

# 타이타늄 임플란트 골유착시 성장인자들의 발현 ; TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4

경희대학교 동서신의학병원 치대병원 구강악안면외과  
가톨릭대학교 임상치과대학원<sup>2</sup>

조교수 지유진<sup>1</sup> 김수현<sup>2</sup>

## ABSTRACT

### Expression of Growth factors during Osseointegration of Titanium Implant ; TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4

<sup>1</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental Hospital,  
East-West Neo Medical Center, Kyunghee Univeristy

<sup>2</sup>Graduate Shool of Clinical Dental Science, The Catholic University of Korea  
Yu-Jin Jee<sup>1</sup>, Soo-Hyun Kim<sup>2</sup>

Osseointegration is a result of bone formation and bone regeneration process, which take place at the interface between bone and implant and biologic determinants such as cytokine, growth factors, bone matrix proteins play an important role in osseointegration. The purpose of this study is to compare the expression of TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 during osseointegration.

We designed an experimental group which was inserted with a RBM surface titanium implants and machined surface, and compared with a control group which had a simple bone cavity and normal bone. Titanium implants were placed into tibia of 8 rabbits. We compared the expression of TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 using RT-PCR (reverse transcriptase chain reaction) analysis in day 3, 7, 14 and 28 of implant insertion.

According to the results, growth factors of experimental groups were more expressed than control groups. Among experimental groups, expression of TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP-4 of RBM group had tendency to increase more at 14th, 28th days than Machined surface group.

Therefore, our results suggest that TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP4 are expressed within the bone around the implant and more increased around rough surface implants while osseointegration occurs after dental implant insertion.

Key words : dental implant, growth factors, osseointegration, RT-PCR

## 서론

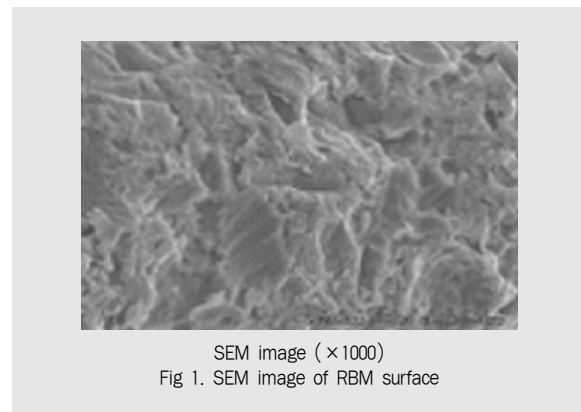
골유착 (osseointegration)이란 골과 임플란트 사이의 계면에서 발생하는 골형성, 골재형성 과정의 결과로서 임플란트 식립 후 뿐만 아니라 구강 내에서 기능적 부하 (functional loading)가 가해지는 동안 안정적으로 유지될 수 있는 단단한 결합 (rigid fixation)을 의미한다<sup>1,2,3</sup>. 골유착의 기전에 대한 연구는 많이 시행되어져 왔으나 세포수준에서의 기전 (cellular and molecular events)은 아직까지 명확하지 않다<sup>4,5</sup>. 최근 분자생물학의 발전으로 임플란트 표면과 골 사이에서 골유착시 cytokine, growth factor, bone matrix protein 등과 같은 biologic determinants에 대한 연구가 시행되고 있으며<sup>6,7</sup> 또한 임플란트 디자인, 특히 표면과 관련하여 임플란트 표면에 단백질을 접착시키거나 임플란트 식립시 성장인자를 투여하여 골형성을 증가시키려는 방법들에 대한 연구도 시도 되고 있다<sup>8</sup>. 특히 표면형태, 거칠기 증가에 대한 골아세포에 대한 반응과 같은 세포수준의 연구들이 시행되고 있으며<sup>9</sup> 타이타늄 임플란트의 표면 거칠기는 골아세포의 증식과 cytokine의 생성 및 무기질화에 영향을 미친다고 보고되고 있다<sup>10,11,12</sup>. 이러한 임플란트에서의 분자생물학적 연구는 활성화되고 있으나 아직까지 그 결과는 미미하다.

본 연구는 이러한 연구배경과 같은 맥락에서 골유착시 성장인자 (growth factors)에 대한 발현양상을 알아보고자 하였다. 여러 성장인자들중 일반적으로 골형성에 중요한 작용을 하는 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4을 선택하였으며 이들 성장인자들이 골 유착시 발현되는지 여부와 또한 발현되면 골결손부 골치유시 발현과 어떠한 차이를 보이는지 여부를 알아보고자 하였으며 또한 임플란트 표면 차이에 따라 어떠한 발현차이를 보이는지 알아보고자 하였다.

## 연구 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

체중 2.5Kg~ 3Kg의 가토 8 마리를 암수 구별 없이 실험동물로 사용하여 실온에서 동물용 고형사료와 물을 이용하여 일정기간 사육하였다. 치과 임플란트는 특별 제작 주문한 직경 3mm, 높이 5mm 의 나선 형태의 동물 실험용 임플란트 (오스템, 한국)을 사용하였으며, Resorbable Blasting Media (RBM) surface, Machined surface 등 2 가지 다른 표면 구조를 가지고 있었다 (Fig 1).



### 2. 실험방법

#### 1) 실험군과 대조군 선정

실험군은 다시 RBM surface 임플란트를 식립한 군 (R group) 과 Machined surface 임플란트를 식립한 군 (M group)으로 분류하였으며 대조군은 직경 3mm, 높이 5mm 의 와동만 형성한 군 (C group), 아무런 처치도 하지 않은 인접골 (N group) 으로 선정하였다.

#### 2) 수술방법

전신마취를 위하여 Ketamine HCL (Ketalar, 유한양행, 한국) 30mg/kg 와 Xylazine HCL (Rompun, 바이엘코리아, 한국) 10mg/kg을 혼합

하여 근육주사 하였다. 가토를 양아위(supine position)로 고정하고 양측 경골 내측부를 제모한 뒤 베타딘 용액을 도포하여 소독하고 국소마취와 지혈목적으로 1:100,000 epinephrine을 함유한 2% lidocaine HCL (유한양행, 한국)을 피하 주사 하였다. 경골 내측부를 절개하고 층별 박리를 통해 경골을 노출시킨 후 경골 관절면에서 1cm 하방에 RBM surface, machined surface 임플란트를 각각 식립 하였고 직경 3mm, 깊이 5mm의 골와동을 형성 하였다 (Fig 2). 그 후 생리 식염수로 깨끗이 세척한 뒤 3-0 흡수성 봉합사와 비흡수성 봉합사로 층별 봉합하였다. 반대쪽을 같은 방법으로 수술하였다. 실험 동물은 술 후 감염예방과 저작 곤란으로 인한 영양 결핍을 방지하기 위하여 3일간 Gentamycin (젠타마이신주, 한국유나이티드, 한국) 20mg/kg 과 Cyanocobalamin (뼈콤핵사주사, 유한양행, 한국) 2ml를 근육주사 하였다.

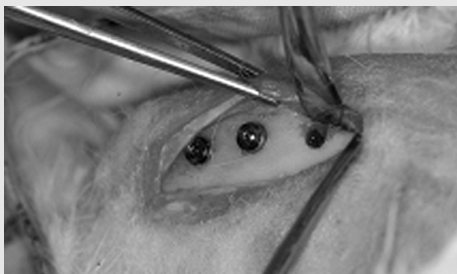


Fig 2. Operation  
Photograph show 2 implants (RBM surface, machined surface) and bony defects. Periosteum was elevated and implants were inserted in rabbit tibia.

### 3) 방사선학적 검사

수술 후 3일, 7일, 14일, 28일 각 시기에 채취된 임플란트 식립부와 골 결손부를 치과용 교합필름을 이용하여 일정거리 하에서 65kvp, 7.5mA, 25msec의 조건으로 촬영하여 방사선학적 사진촬영을 하였다.

### 4) 조직표본제작

수술 후 3일, 7일, 14일, 28일에 각 실험군에서 2마리씩 희생시켜 우측 경골부에서 조직형태 계측학적 관찰을 위한 조직표본을 얻었다. 탈회표본 제작을 위하여 채취한 임플란트 식립부 검체를 10% 중성 포르말린에 3일간 일차 고정후 흐르는 물에서 세척하였고 5% 포르산과 구연산 나트륨을 동량으로 희석한 탈회액에서 5일간 탈회를 하였다. 그 후 조직을 조직캡슐에 넣어 흐르는 물에 12시간 동안 수세한 다음 통상의 방법으로 glycolmethacrylate 레진을 사용한 포매를 시행하였다. 임플란트를 4 $\mu$ m 두께로 시상연속 절편을 제작하였으며 제작된 절편은 Harri's Hematoxyline을 여과지에 40분간 여과를 시행한 후 30분간 수세하고 Eosin 용액에 2분간 적용후 10분간 수세하여 Hematoxyline & Eosin 염색을 시행하여 광학 현미경 하에서 전반적인 조직학적 양상을 관찰하였고 조직 형태 계측 프로그램 (Kappa image base control 2.3.5, Olympus, Japan)을 이용하여 임플란트-골접촉률(Bone implant contact ratio)은 피질골내에 있는 상위 나사선 2개에서의 골 접촉률을 좌, 우 측정하여 평균값을 구하였다.

### 5) Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Analysis

골형성에 관여하는 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 의 발현을 RT-PCR analysis를 이용하여 다음과 같이 검사하였다. 조직 표본제작을 위해 수술 후 3일, 7일, 14일, 28일에 희생시킨 2마리의 좌측 경골부에서 임플란트와 골 결손부에서 직경 7mm 원통 형태의 골을 채취하여 하였고 식립부에서 10mm 떨어진 아무런 처치를 하지 않은 인접골을 부가적으로 채취하고 와동을 형성한 군과 같이 대조군으로 하였다.

### (1) Total RNA isolation

채취된 골편을 즉시 액화질소에 넣어 급냉시킨 뒤 막자사발에서 잘게 부수고 임프란트는 제거하고 Trizol (Invitrogen Co, USA)를 첨가한 후 1/10 배의 chloroform으로 처리하여 상층을 분리하였다. 다음 동량의 isopropanol로 처리하여 pellet을 DEPC-D.W 70% ethanol로 씻은 후 건조시켜 DEPC-DW에 녹였다.

### (2) cDNA synthesis

분리된 total RNA를 random primer로 70°C에서 5분간 annealing 후 10 mM dNTPs (Roche Germany), RNasin, AMV (Avian Myoblastosis Virus) reverse transcriptase (Promega, USA), 5 x buffer (Promega, USA)를 42°C에서 1시간 반응시켰다. cDNA는 260 nm에서 흡광도를 측정하여 reverse transcription reaction을 실시하였다.

### (3) reverse transcription-PCR

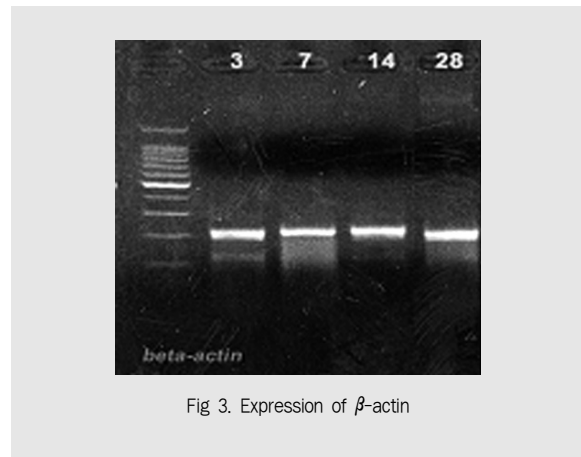
정량된 cDNA로 TDMH (670mM Tris-HCl (pH 8.8), 1% Tween 20, 166mM ammonium sulphate, 100uM dNTP, 2mM magnesium chloride buffer, 10uM sense 및 antisense primer, 1 unit Taq polymerase 및 증류수를 가하여 총량을 25  $\mu$ l로 한 후 58°C에서 30분간 처리한 후 다시 92°C에서 15초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초간 35회 실시한 후 72°C에서 10분간 PCR 반응을 시켰다. Primer sequence는 다음 Table 1 와 같았다.

PCR 반응이 종료된 검체 들에서 각 산물을 10 $\mu$ l씩 취하여 6 $\times$ loading buffer (0.25% bromphenol blue, 0.25% xylene cyanol, 30% glycerol in water) 2 $\mu$ l와 혼합하여 2% 한천 겔 (agarose gel)에

Table 1. Primer sequences

Protein	Forward	Reverse	bp
TGF- $\beta$	CGGCAGCTGTACATTGACTT	AGCGCACGATCATGTTGGAC	271
IGF-I	GTACTTCAGAAGCAATGGGA	GGTGCGCAATACATCTCCAG	345
BMP2	AGGTGTCTCCAAGAGACA	AGGTGTCTCCAAGAGACATG	253
BMP4	GCTGGCCATTGAGGTGAC	GAATGGCGACGGCAGTTC	257

From: Morone: Clin Orthop, Volume(351). June 1998.252-65

Fig 3. Expression of  $\beta$ -actin

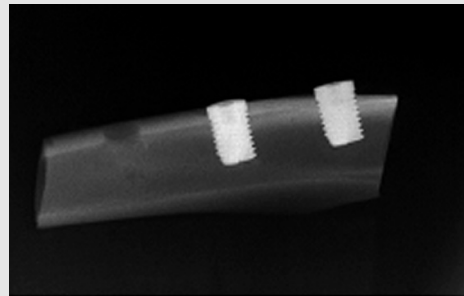
100V에서 30분간 전기 영동하고 ethidium bromide로 염색하여 gel document system (Bio-Rad, USA)에서 분석하였다.

### 6) Quantitative analysis of PCR-product

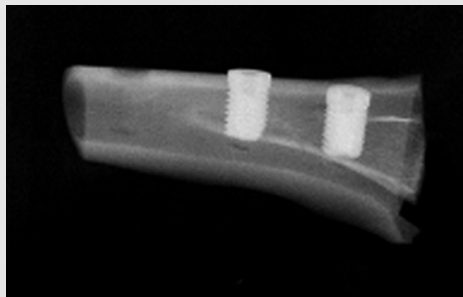
각 군에서 발현된 성장인자들의 PCR-product 상을 스캔하여 Quantity one-4.4.1 (BIO-RAD, USA) 프로그램을 이용하여 발현상을 분석하였다. 분석방법은 컴퓨터상에서 스캔된 각각의 사진에서 가장 어두운 배경부분과 가장 밝은 부분의 수치를 설정하고 발현부에 대한 상대치를 구하여 각 시기별, 군간의 발현차를 관찰하였다. TGF- $\beta$ , IGF-I의 사진에서는 가장 흰부분을 1253, 가장 어두운 부분을 403으로 설정하였고 BMP2, 4에서는 각각 1106, 542으로 설정하였다.



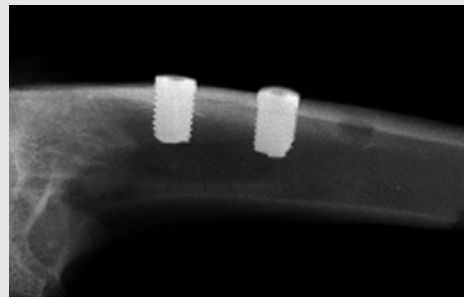
4-A. 3rd day



4-B. 7th day



4-C. 14th day



4-D. 28th day

Fig 4. Radiographic features of 3rd, 7th, 14th, 28th day after implantation. Radiographs show 2 implants and bony defect. There are no bony resorption, inflammation around the implants and radiopacity slightly increase in bony defect.

## 연구성적 및 결과

### 1. 육안 및 방사선 검사

RBM 과 Machined surface 임플란트의 실험군은 식립후 3일, 7일, 14일, 28일간의 육안 및 방사선 검사를 시행하였으며 실험 동물은 수술 후 희생시까지 어떠한 특이한 합병증 (염증 반응, 매식체의 노출)없이 건강하게 생존하였다. 방사선 소견상으로 식립 후 임플란트 주변으로 골 흡수는 보이지 않았으며 나사선 안쪽으로 골이 형성되는 방사선 불투과상이 관찰 되었다. 따라서 골유착이 되어짐을 확인할 수 있었다. 와동형성을 한 대조군에서는 시간이 지남에 따라 방사선 불투과성이 증가함으로써 골이 치유되는 것을 알 수 있었다 (Fig 4).

### 2. 조직 형태 계측학적 소견

시간이 경과함에 따라 RBM, Machined surface 임플란트는 모두 피질골 층내에서 골접착이 증가하고 있었다.

골과 임플란트 접착률 (BIC)을 측정한 결과는 Machined surface에서는 수술 후 3일째 5%, 7일째 6.2%, 14일째 6.6%, 28일째에는 24.6% 로 증가하였고 RBM 군에서는 3일째 9%, 7일째 5%, 14일째 8.7% 28일째에는 35.5% 로 증가되었다. 두 군 모두에서 증가 추세를 보였고 표면이 거칠은 RBM 이 machined surface 임플란트 보다 좀 더 많은 접착율을 보이고 있었다 (Fig 5).

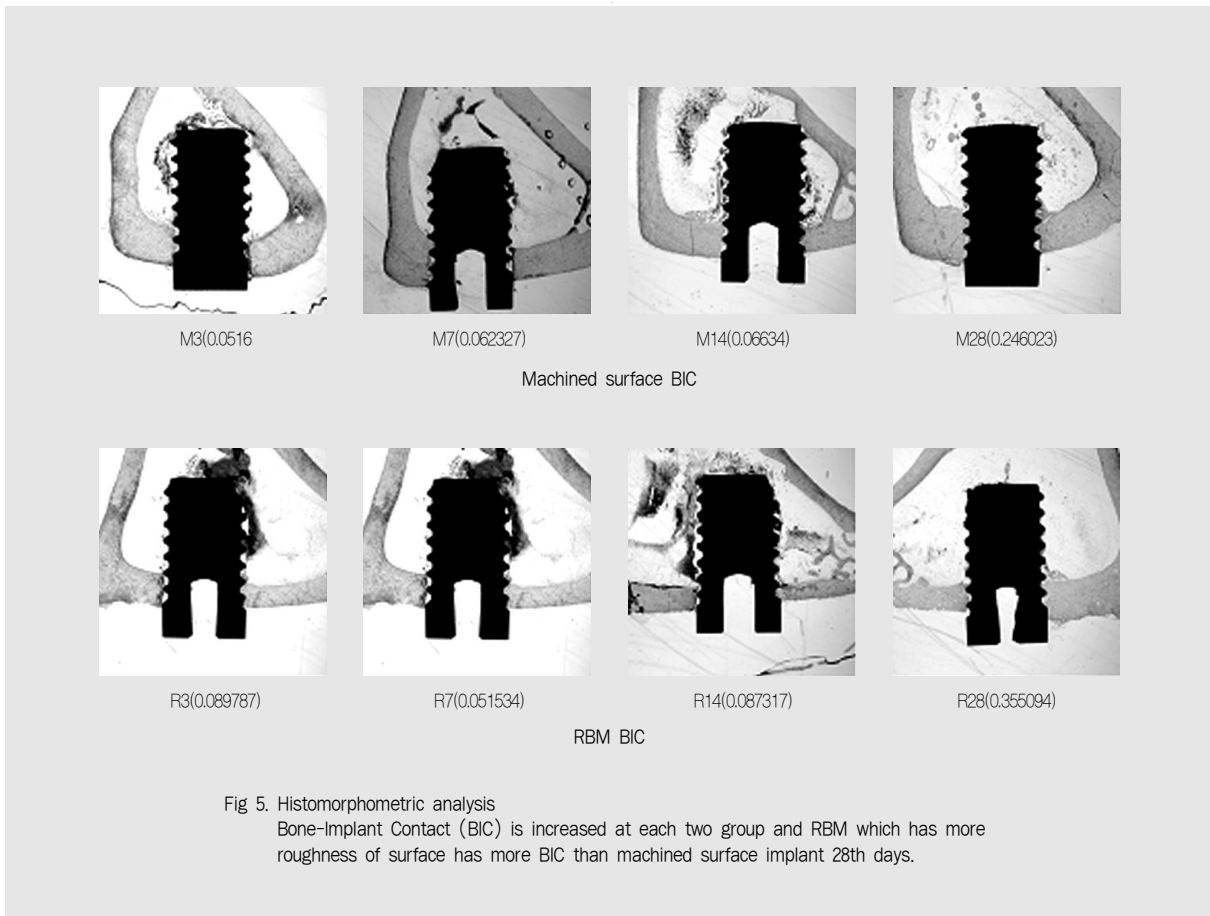


Fig 5. Histomorphometric analysis  
Bone-Implant Contact (BIC) is increased at each two group and RBM which has more roughness of surface has more BIC than machined surface implant 28th days.

### 3. RT-PCR 소견(Fig 6, 7)

#### 1) TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  mRNA 발현은 모든 시기에서 R 군, M 군과 C 군이 N 군보다 증가된 발현상을 보였다. 이는 골형성 반응이 없는 인접 골인 N 군과는 달리 R, M, C 군 모두에서 골형성 반응이 활발히 일어나는 것을 의미한다. 특히 R 군에서 시간이 증가됨에 따라 발현상이 증가되어 14일, 28일에서는 M 군, C 군 보다 높은 발현상이 관찰되었다.

#### 2) IGF-I

IGF-I mRNA 의 발현은 TGF- $\beta$ 의 발현과 유사한 발현상을 보였다. 특히 임플란트를 식립한 R, M 군이 각 시기에서 대조군보다 높은 발현상을 보였다. 특히

임플란트를 식립한 군중 R 군이 시간이 증가됨에 따라 IGF-I mRNA의 발현이 증가되었고 14일, 28일에서 M 군 보다 높은 발현상을 관찰할 수 있었다.

#### 3) BMP2

R 군, M 군, C 군, N 군 모두에서 BMP2 mRNA의 발현이 관찰되었다. 그러나 시간이 경과함에 따라 골형성 반응이 일어나는 R 군, M 군, C 군에서는 BMP2 mRNA이 발현이 증가되는 형태를 보인 반면 골형성 반응이 없는 N 군에서는 BMP2가 차츰 감소하여 일정한 형태를 보이고 있었다. R 군 과 M 군사이에서의 발현차이는 일정하지는 않지만 초기 3일, 7일에서는 M 군이 R 군 보다 높은 발현상을 보였다. 그러나 시간이 경과함에 따라 R 군과 M 군 사이에 큰

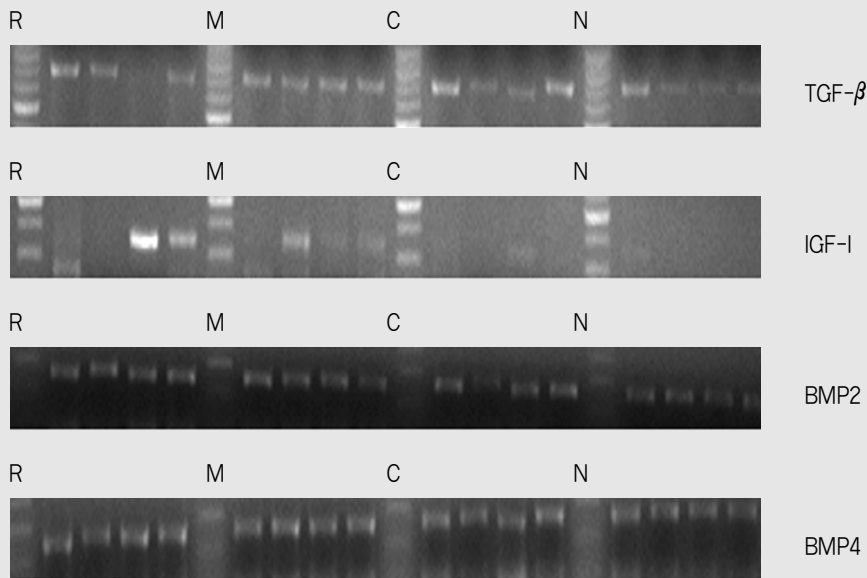


Fig 6. Expression of Growth factors

차이는 보이지 않았다.

#### 4) BMP4

초기 3일, 7일에서 R 군, M 군이 C 군, N 군 보다 높은 발현상을 보였다. 특히 M 군은 시간이 경과함에 따라 발현상이 감소하였으나 R 군은 다른 세군 보다 높은 발현상 관찰되었다.

#### 총괄 및 고찰

임플란트를 이용한 수복치료는 계속 증가하고 있지만 골의 양이 부족하거나 골질이 불량한 경우에는 아직도 임플란트 실패율이 높은 것으로 보고 되고 있다. 따라서 최근에는 생체 친화적이면서 골과의 유착률을 높여 저작시에도 안정적으로 견딜 수 있고 치료기간이 짧으면서 즉시 하중에 견딜 수 있는 임플란트에 대해 많이 연구되고 있다<sup>3)</sup>. 이를 위해 임플란트의 디자인

및 임플란트의 표면을 다양하게 변경시켜 골과의 유착률을 높일 수 있는 방법들이 연구 되고 있다. 골유착에 대한 기전은 조직학적으로 밝혀졌지만<sup>2,4)</sup> 골유착에 대한 분자생물학적 수준의 연구는 많지 않았고 골유착에 관여하는 성장인자나 세포외 기질 단백질 등이 어떻게 발현되어 임플란트 표면과 골유착을 하는지는 아직 규명되지 않은 상태이다. 지금까지 알려진 바로는 임플란트를 골에 식립시 골유착이 일어나는 기전에는 임플란트 표면에서 골아세포들이 증식 분화되어 골침착을 증진시켜 신생골이 형성되는 contact osteogenesis 와 임플란트 표면 그 자체에서 신생골이 형성되지 않고 분화된 골아세포들이 임플란트 주변으로 이주하여 뼈가 채워지는 distance osteogenesis 가 있다<sup>2)</sup>. 골형성시 혈관화가 일어나며 그 후 면역체계를 담당하는 섬유화가 일어나고 골아세포들은 활발하게 골기질을 분비한다. 이때 골형성에 중요한 작용을 하는 여러 가지 생물학적 인자들이 있는데 특히 골형성과 관련된 성장인자들이 골조

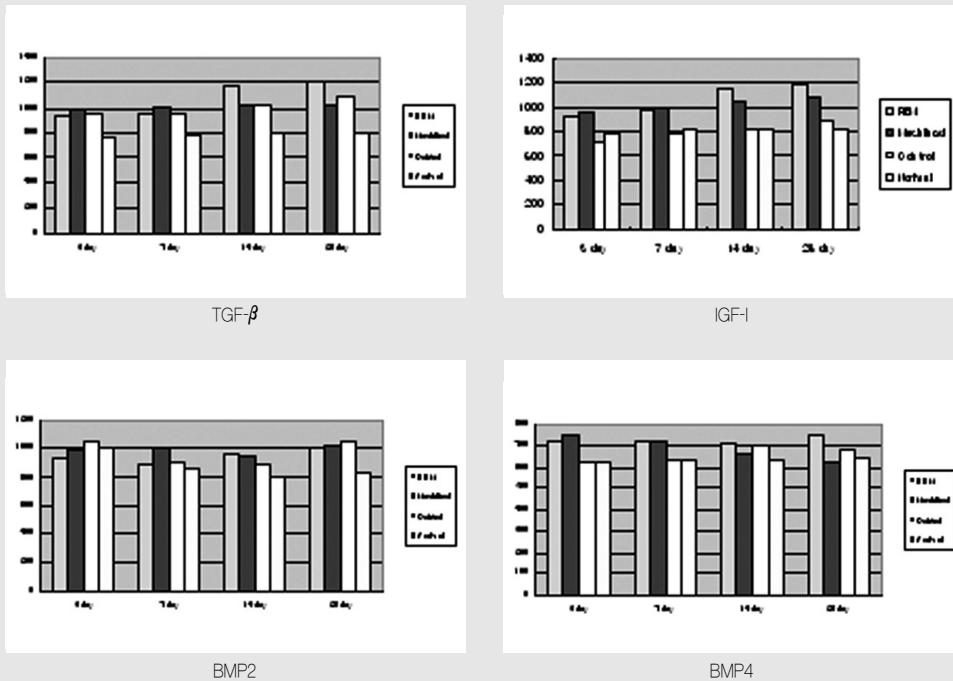


Fig 7. Quantitative analysis of growth factors  
Growth factors of experimental groups were more expressed than control groups. In the experimental groups, expression of TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP-4 of RBM group had tendency to increase more at 14th, 28th days than Machined surface group.

직의 기질에 존재하여, 골형성과 흡수에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

본 연구의 주목적은 임플란트 식립후 골유착시 실제로 여러 골형성 인자들이 발현되는지를 관찰하는 것으로 또한 임플란트에서 표면처리 방법을 달리 했을 때 즉 RBM 과 Mached surface 의 임플란트 골유착시에는 이들 성장인자들이 어떻게 달리 발현되었는지를 비교 분석하는 것이다. 골 형성과 관련된 성장인자로는 골절, 골신장, 골결손부등에서 골 형성 반응이 일어날 때 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 등의 성장인자를 선정하였다. 또한 임플란트 표면처리 방식에 따른 성장인자의 발현차이를 관찰하기 위하여 machined surface 와 RBM surface 의 임플란트를 사용하였다. 대조군

은 두 군으로 분류하여 설정하였는데 골형성 반응이 일어날 때와 골형성 반응이 없을 때 성장인자들의 발현차이를 조사하기 위하여 아무런 처치도 하지 않은 단순 인접골부를 N 군으로 하였으며 골형성 반응이 일어날 때 임플란트 표면에서 특이적으로 많이 발현되는 성장인자를 검사하기 위하여 임플란트 크기와 유사한 와동을 형성한 군을 C 군으로 하였다. 성장인자들의 발현 양상은 RT-PCR 방법을 이용하여 각 성장인자들의 mRNA 가 각 시기에 발현되는 지를 검사하였고 이를 컴퓨터 프로그램을 이용하여 양적 비교를 시행하였으며 임플란트 표면차이에 따른 성장인자들의 발현차이가 조직학적으로 골형성과 어떠한 관련이 있는 지를 알기 위해 각 임플란트 군에서 BIC를 측정하였다.

실험결과 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 등의 성장인자들은 임플란트를 식립한 군에서 모두 발현되었다. 골형성 반응이 일어나지 않는 N 군과 비교해 높은 발현상을 보여 임플란트 주변으로 골형성 반응이 일어날 때 이들 성장인자들이 발현되어 골유착에 중요한 역할을 담당함을 알 수 있었다. 특히 골형성 반응이 일어나는 또 다른 대조군인 C군과 비교하면 IGF-I은 임플란트를 식립한 군에서 상대적으로 높게 발현되었다. IGF-I은 일반적으로 골아세포들이 골형성을 할 수 있도록 자극하는 성장인자로 알려 졌다<sup>18)</sup>. 이 인자의 발현이 높게 발현됨은 임플란트와 관련된 골형성이 보통의 골결손부에서 일어나는 골형성과는 다름을 의미할 수 있다. 즉 다른 성장인자들 보다 IGF-I의 골아세포 자극이 골유착에 더 큰 영향을 미치는 것으로 여겨질 수 있다. 이를 임상에 응용하면 임플란트 식립후 외인성 IGF-I의 국소투여와 같은 방법으로 골유착을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다.

TGF- $\beta$  역시 IGF-I과 유사한 발현상이 관찰되었다. 특히 14일, 28일에서 거친 표면 임플란트에서(R군) 보다 높은 발현상이 관찰되었다. 이는 14일, 28일에서 R군의 BIC가 M 군보다 높게 측정된 결과와 연결지어 보면 증가된 TGF- $\beta$ 의 발현으로 인해 골유착의 증가를 보임을 알 수 있다. 즉 거친 표면의 임플란트의 경우 TGF- $\beta$ 의 발현이 증가되어 골아세포 이주, 골기질형성 등의 작용을 통해 보다 많은 골형성이 일어남을 의미한다.

골아 세포가 생산하는 TGF- $\beta$ 는 BMP 와 같은 골형성 유도능은 없지만 골막에 대한 투여실험 등에서 골형성을 촉진할 수 있다는 것이 알려져 있다. bone-implant integration 에 있어서 TGF- $\beta$ 가 어떠한 역할을 하는지 명확히 밝혀지진 않았지만 혈소판유래 성장인자와 같이 그것들은 혈소판에 의해 집성되고 혈소판에서 발견되며 이는 골형성을 기시할 뿐만 아니라 골이식편의 성숙화를 야기 시키는 성장인자의 기전을 나타낼 것으로 보인다. TGF- $\beta$ 의 가장 중요한 기능은

결합조직 창상치유와 골형성을 위한 교원기질의 침착을 가능하게 하며 골아세포 전구체의 분열형성을 보여 골아세포 형성은 증가시키고 골흡수는 방해하여 흡수보다는 골형성을 증진시킨다<sup>17)</sup>. 이 연구를 통해 TGF- $\beta$ 는 거친 표면의 임플란트에서 더 많이 발현됨을 알 수 있었고 이는 TGF- $\beta$ 가 임플란트 주변의 골형성 동안 골아세포의 이주, 분화, 세포의 기질 합성, 혈관 형성에 중요한 조절 역할을 한다는 것을 의미한다.

BMP는 강력한 세포조절 인자로서 골재생을 유도할 수 있다. 따라서 골형성이 실제로 유도되는지를 알아보기 위하여 국소적인 BMP를 투여해 보는 연구가 많이 시행되어졌다<sup>10,13)</sup>. 또한 BMP는 골치유에 중요한 역할을 담당한다. 이는 골절시 골치유 과정중 BMP의 발현을 통해 알 수 있는데 골치유시 2일경에 BMP4가 골치유 부위에 나타난다고 보고되어졌다<sup>14)</sup>. 이러한 연구들을 통해 골절부위나 임플란트 치료시 골유도 작용을 하여 골형성을 증가시켜 골 유착율을 높이기 위해 BMP를 국소적으로 투여할 수 있는 방법들이 연구되어지고 있다<sup>15,16)</sup>. 골형성과 관련된 BMP 중에서 BMP2, BMP4가 가장 널리 알려졌다.

본 실험에서 BMP2 보다는 BMP4에서 발현이 초기인 3일, 7일에 대조군에 비해 높게 발현됨이 관찰되었다. 이는 임플란트 식립후 초기 골형성 기전에 BMP 4가 중요한 기전을 담당하는 것을 의미한다. 또한 14일, 28일에는 R 군에서 높게 발현되어 표면의 거칠은 정도에 따라 BMP4의 발현도 증가되고 TGF- $\beta$ 와 같이 거친 표면에서 증가된 골유착의 중요한 작용을 하는 것으로 생각되어진다. 최근에 rh-BMP를 이용하여 골유착을 증가시키는 임상연구들이 시행되고 있는 데 이 결과는 이들 연구들의 이론적 근거를 제시할 수 있을 것으로 본다. 본 연구에서는 임플란트 표면형태의 차이에 따른 골유착의 효과를 추가적으로 연구하여 성장인자의 발현의 차이를 비교해 보았다. RBM 과 machined surface를 가진 타이타늄 임플란트를 이용하였으며 표면이 거친 RBM

(35.5%)이 machined surface (24.6%)보다 골과 임플란트의 접촉률이 더 높았다. 이는 표면이 거칠수록 임플란트 주변의 골형성이 더 증진된다는 것을 알 수 있었다. 골형성이 증가되는 것은 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP4 등이 RBM에서 높게 발현되는 것과 관련 있는 것으로 여겨진다. 이러한 성장인자의 발현 증가로 인해 임플란트 나사선 주위로 신생골이 많이 형성되며 골-임플란트 접촉이 증가한 것으로 설명되어진다. 이번 실험은 8마리의 토끼로 4주 동안 조직 형태 계측학적, RT-PCR적 검사를 하였는데 향후 개체 수를 더 늘린 통계학적 검증 및 더 긴 기간의 실험이 필요하며 다양한 표면 거칠기의 임플란트에 있어서 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

본 연구의 목적은 임플란트 식립 후 골유착 (osseointegration)이 일어나는 동안 임플란트 주변의 골에서 발현되는 성장인자들로서 골형성과 관련

하여 골세포의 증식과 분화를 유도하는 것으로 알려진 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4 가 골유착시 어느 정도 발현되는지를 알아보고, 다양한 임플란트 표면에 따라 어떠한 차이를 보이며 발현되는지 알아보고자 하였다.

실험군의 RBM, Machined surface 임플란트 식립 후 3일, 7일, 14일, 28일 지남에 따라 임플란트 모두에서 주변의 골과 골유착을 보이고 있었으며 RBM 이 Machined surface 보다 더 많은 골접촉을 이루었다. TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP2, BMP4은 대조군보다 실험군에서 증가된 발현상을 보였고 임플란트 표면에 따라 이들 성장인자들의 발현차이는 RBM 군에서 TGF- $\beta$ , IGF-I, BMP4의 발현이 machined 군보다 증가되었다.

이상의 결과를 통해 골 성장 인자들은 임플란트 매식후 골유착 기전에도 관여하며 표면의 성질에 따라 성장인자의 발현에 차이가 생겨 골유착이 증가된다는 것을 알 수 있었으며 따라서 이러한 성장인자들이 임플란트와 관련된 골형성에 중요한 조절인자임을 알 수 있었다.

## 참고 문헌

1. Albrektsson TO, Carina B. Biological aspects of implant dentistry : osseointegration. J Periodontal 2000;4:58-73.
2. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. J Dent Educ 2003;67:932-949.
3. Buzza EP, Shibli JA, Barbeiro RH et al. Effects of electromagnetic field on bone healing around commercially pure titanium surface : histologic and mechanical study in rabbits. Implant Dent 2003;12:182-187.
4. Clokie ML, Warshawsky H. Morphogenetic and radioautographic studies of bone formation in relation to titanium implants using the rat tibia as a model. Jomi, 1995;10:1-20.
5. Ysander M, Branemark R, Olmarker K, Mayers RR. Intramedullary osseointegration : Development of a rodent model and study of histology and neuropeptide changes around titanium implants. Journal of rehabilitation research and development 2001;38:183-190.
6. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration : clues for clinical improvements. J Prosthet Dent 1998;80:439-449.
7. Koka S, Vance JB, Maze G. Bone growth factors.

## 참고 문헌

- Potential for use as an Osseointegration enhancement technique. *Periodont Abstr* 1995;43:97-104.
8. Stenport VF, Johansson CB, Sawase T et al. FGF-4 and implants : a pilot study in rabbit bone. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:363-368.
  9. Schwartz Z, Kieswetter K, Dean DD, Boyan BD. Underlying mechanism at the bone - surface interface during regeneration. *J Periodont Res* 1997;32:166-171.
  10. Fiorellini JP, Buser D, Riley E, Howell TH. Effect on bone healing of bone morphogenetic protein placed in combination with endosseous implants : A pilot study in beagle dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:41-47.
  11. Ogawa T, Sukotjo C, Nishimura I. Modulated bone matrix-related gene expression is associated with differences in interfacial strength of different implant surface roughness. *Journal of prosthodontics* 2002;11:241-247.
  12. Ogawa T, Nishimura I. Different bone integration profiles of turned and acid-etched associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2003;18:200-210.
  13. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral&Maxillofacial Surgery* 2002;31:469-484.
  14. Nakase T, Nomura S, Yoshikawa H, Hashimoto J, Hirota S, Kitamura Y, Oikawa S, Ono K. Transient and Localized Expression of Bone Morphogenetic Protein 4 Messenger RNA During Fracture Healing. *Journal of bone and mineral research* 1994;651-659.
  15. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontal* 1999;70:139-150.
  16. Xiang W, Baolin L, Yan J, Yang X. The effect of bone morphogenetic protein on osseointegration of titanium implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:647-651.
  17. Clokie ML, Bell RC. Recombinant human transforming growth factor  $\beta$ -1 and its effects on osseointegration. *The journal of craniofacial surgery* 2003;14(3):268-277.
  18. Froesch ER, Schmid C, Scheunder J. Action of insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1985;47:443.