

조직 및 장기 재생 분야에서의 3D 프린팅 기술의 적용 현황

가천대학교 의과대학 분자외과¹, 가천대학교 길병원 흉부외과²안치범¹ · 손국희² · 이진우¹

3D Printing Technology and Its Applications for Tissue/Organ Regeneration

Chi Bum Ahn, Ph.D.¹, Kuk Hui Son, M.D.² and Jin Woo Lee, Ph.D.¹Department of Molecular Medicine, Gachon University College of Medicine¹, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine², Incheon, Korea

Three-dimensional (3D) printing, also known as additive manufacturing (AM), has been used frequently in regenerative or translational medicine. In addition, recent advances in 3D printing technologies have opened the door to 3D bio-printing, which uses cells, biocompatible materials, and scaffolding simultaneously to generate 3D functional tissues. Although tissue generation by bio-printing such as multilayered skin, bone, bladder, and vascular grafts has shown good results, there are still several challenges related to printing of entire organs, particularly modulation of vascular formation during organ regeneration. This article provides a background and introduction to bio-printing for creation of artificial organs and tissues.

Key Words: Printing, Three-Dimensional, Tissue engineering, Tissue scaffold, Regeneration, Bioprinting

중심 단어: 3D 프린팅, 조직공학, 인공 지지체, 재생, 바이오 프린팅

서 론

1. 조직공학

조직공학은 약 30여년 전부터 초보적인 세포 배양 기술을 이용하여 인체의 것과 유사한 조직 또는 장기를 제작하고자 시도하였으나, 기술 수준이 미흡한 관계로 큰 성과를

내지 못했으며 최근에 와서야 기존 관련 분야 이외의 재료, IT 등 공학기술의 발전과 기존 기술과 최신 공학기술들과의 접목에 힘입어 효과적인 연구 결과물이 나타나고 있다(1).

특히 조직공학에서 가장 주목 받고 있는 분야는, 세포 배양의 효율과 성능을 높여 조직과 유사한 장기를 구현 가능할 수 있도록 구조나 기능적으로 도움을 주는 세포 지지체(scaffold)이다.

세포 지지체는 일종의 인공조직 이식재이며, 지지체라는 말의 의미와 같이 손상된 체내의 일부 공간을 기계적으로 지지해주는 역할을 하는 생체재료 구조물로, 작게는 세포 배양 용기자체를 조직의 구조로써의 만드는 세포 지지체와 크게는 장기를 직접적으로 대신할 수 있도록 인공 생체 기관 혹은 보철(Prosthesis) 역할을 한다. 주로 생분해성 고분자로 제작하여 활용가능하며, 최근에는 세포의 배양 및 증식/분화 등의 생체기능성을 향상시키기 위하여 실제 조직의 성질과 유사한 하이드로젤을 활용하는 사례가 증

Received November 27, 2015

Revised November 30, 2015

Accepted December 1, 2015

Corresponding authors: Kuk Hui Son

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: 82-32-460-2783, Fax: 82-32-899-6039
E-mail: dr632@gilhospital.com

Jin Woo Lee

Department of Molecular Medicine, Gachon University College of Medicine, 155 Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21999, Korea
Tel: 82-32-899-6516, Fax: 82-32-899-6039
E-mail: jwlee@gachon.ac.kr

가하고 있다(1).

2. 3D 프린팅 기술

무기질의 재료를 층층이 쌓아 올려서 3차원(3D) 구조를 구성하는 모델은 1980년대부터 연구가 진행되어 왔다. 재료를 깎거나 잘라 만들던 기존의 제품 생산 방식과 달리 3D 프린팅은 얇은 층을 한 층씩 무수히 쌓아 제작하기 때문에 적층 가공(additive manufacturing) 기술이라고도 한다(2,3). 3D 프린팅 기술은 적층 방식과 사용되는 재료에 따라 구분되며, 적층 방식에 따라 압출, 분사, 광경화, 소결, 인발, 침전, 접합 등으로 구분되며, 활용 가능한 재료는 고분자, 금속, 종이, 목재, 식재료, 생체재료 등으로 다양하다(4-6). 최근 조직 공학 기술에 3D 프린팅 기술이 접목되면서 환자 맞춤형 조직 재생 분야에 혁신을 가져왔으며, 새로운 가능성을 열고 있다. 2000년 초반부터 3D 프린팅 기술을 활용하여 세포 지지체를 제작하기 시작하였으며, 세포 부착이 가능한 생체재료를 사용하여 3차원 구조의 세포 지지체를 만들거나, 기하학적인 패턴에 세포를 분사할 수 있는 3D 프린터를 활용함으로써 목적 조직을 재생하고자 노력했다(7). 이러한 유형의 기술이 바이오 프린팅(bio-printing)로 알려진 3D 프린팅 기술이다.

현재까지 보고된 장기이식 사례는 방광(bladder)과 기관(trachea)에 사용한 사례이며, 복잡한 구조를 가지는 장기에 있어서는 아직까지 바이오 프린팅 기술을 적용하는데 어려움이 있다(8). 이에 따라 장기보다는 하위 개념이자 단순한 구조를 가진 조직 재생에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 특히 골, 연골, 피부, 혈관, 심근, 각막, 간,

폐 등의 구조가 간단한 형태의 장기 대상 연구들이 활발히 연구 중이다(9). 본 종설에서는 현재까지의 사례들을 살펴보고 조직 공학의 미래 및 나아갈 방향에 대해서 기술하고자 한다.

3D 프린팅을 활용한 장기/조직 재생에 대한 고찰

1. 장기재생

바이오 프린팅 장기를 개발하는데 중요한 고려사항은 조직에서의 대사작용이다. 3차원 구조를 이루고 있는 조직에서 세포가 정상적으로 활동하는데 필요한 적절한 산소 및 영양소의 공급, 그리고 노폐물의 제거는 혈관을 통해 이루어진다. 따라서, 바이오 프린팅된 조직의 3차원 구조체는 신생혈관 없이는 세포 생존 및 적절한 증식에 필요한 영양분, 산소 및 노폐물 제거 등의 적절한 물질대사를 얻지 못할 것이다(10). 따라서, 최근에는 두꺼운 조직 또는 기관을 3D 바이오 프린팅 하는데 있어서, 하이드로젤과 같은 3차원 지지체의 적용을 통해 생체 적합성을 향상시킬 수 있는 방법이 추천되고 있다(11).

그러나, 하이드로젤 역시 3차원 구조가 두꺼워지면 산소 공급이 현저하게 떨어지는 현상이 발생하기 때문에 내피가 200 μm 두께 이하의 조직에 제한되어 적용된다(12). 따라서 3D 바이오 프린팅 기술에서는 세포의 증식 및 분화가 적절하고 균일하게 일어날 수 있도록 원시 혈관 구조를 설계하거나 기능적 수준의 관류를 통해 조직에 적절한 대사를 공급해야 할 필요가 있다(13-16).

위와 같은 이유로 최근 조직 두께가 얇아 물질대사가 용이한 방광, 기관에서 성공 사례를 보고 하고 있다.

1) 방광(Bladder)

Wake Forest University의 A. Atala 그룹은 방광 재생에 있어서 선두적인 위치를 점하고 있다. 먼저 환자의 방광에 대한 CT (computed tomography) 영상을 기반으로 설계하여 지지체를 만든다(17). 여기에 환자의 방광 조각에서 얻어진 세포를 7~10일 동안 배양시켜 충분한 세포 수를 확보한 후 방광 지지체에 주입한다. 이렇게 얻어진 인공방광은 약 6주 동안 체온(36.5°C)과 95%의 산소포화도가 유지되는 바이오 리액터에 넣어 배양 및 안정화 시킨 후에 환자에게 이식된다(17). 이러한 시술법은 2013년까지 7명의 환자에게 시도 되었으며 성공적인 시술 결과를 보여주고 있다. 본 시술법은 환자기반의 세포를 배양하여 거부반응 및 다양한 인공장기의 문제점을 해결한 결과이나 아직까지 FDA 승인을 기다리고 있는 중이다(Fig. 1).

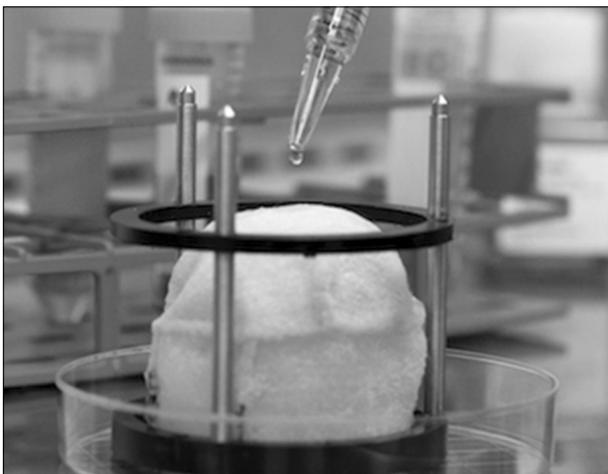


Fig. 1. 3D printing bladder scaffold. Reprinted from Fig. 1 of reference [33].

2) 기관(Trachea)

조직 공학 기술로 제작된 인공 조직/장기에 대한 임상적 적용의 선두 그룹 중 하나인 스웨덴 Karolinska Institute의 연구팀은 2008년에 세계 최초로 환자 유래 줄기세포가 배양된 인공 기관(trachea)을 이식하는 시도를 하였다(18,19). 최초에는 사체로부터 분리한 기관 조직을 이용하였으나, 이후에는 합성 고분자로 제작된 인공지지체를 이용하여 인공 기관을 만들고 임상에 적용하는 시도를 하고 있다(18,19). 2013년에는 미국 Illinois 주의 병원과 협력하여 여아에게 환자 유래줄기세포가 배양된 인공 기관 이식을 시도하였다(Fig. 2).

2. 조직 재생

비교적 구조가 간단한 인공 방광과 기관을 제외하고는 복잡한 구조를 가지는 장기 전체를 재생하는데 있어서 많은 어려움에 봉착한 관계로 현재까지 성공에 이르지 못하고 있다. 따라서, 이에 따른 대안으로서 부분적으로 장기의 실제 기능이 가능한 조직(functional tissue)을 재생하는데 많은 연구자들이 노력을 기울이고 있다.

1) 뼈(Bone)

다양한 원인으로 인해 골결손 환자에게 시행되었던 전통적인 골이식은 자가골 이식과 동종골 이식이었다. 그러나 전통적인 방법의 경우 골 채취의 어려움과 혈종 등의 합병증, 감염, 골유합 및 골형성 효율에 문제점을 가지고 있다(20). 이러한 문제를 해결하기 위해 골형성 세포를 이용한 조직공학적 치료법이 상당히 진행되어 왔으며, 특히 줄기세포의 골형성 분화를 이용해 다양한 연구가 진행



Fig. 2. The windpipe (Bio-Artificial Trachea). Reprinted from Fig. 2 of reference [34].

되고 있다. 이러한 줄기세포의 이식 기술을 활용한 조직공학 기법에 있어서 골세포 분화 및 골밀도 증가 효과가 있는 골전도 매체를 지지체로 사용하고 있으며, 세라믹, 콜라겐, 생분해성 폴리머 등이 주된 재료이다(20). 또한 이러한 지지체에는 BMP-2, BMP-7의 골형성 단백질과 같은 골유도 성장인자들을 함께 적용하여 골 성장을 촉진시키고자 하는 시도들이 있다(20). 또한 TGF- β , IGF, PDGF, FGF 등의 골 성장인자들도 연구되고 있으며 골 재생공학에 있어서 다양한 성과를 기대하고 있다(20).

2) 연골(Cartilage)

조직공학적인 방법으로 연골 조직을 개발하기 위해서는, 배양된 연골세포 또는 줄기세포를 체외에서 삼차원 구조를 가진 형태로 재구성하기 위한 지지체가 필수적이다. 이러한 지지체는 생체안전성, 생분해성 및 물리적 강도가 요구된다. 이러한 지지체의 생체재료로는 고분자 화합물과 천연재료로 구분할 수 있는데 대부분 고분자 화합물이 소수성을 띠고 있는 관계로 생화학적인 처리를 통해 고분자 화합물의 성질을 개선하거나 콜라겐, 피브린, 젤라틴, 키토산, 알지네이트, 아가로즈, 히알루론산 등과 같은 천연 고분자를 활용하여 지지체를 구성한다(21). 또한 연골의 구조적 특수성 때문에 스폰지, 섬유, 겔, 막, 미세구체, 디스크 형태로 설계하는데, 이는 각 연골의 해부학적 특성을 고려하여 설계되고 있다(21).

3) 혈관(Vessel)

화학공학의 발전과 함께 고분자 화합물을 적극 활용함으로써 인공혈관이 개발 되었으며, 특히 Dacron, ePTFE, 폴리우레탄의 고분자 화합물을 직조하여 대형혈관에 이식하였다(22). 또한 헤파린 코팅이나 혈관 내피세포를 증착하는 등의 표면 개질을 통해 6 mm 정도의 혈관도 이식되고 있으나 6 mm 이하의 소형 혈관에서는 협착, 혈전 등의 문제가 아직까지 지속되고 있다. 따라서 최근에는 생분해성 고분자를 이용하여 조직공학적 기법으로 인공혈관을 개발하는 연구가 활발하게 진행되고 있다(22). 생분해성 지지체에 내피세포와 평활근세포를 공배양하는 시스템을 개발함으로써 인공혈관 제작 기술을 연구해 왔으며, 최근에는 조직공학적 기능이 추가된 셀 시트 기반의 인공혈관이나, 줄기세포의 적용 등을 통해 좀더 기능적으로 개선된 인공 혈관을 개발하고 있다(22).

4) 심장조직(Cardiac tissue)

심장은 우리 몸에 가장 중요한 장기로 심장질환에는 크

게 허혈성 심근 질환에 의해 심근 세포가 손상되는 경우가 대부분이다. 따라서 세포치료 및 조직공학적 치료에 대한 연구가 활발하게 진행 중이다. 먼저 세포기반 허혈성 심근 질환치료는 세포에서 분비되는 다양한 혈관 신생인자인 FGF와 VEGF 등이 손상된 심근을 복원시키는 역할을 하는 것에 주목하여 이를 기반으로 한 세포치료제 개발에 대한 연구가 진행 중이다(23). 그리고 줄기세포를 주입하여 심근을 재건하는 줄기세포 심장이식 방법도 연구되고 있다. 이식기반의 세포 치료 기법은 생체재료를 이용하여 젤 타입의 지지체에 줄기세포 및 혈관 신생인자를 혼합해 이식하는 방법으로 발전되었으며 심장 패치 등을 개발하여 세포의 고정성 및 조직 분화능을 향상시키려는 접근법도 활발하게 연구 중이다(23).

5) 간(Liver)

간은 장기자체가 회복 및 재생이 빠른 기관이며, 현재 이식 치료가 활발하게 이루어지고 있는 장기이다. 그러나 공여 장기의 부족으로 많은 환자가 이식 대기중 사망하는 실정이며, 또한 시술 상의 어려움 및 간 이식 후 평생 면역억제제를 복용해야 하는 단점을 지니며, 높은 시술 및 관리 비용 등도 간과할 수 없는 문제점이다(24). 또한 간이식의 경우 적절한 시기에 이루어지지 않으면 환자가 생명을 잃게 되거나 심각한 합병증을 가지게 된다(24). 이러한 문제점을 해결하기 위해 간 기능 보조 치료법이 활발히 연구되고 있으며, 간세포 이식, 인공간, 생인공간 등에 조직공학 연구 기법을 활용하여 문제점을 해결하고자 노력하고 있다. 특히 간 조직과 달리 간세포는 체외배양에 어려움을 가지고 있기 때문에 보조 치료법에서 사용되는 간세포의 배양 성능을 향상시키기 위하여 다양한 조직공학 연구기법이 발전하였다(24). 최근 인공간 시스템 개발에서는 줄기세포를 이용한 간세포 카트리지 개발에 관한 많은 연구가 진행 중이며, 미국의 3D 바이오 프린팅 선두 그룹에서는 간세포 카트리지를 개발하여 40일 동안 세포를 생존 시키는 결과를 도출하기도 하였다(25).

6) 신장(Kidney)

말기 신부전증 환자에게 가장 널리 쓰이고 있는 투석치료는 그 부작용으로 전해질 불균형, 당뇨 등의 합병증, 급성 심부전 등을 야기한다. 따라서 이상적인 치료법은 신장이식수술을 받는 것이지만, 이 또한 공여신장의 부족이라는 문제점을 가지고 있다(26). 그런 이유로 신장 치료부분에 있어서도 재생의학에 대한 연구가 세포 이식, 성장인자 이식, 생체 인공신장 등으로 다양하게 진행되고 있다. 골

수줄기세포, 배아줄기세포를 이용한 세포 치료제 개발이 최근에 시행되고 있는 세포 치료의 종류이며, 신장의 일부 기능을 제공하는 투석치료와 세포 치료가 접목된 신장보조기기(renal assist device, RAD) 같은 장치를 이용하여 신장병 환자의 신장기능을 보조하고 생명을 연장 시키는 연구를 진행하고 있다(26). 또한 신장의 여과와 재흡수 기능 이외에도 다른 기능까지 제공되는 생체 인공장기에 대한 도전은 구조적 어려움을 바이오 프린팅 기법과 융합하여 문제를 해결하고자 하는 방향으로 진행되고 있다.

7) 피부(Skin)

피부는 접근이 용이하고 비교적 단순한 구조의 형태를 가지고 있기 때문에 세포 치료술이 가장 먼저 시행된 조직이며 현재 빈번하게 시도되고 있다. Rheinwald 등에 의해 가장 먼저 조직공학적인 피부를 만들어 낼 수 있었으며(27), 최근에는 분리된 성체줄기세포를 활용한 세포 치료제 개발이 시도되고 있다. 피부는 외형적으로는 얇은 조직이지만 표피와 진피, 피하지방 층은 물론 피부 부속기 등 다양한 조직과 세포로 구성된 복합기관이다(27). 그런 이유로 셀 시트 등의 지지체 기반의 조직공학적 접근이 가장 먼저 시도되었으며, 3D 바이오 프린팅 분사 기법도 활발하게 연구되고 있다.

8) 신경(Nerve)

신경치료의 조직공학적 접근은 다른 조직공학 기술과 큰 흐름을 같이 한다. 줄기 세포와 지지체를 활용하여 연구를 진행하게 되며, 콜라겐 지지체에 신경 세포의 기질 등을 이용하여 다량의 이식세포를 포함하는 인공 신경조직을 접착시켜 이식세포들이 손상신경 부위로 이동하여 신경기능을 회복 시킬 수 있는 환경을 만들어 주는 연구가 이루어지고 있다(28). 또한 해부학적인 구조보다 생리적인 연결 즉 신호전달을 가능하게 하는 조직공학 기술이 더욱 중요시되고 있어, 나노 기술과 반도체 기술 그리고 전기전자적 기술을 접목한 전기적 신호 네트워크가 고안된 세포 배양 장치나 지지체에 연구가 집중되고 있다(28).

SUMMARY

앞에서 언급한 조직공학 및 3D 바이오 프린팅 기술은 국내도 다양한 연구 기관에서 활발히 연구를 진행 중이며, 기존 기술과 융합하여 다양한 질환 분야에서 새로운 성과를 나타내고 있다. 특히 조직재생을 위한 3차원 정밀 바이오 지지체 제작 연구를 진행중인 포스텍(POSTECH)에서

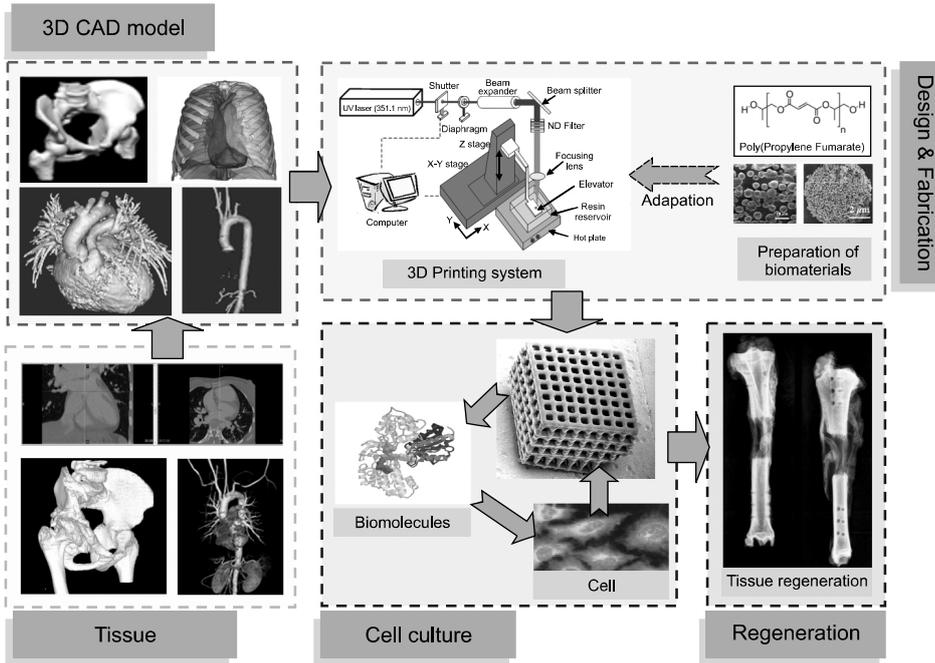


Fig. 3. Various application using 3-D precision scaffold.

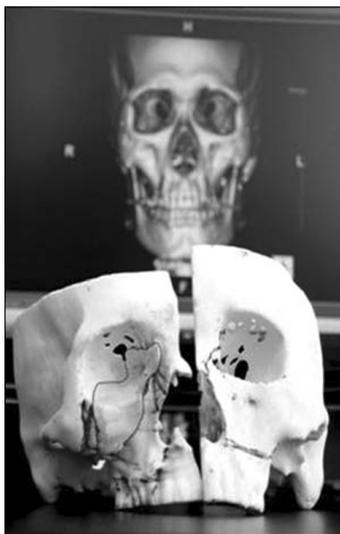


Fig. 4. 3D Printed skull implantation. Reprinted from Fig. 4 of reference [4].

는 특정 세포가 원하는 조직으로 성장할 수 있도록 효과적인 분화 방법 연구를 진행 중이다(29,30). 이와 함께 안전성을 보장하기 위한 생체적합 재료, 생분해성 재료 연구 및 CAD (computer aided design)/CAM (computer aided manufacturing) 기술을 기초로 한 자동화된 지지체 제작 시스템 개발 연구 그리고 바이오 지지체의 재생을 위한 활성화(activation) 기술 연구 등을 통해 국내 바이오 프린팅

을 활용한 조직공학연구의 선두 주자를 차지하고 있다 (Fig. 3)(29).

패속조형 기술을 이용하여 인공뼈, 지지체, 약물전달장치 개발을 진행중인 서울대학교에서는 적층 기술과 마이크로 절삭 가공기술을 동시에 사용하는 장치(Nano Composite Deposition System, NCDS)를 개발하였으며, 하이브리드 공정을 통하여 정밀한 3차원 형상의 제작이 가능한 구조를 연구하고 있다(29).

삼성서울병원 이비인후과에서 국내 최초로 부비동 수술에 3D 프린터를 이용함에 따라 수술 수 부작용 중 하나인 얼굴, 눈 함몰 가능성을 최소화 하는 연구를 진행하였다. 특히, 기존의 CT 등 영상의학검사 자료에만 의존해 수술을 진행할 경우 얼굴 골격을 정확히 확인하기 힘들어 수술 과정에서 부정교합이 발생할 가능성이 존재함으로 이 점을 해결하기 위해 치과용 모형물을 만드는 벤처회사에 CT영상을 의뢰하여 환자의 수술 부위의 골격을 3D 프린터를 이용해 모형물을 제작하였다. 이를 토대로 수술 중 예상되는 얼굴 골격 절제 범위를 미리 확인할 뿐만 아니라 절제 부위의 뼈의 두께, 정제 방향의 중용 구조물 등을 실시간으로 확인하며 수술에 이용 가능한 연구를 진행하였다(Fig. 4).

가장 임상적으로 성공한 케이스는 포스텍과 서울 성모병원이 공동으로 진행한 비강 인공지지대이다. 태어날 때부터 코와 콧구멍이 없었던 몽골소년에게 3D 프린팅 기술

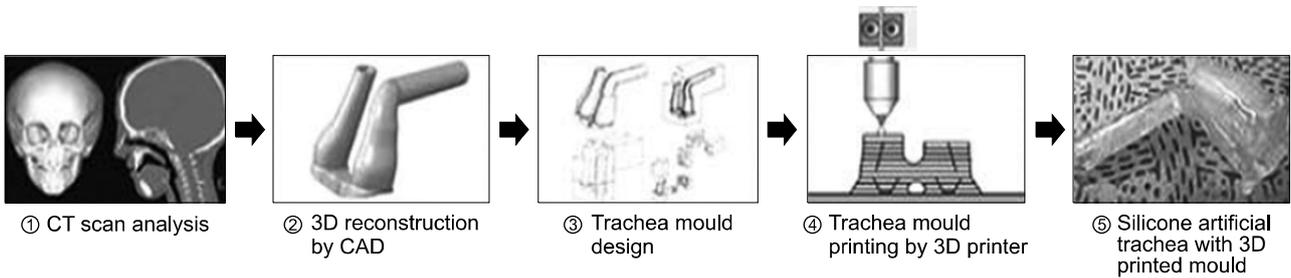


Fig. 5. 3D Printing nostril stent. Reprinted from Fig. 5. of reference [4].

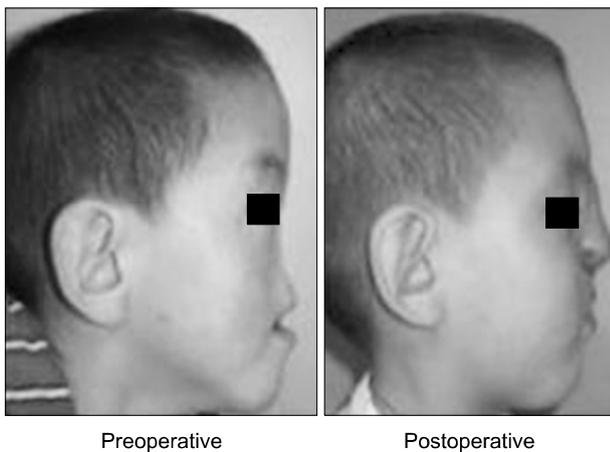


Fig. 6. Implanted 3D Printing nostril stent. Reprinted from Fig. 6 of reference [4].

을 이용하여 인공 코에 맞춤형 인공 콧구멍, 기도 지지대를 넣어 성공적으로 안착하였으며, 시중에 유통되는 인공 지지대는 매우 단순한 구조로 환자에 적용하기 불가능 하기 때문에 3D 프린팅 기술로 인체에 무해한 실리콘을 넣어 환자 맞춤형 기관을 완성하여 이식하였다(Fig. 5, 6)(31,32).

결론

장기 이식 치료는 이식 수술 기법 및 수술 후 관리의 발전을 통해 현대의학에서 상당한 효과를 보이고 있다. 그러나 국내의 여건상 기증 장기 부족으로 인해 수많은 환자들이 이식 치료를 받지 못하고 있는 실정이다.

조직공학 분야에서는 3D 바이오 프린팅 기술의 연구 개발을 통해 다양한 인체 조직 및 장기들을 제작하고자 노력하고 있다. 융합 기술인 3D 바이오 프린팅 기술이 성숙되면 장기 이식치료에서 가장 중요한 장기 수급 문제뿐만 아니라 나아가 면역 반응 등 이식치료 시 야기되는 많은 문제들이 해결될 것으로 기대된다. 이러한 기술의 장점은 이

식치료를 기다리는 더 많은 환자들에게 맞춤형 치료까지 제공해 줄 것으로 생각되며, 환자의 생명 연장 및 삶의 질 향상에 큰 기여를 할 것 사료된다. 또한 본 기술이 성숙될 경우 바이오 인공장기 개발뿐만 아니라 제약, 재활, 간호, 의료기기 등의 의료 전문분야의 중개임상연구에 활용 될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2015년도 가천대 길병원의 연구지원사업(No. FRD2014-02)과 한국연구재단의 이공분야기초연구사업(No. 2014R1A1A2A16054777)의 지원을 받아 진행하였으며, 이에 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

- 1) Yoo JJ, Lee IW, ed. Regenerative medicine. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:3-35. (유지, 이일우, 편집. 재생의학. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:3-35.)
- 2) Klebe RJ. Cytoscribing: a method for micropositioning cells and the construction of twoand three-dimensional synthetic tissues. Exp Cell Res 1988;179:362-73.
- 3) Derby B. Printing and prototyping of tissues and scaffolds. Science 2012;338:921-6.
- 4) Lee SJ. Future of the medical industry which affected by 3D printing technology. Cheongwon: Korea Health Industry Development Institute; 2014. (이승재. 3D 프린팅 기술이 바꿀 보건 산업의 미래. 청원: 한국보건산업진흥원; 2014.)
- 5) Lee CH. The utilizations and prospects of 3D printer in the medical industry. Deajeon: Institute for Infromation & Communications Technolog Promotion; 2014. (이창현. 의료산업에서 3D 프린터 활용과 전망. 대전: 정보통신기술진흥센터; 2014.)
- 6) Park SH. Leverage expanding trend and sustainable development 3D printing customized technology of bio material. Korean Health Industry Donghyang 2014;28:22-7. (박석희. 바이오 소재의 지속적 개발과 3D 프린팅 맞춤형 기술활용 확대

- 추세. 보건산업 동향 2014;28:22-7.)
- 7) Xu T, Jin J, Gregory C, Hickman JJ, Boland T. Inkjet printing of viable mammalian cells. *Biomaterials* 2005;26:93-9.
 - 8) Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *P T* 2014;39:704-11.
 - 9) Orlando G, Wood KJ, Stratta RJ, Yoo JJ, Atala A, Soker S. Regenerative medicine and organ transplantation: past, present, and future. *Transplantation* 2011;91:1310-7.
 - 10) Lanza RP, Langer RS, et al. Principles of tissue engineering. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press: 2007.
 - 11) Stanton MM, Samitier J, Sánchez S. Bioprinting of 3D hydrogels. *Lab Chip* 2015;15:3111-5.
 - 12) Malda J, Klein TJ, Upton Z. The roles of hypoxia in the in vitro engineering of tissues. *Tissue Eng* 2007;13:2153-62.
 - 13) Malda J, Rouwkema J, Martens DE, Le Comte EP, Kooy FK, Tramper J, et al. Oxygen gradients in tissue-engineered PEGT/PBT cartilaginous constructs: measurement and modeling. *Biotechnol Bioeng* 2004;86:9-18.
 - 14) Malladi P, Xu Y, Chiou M, Giaccia AJ, Longaker MT. Effect of reduced oxygen tension on chondrogenesis and osteogenesis in adipose-derived mesenchymal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C1139-46.
 - 15) Radisic M, Malda J, Epping E, Geng W, Langer R, Vunjak-Novakovic G. Oxygen gradients correlate with cell density and cell viability in engineered cardiac tissue. *Biotechnol Bioeng* 2006;93:332-43.
 - 16) Wendt D, Stroebel S, Jakob M, John GT, Martin I. Uniform tissues engineered by seeding and culturing cells in 3D scaffolds under perfusion at defined oxygen tensions. *Biorheology* 2006;43:481-8.
 - 17) Atala A. Tissue engineering of human bladder. *Br Med Bull* 2011;97:81-104.
 - 18) Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008;372:2023-30.
 - 19) Baiguera S, Birchall MA, Macchiarini P. Tissue-engineered tracheal transplantation. *Transplantation* 2010;89:485-91.
 - 20) Yoon TL, Kim HG. Bone. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:829-48. (윤택립, 김형근. 뼈. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:829-48.)
 - 21) Min BH, Lee HJ. Cartilage. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:849-76. (민병현, 이현정. 연골. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:849-76.)
 - 22) Nho IS. Blood vessels. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:731-50. (노인섭. 혈관. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:731-50.)
 - 23) Park YD, Choi J, et al. Cardiac tissue and valves. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:751-60. (박용두, 최재순, 등. 심장 및 심장 판막. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:751-60.)
 - 24) Lee SG, Lee JH. Liver. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:779-98. (이석구, 이지현. 간. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:779-98.)
 - 25) Struecker B, Raschzok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:166-76.
 - 26) Kang DH. Kidney. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:799-810. (강택희. 신장. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:799-810.)
 - 27) Park KC. Skin. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:965-72. (박경찬. 피부. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:965-72.)
 - 28) Oh SH, Lee JH. Peripheral Nerve. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:899-916. (오세형, 이진호. 말초신경. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:899-916.)
 - 29) CHO Alliance. Market trend and realities of the 3D printing based bio and medical technology. Seoul: CHO Alliance; 2015. (CHO Alliance. *의료용 3D 프린팅 기반 바이오, 메디칼 융합기술 시장 실태와 전망*. 서울: CHO Alliance; 2015.)
 - 30) Cho DW, Kang HW, et al. Digital fabrication of artificial scaffold. In: Yoo JJ, Lee IW, ed. *Regenerative medicine*. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2010:611-26. (조동우, 강현욱, 등. 인공지지체의 디지털 가공. In: 유지, 이일우, 편집. *재생의학*. 제3판. 서울: 군자출판사; 2010:611-26.)
 - 31) Kim SW, Cho DW, et al. A new standard treatment for a functional nostril reconstruction of the congenital arhinia. *Korean Health Industry Donghyang* 2014;28:16-21. (김성원, 조동우, 등. 선천성 무비증 환아 기능성 코 재건 수술 새로운 치료 기준 제시. *보건산업 동향* 2014;28:16-21.)
 - 32) Ha DH, Chung JW, et al. Successful clinical application of 3D printing technology for preventing construction of trachea with patient-specific stent. *Proceedings of KSPE 2014 Spring Conference*. Seoul: Korean Society for Precision Engineering; 2014:227-8. (하동현, 정진우, 등. 선천성 코 결여 환자의 성공적인 기관 재건을 위한 3D 프린팅 기술의 임상적 활용: 비공, 비강에서의 협착 방지용 환자 맞춤형 스텐트. *한국정밀공학회 2014년 춘계학술대회 논문집*. 서울: 한국정밀공학회; 2014:227-8.)
 - 33) Wake Forest School of Medicine website. [cited 2015 Dec 17]. Available from: <http://www.wakehealth.edu/WFIRM>.
 - 34) University College London website. [cited 2011 Jul 7]. Available from: <https://www.ucl.ac.uk/news/news-articles/1107/11070701>.