. Y. Nakayama and T. Matsuda, *ASAIO Journal*, **41**, M374 (1995).
6. M. J. Moghaddam and T. Matsuda, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **37**, 1437 (1991).
7. H. Kito, N. Nakajima, and T. Matsuda, *ASAIO Journal*, **40**, M506 (1994).
8. T. Matsuda and D. J. Chung, *ASAIO Journal*, **40**, M594 (1994).
9. A. Curtis, C. Wilkinson, and B. Wojciak-Stothard, *J. Cellular Eng.*, **1**, 35 (1995).
10. P. Weiss, *J. Exp. Zool.*, **68**, 393 (1934).
11. H. C. Hoch, R. C. Staples, B. Whithead, J. Comeau, and E. D. Wolf, *Science*, **235**, 1659 (1987).
12. P. Clark, P. Connolly, A. S. G. Curtis, J. A. Dow, and C. D. W. Wilkinson, *Development*, **99**, 439 (1987).
13. V. B. Doolabh, M. C. Hertl, and S. E. MacKinnon, *Rev. Neurosci.*, **7**, 47 (1996).
14. A. Curtis and C. Wilkinson, *Int. PCT. WO95/22305* (1995).
15. D. M. Brunette, G. S. Kenner, and T. R. L. Gould, *J. Dental Res.*, **62**, 1045 (1983).