

보도일시	배포 즉시
	2025.6. 3. 20.(목)
문의	치의학대학원 홍보담당자: 김시형(02-740-8607)
	연구책임자: 치의학대학원 김우진 교수(02-880-2320) / 교신저자
	연구단/연구진 : 이명철 박사(02-958-5946)(한국과학기술연구원) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	혈관구조가 포함된 근육 모사체를 이용해 대면적 근육 손상 치료
----	------------------------------------

■ 요약

연구 필요성	체적 근육 손실(Volumetric Muscle Loss, VML)은 교통사고나 전장과 같은 위험한 환경에서 외부 충격으로 인해 골격근의 약 20% 이상이 손상되는 심각한 상태를 의미한다. VML은 자연 치유 방법으로는 원 상태로 회복될 수 없으며, 근육 기능 저하와 같은 후유증이 발생된다. 이를 극복하기 위해 조직공학적 접근법을 활용한 치료법 개발에 대한 연구가 필요하다.
연구성과/ 기대효과	이 연구는 체적 근육 손실 치료를 위한 새로운 해결책을 제시하며, 기존 조직공학적 접근법의 한계를 극복한 점에서 큰 성과를 가지고 있다. 특히, 혈관 구조를 포함한 대규모 근육 조직을 제작하고, 이를 동물 모델에서 검증하여 임상적 적용 가능성을 높인 점이 핵심적인 특징이라 할 수 있다.
Abstract	Engineering of biomimetic tissue implants with human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) holds promise for repairing volumetric tissue loss. However, these implants face challenges in regenerative capability, survival, and geometric scalability at large-scale injury sites. Here, we present scalable Vessel-integrated Muscle-like Lattices (V.M.Ls) containing dense and aligned hiPSC-derived myofibers alongside passively perfusable vessel-like microchannels inside an endomysium-like supporting matrix using an embedded multi-material bioprinting technology. The contractile and millimeter-long myofibers are achieved in mechanically-tailored and nanofibrous extracellular matrix-based

	hydrogels. Incorporating vessel-like lattice enhances myofiber maturation in-vitro and guides host vessel invasion in-vivo, improving implant integration. Consequently, we demonstrate successful de novo muscle formation and muscle function restoration through a combinatorial effect between improved graft-host integration and its increased release of paracrine factors within volumetric muscle loss injury models. The proposed modular bioprinting technology enables scaling up to centimeter-sized pre-vascularized hiPSC-derived muscle tissues with custom geometries for next-generation muscle regenerative therapies.
Journal Link	https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.08.001

■ 본문

체적 근육 손실(Volumetric Muscle Loss, VML) 발생 후 근육을 재생하고 기능을 회복하는 것은 여전히 중요한 임상적 도전 과제로 남아 있으며, 기존 치료법이 발전했음에도 불구하고 완전한 해결책은 부족한 상황이다. 이를 해결하기 위해 본 연구에서는 혁신적인 바이오제작 기술과 줄기세포 기술을 결합한 전략을 도입하여 대규모로 확장 가능한 혈관 구조를 포함하는 근육 섬유 다발을 생성하는 방법을 제시한다.

특히, 내재형 다중 재료 바이오프린팅(embedded multi-material bioprinting) 기법을 활용하여 비 희생성(non-sacrificial) 지지-하이드로겔 내 hiPSC (인간 유도만능줄기세포)를 포함한 광가교성 생체재료를 이용해 복잡한 기하학적 구조를 제작할 수 있도록 하였다. 최적화된 근육 섬유 바이오잉크는 3D 배양 환경에서 hiPSC-유래 근육 전구세포(human induced pluripotent stem cell derived muscle precursor cells, hiPSC-MPCs)의 분화 및 성숙을 촉진하여 골격근 섬유 다발 형성을 유도했다.

또한, 혈관내피세포로 구성된 미세 채널로 혈관과 유사한 구조를 형성함으로써, 근육 줄기세포의 생존력과 기능이 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo)에서 유지할 수 있도록 하였으며, 이를 통해 이식된 구조체와 숙주 조직 간의 통합을 더욱 향상시킬 수 있었다.

이러한 hiPSC-MPCs와 혈관구조가 포함된 3D 구조체를 체적 근육 손상이 유도된 동물 모델에 이식한 결과, 혈관이 형성된 바이오프린팅 조직 내에서 인간 세포의 이식 및 생착이 향상됨이 확인되었다.

본 바이오프린팅 기술을 활용하면 줄기세포가 포함된 건축 블록(~1 cm³ 크기)을 제작할 수 있으며, 지지 매트릭스의 크기와 형태를 조정하여 더욱 확장할 수 있다. 이 블록들은 생체재료 접착제(biomaterial glue)를 이용해 조립할 수 있으며, 근육 결손 환자에게 이식 가능한 대형 구조체를 형성시킬 수 있다. 이러한 첨단 바이오 제작 접근법은 생체 모사 조직을 대량으로 생산할 수 있는 가능성을 제공하며, 체적 근육 재생 치료를 향상시키는 실용적이고 확장가능한 솔루션이 될 것으로 기대한다.

□ 연구결과

본 연구는 서울대학교(김우진 교수), 하버드 의과대학(신수련 교수), 한국과학기술연구원(이명철 박사) 등 총 3개의 연구팀이 공동으로 참여하여 진행되었다.

연구 결과는 세계적인 과학저널 Cell 자매지인 Trends in Biotechnology에 게재되었다.

Engineering large-scale hiPSC-derived vessel-integrated muscle-like lattices for enhanced volumetric muscle regeneration

Myung Chul Lee, Yasamin A. Jodat, Yori Endo, Alejandra Rodriguez-delaRosa, Ting Zhang, Mehran Karvar, Ziad Al Tanoury, Jacob Quint, Tom Kamperman, Kiavash Kiaee, Sofia Lara Ochoa, Kun Shi, Yike Huang, Montserrat Pineda Rosales, Hyeseon Lee, Jiseong Kim, Eder Luna Ceron, Isaac Garcia Reyes, Adriana C. Panayi, Xichi Wang, Ki-Tae Kim, Jae-I Moon, Seung Gwa Park, Kangju Lee, Michelle A. Calabrese, Junmin Lee, Ali Tamayol, Luke Lee, Olivier Pourquié, Woo-Jin Kim, Indranil Sinha, Su Ryon Shin

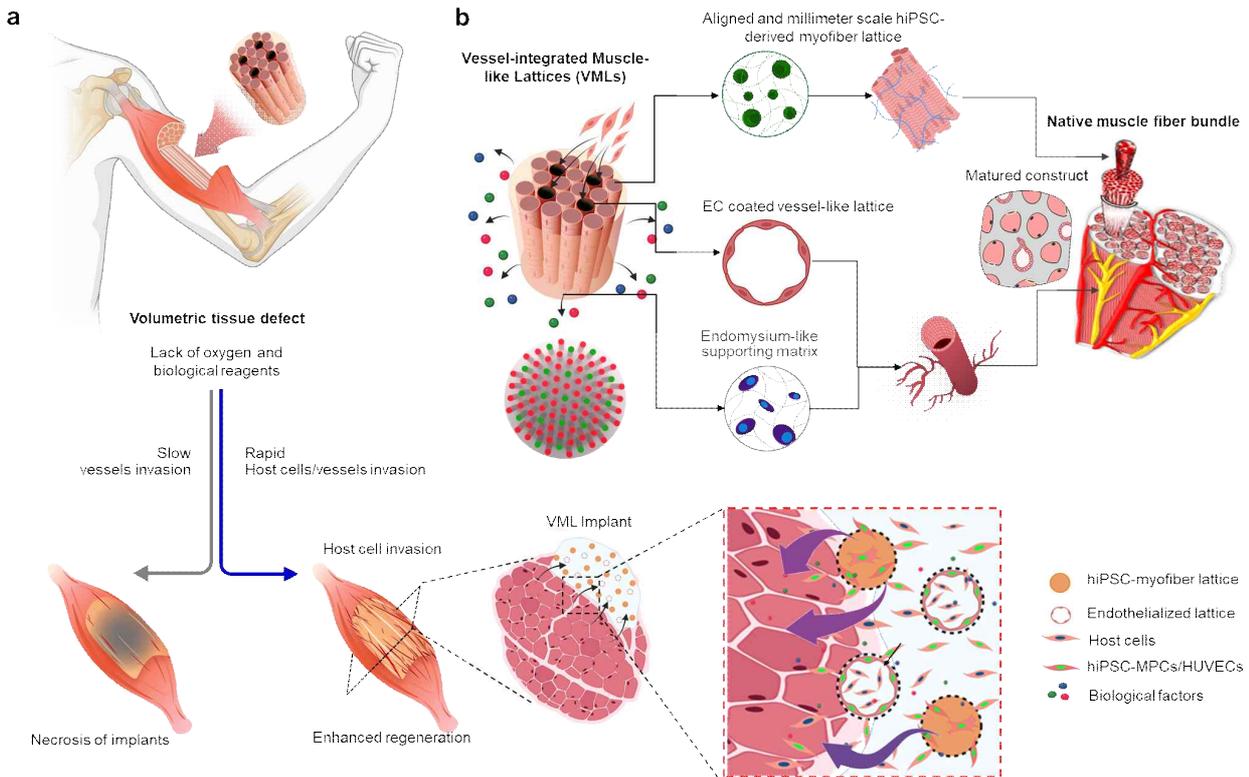
(Trends in Biotechnology, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.08.001>)

바이오프린팅 기술과 줄기세포를 포함한 세포외 기질 기반 바이오잉크를 이용하여, 혈관과 통합된 대규모 근육 유사 구조를 제작하였다. 이 구조는 조밀하고 정렬된 인간 유도만능줄기세포 (hiPSC) 유래 근섬유와 혈관과 유사한 미세 채널을 포함하고 있다. 혈관과 유사한 격자구조는 시험관 내(in vitro)에서 근섬유 성숙을 촉진하고, 생체 내(in vivo)에서는 이식된 조직과 숙주 혈관의 통합을 향상시켜 임플란트의 융합을 개선하는 데 중요한 역할을 하였다. 이렇게 이식된 근육 모사체와 숙주 조직 간의 통합, 그리고 손상된 부위로부터의 분비되는 재생 인자의 증가로 인해 새로운 근육 형성과 근육 기능 회복이 성공적으로 이루어졌음이 확인되었다.

□ 용어설명

- **volumetric muscle loss** : 체적근육손실은 외부의 강한 물리적 충격으로 인해 골격근 조직의 20% 이상이 손실되는 상태를 의미함.
- **embedded multi-material bioprinting** : 여러 종류의 생체재료를 동시에 사용하여 기존 지지체 내부에 정밀하기 구조를 형성하는 3D 바이오프린팅 기술이다.
- **human induced pluripotent stem cell derived muscle precursor cells**: 인간 유래 만능유도줄기세포로부터 근육전구세포로 1차 분화된 세포

□ 그림설명



hiPSC 유래 혈관 통합 근육 유사 격자(V.M.Ls)를 활용한 대규모 골격근 재생

(a) 개략도는 hiPSC 유래 혈관 통합 근육 유사 격자(vessel-integrated muscle-like lattices, V.M.L) 이식체가 체적 조직 재생에 미치는 치료적 영향을 나타낸다. 이 근육 유사 구조체는 세포외 소포(extracellular vesicles) 및 사이토카인(cytokines)과 같은 다양한 생물학적 인자를 분비하여 숙주 세포 및 혈관의 침투를 촉진한다. 이러한 빈번한 상호작용은 산소와 생물학적 활성 물질이 부족한 체적 근육 조직 결손 부위에서 대규모 이식체의 중심부 괴사를 방지하는 역할을 한다.

(b) 제안된 V.M.Ls 구조는 밀리미터 길이의 hiPSC-MPC 유래 근섬유 격자가 혈관내피세포로 코팅된 혈관 유사 격자를 감싸는 형태로 구성되어 있다. 이를 제작하기 위해 비전통적인 내재형 다중 재료 바이오프린팅(unconventional embedded multi-material bioprinting, uEMB) 기법을 활용하였으며, 이를 통해 자연적인 골격근 조직의 복잡한 구조를 모방한 이식체를 제조하였다. 이 접근법은 확장 가능하고 기능적인 근육 조직을 공학적으로 제작하는 것을 목표로 한다.

□ 연구자

- 성 명 : 김우진
- 소 속 : 서울대학교 치의학대학원 치과약리학/분자유전학 조교수
- 연락처 : 02-880-2320, carpediemwj@snu.ac.kr

- 성 명 : 신수련
- 소 속 : Harvard Medical School, Division of Engineering in Medicine
- 연락처 : 617-768-8320, sshin4@bwh.harvard.edu

- 성 명 : 이명철
- 소 속 : 한국과학기술연구원, 의약소재연구센터
- 연락처 : 02-958-5946, josephmyungchul@kist.re.kr