제 I 부

구강생리학의 기본

Fundamentals of Oral Physiology

제1장

골생물학과 성인 교정환자에서 하중에 대한 반응

Bone Biology and Response to Loading in Adult Orthodontic Patients

Dimitrios Konstantonis

교정적 치아 이동은 치조골의 개조 능력을 통해 가능하게 된다. 골개조는 교정치료 중 치아가 기계적 자극에 반응할 때 압박 부위에서의 골 흡수와 인장 부위에서의 골 흡수의 평형에 의해 조절된다.[1-3] 기계적 자극의 주된 매개체는 치주인대세포이다. 치주인대는 섬유아세포뿐 아니라 미분화 다능성 간엽세포들의 혼합 세포군으로 구성되어 있다. 치주인대의 섬유아세포는 다양한 외력에 반응하여 조골세포로 분화하는 능력을 갖고 있다. 치주인대 섬유아세포의 이러한 능력이 치조골의 재생과 교정적 치아이동을 촉진하는 근간이 된다.

최근의 연구들을 통해 기계적 자극에 의한 인류 치주인대 섬유아세포의 분자생물학적 반응을 도출하였다.[4-6] 특정 부착부에서의 인테그린은 세포부착인자로서뿐 아니라 세포내 신호전달수용체로서 기능한다. 기계적 자극이 가해지면 일련의 생화학적 반응이 순차적 신호전달 통로를 통해 GTPase(guanosine triphosphate 분해 효소), mitogen활성 단백인산화 효소(MAPK) 및 활성화 단백질-1(AP-1)과 같은 전사인자를 발현시키고 특정 유전자의 DNA 부착을 촉진하여 조골세포의 분화를 이끈다. 이어서 κB 리간드 핵인자 수용체 활성자(RANKL)와 오스테오프로테그린(OPG)이 활성화되면 파골세포의 활성을 조절하게 된다. 이러한 조절이 중요함에도 불구하고 인류 치주인대가 기계적 자극에 대해 반응하고 신호전달 통로를 활성화하는 방식에 대해 보고한 연구는 제한적이다.

치주인대의 구성과 전체적 구조에 대해 나이가 상당한 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 임상적 경험과 연구들을 통해 역시 나이가 교정적 치아 이동 속도에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[7–12] 세포형태학적 변화와는 별개로 치조골과 치주인대세포의 증식과 분화 수준은 나이가 들면서 감소하게 된다. 분자 수준에서 나이 든 사람의 치주인대 섬유세포는 신호전달 통로에서의 변화를 보이며 이화성 형태(catabolic phenotype)를 보임으로써 조골세포 분화 능력의 감소 및 조직 발생과 구조화에 영향을 미친다.[13,14] 최근 서로 다른 연령대에서의 교정적 하중에 대한 분자적 반응의 차이는 중요한 것으로 인식하고 있으며 생물학적 변화를 유발하는 인자를 이용하여 교정적 치아 이동을 어떻게 임상적으로 촉진하거나 감소시키는 데 이용할 것인지 하는 부분이 관심을 받고 있다.

치아 이동의 생물학

치조골

치조골은 악골에서 치아 와(socket)를 함유하고 있는 다소 비후된 능(ridge) 부분으로 여기에 치아가 매식되어 있다. 치조돌기는 치주인대와 인접한 치밀골 영역이고 치조백선(lamina dura)이라고 불린다.[15] 방사선사진에서 보았을 때 균일하게 방사선 불투과성으로 보이는 영역이고 치주인대에 의해 치아 백악질에 부착되어 있다. 치조백선은 단단한 벽처럼 묘사되지만 미세한 천공구조를 통해 치주인대에서 압박을 받은 체액이 통과하도록 되어 있다. 이러한 치조백선의 투과성은 치조돌기에서의 위치와 환자의 나이에 따라 다르다. 치조백선 하방에는 해면골이 위치해 있고 방사선사진상으로는 덜 밝게 보인다. 해면골을 관통하는 미세한 침상돌기들 때문에 사진상으로는 스펀지 양상으로 보인다. 이러한 소주(trabecular) 양상에 의해 해면골은 조혈 담당 골수를 포함하는 작은 방으로 구분된다.

치조골 혹은 치조돌기는 치조골 실질(proper)과 이를 둘러싸는 치조골로 구분된다. 현미경적으로 치조골 실질과 주위의 치조골은 동일한 조성으로 되어 있다: 섬유, 세포, 세포간 물질, 신경, 혈관과 림프조직. 치조골은 석회화된 세포외 유기질로서 세포를 함유하고 있다. 콜라겐 섬유는 조골세포에 의해 생산되며 95%의 Ⅰ형 콜라겐과 5%의 Ⅲ형 콜라겐으로 되어 있다. 기저물질은 콜라겐 섬유, 글라이코스아미노글라이칸과 기타 단백질로 되어 있다. 석회화되지 않은 유기 기질은 골양(osteoid)이라 불린다. 치조골의 석회화는 탄화된 하이드록시 아파타이트 결정이 골양 주위 및 콜라겐 사이에 쌓이며 진행된다. 오스테오칼신과 오스테오넥틴 등 콜라겐 이외 단백질도 역시 석회화 과정에 참여한다.

치조골의 세포들은 네 가지 타입으로 구분된다.[16]

- 조골세포: 특이화된 간엽세포로서 골을 형성
- 파골세포: 다핵세포로서 골 흡수를 담당
- 내벽세포: 미분화 조골세포
- 골세포: 치밀골 내부에 위치하는 조골세포

치아치조 구조에서 치조골은 극히 중요한 부분이며 저작과 교정치료 등 기능 시 외력의 최종적 수용 부위이다. 이러한 힘에 대한 반응은 치조와의 변형이나 이에 따른 골 흡수와 침착 등으로 나타나며 외력의 작용 시기, 크기 그리고 지속시간 등에 따라 다르다. 세포 변화에 대한 생물학적 기전을 아직 잘 알지 못하나 기본적으로 신체 골격계와 유사하게 기계적인 하중에 골 형성 반응을 보이는 것과 유사하다. 치조골과 치밀골의 구조적 유사성에도 불구하고 기계적 자극에 대한 반응이 다른 것은 사이에 존재하는 치주인대에 기인하는데, 이는 미분화 세포로 가득한 조직이며 치조골 방향으로 신호를 전달하게 된다.

골생물학의 최신 정보

최근의 골생물학적 연구에서 흥미로운 부분이 보고되었다. 골형태형성단백질(BMP)은 성장인자군에 속하는 사이토카인이며, 성장인자 및 전신적 인자들의 중재를 통해 미분화 간엽세포들이 조골세포계통으로 유도되는 데 관여하며 궁극적으로 골형성, 연골형성을 유발한다는 것이다.[17] 조골세포들은 골수 내에서 조혈 부위가 아닌, 일단의 섬유모세포들을 함유하는 영역에서 유래하며 이들은 골타입의 세포들(간엽 줄기세포, 골수 유래 골격 줄기세포, 골수 기질세포 및 다기능 간엽 기질세포 등)으로 분화하는 능력을 가졌다.[18]

골조직은 지속적으로 형성되고 개조라는 과정을 통해 대체된다. 이렇게 지속되는 골조직의 교체는 형태의 변화를 거의 일으키지 않는다. 이 과정은 조골세포와 파골세포에 의해 이루어진다. 세포들은 다양한 신호 자극을 받게 되는데 이 단위를 골개조단위라고 부른다.[19] 기본 다세포단위(BMU)는 이주하는 세포집단으로 골 표면을 침식하고 새로운 골조직으로 채운다(그림 1-1).[20]

조골세포는 BMU의 기본 골해부학 구조에서 지배적인 요소이다. BMU는 골형성 세포들(조골세포, 골세포 및 골내벽세포), 골흡수 세포들(파골세포), 그리고 이들의 전구세포와 관련된 세포들(내피세포, 신경세포)로 구성된다.

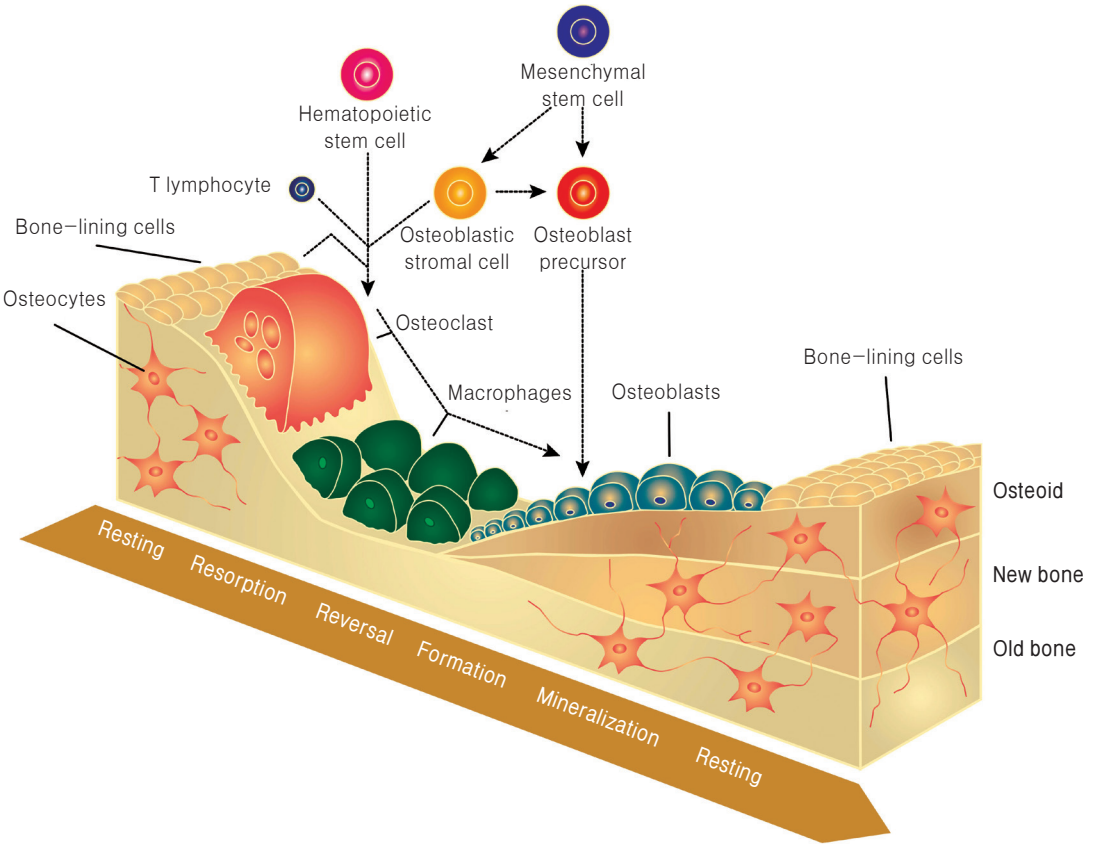

그림 1-1. 기본 다세포 단위. 세포는 다양한 신호에 의해 자극을 받고 골개조를 개시한다. 여기서 제시된 모델은 조혈 전구세포들이 조골계통의 세포들과 상호작용하고 염증세포(주로 T세포들)가 파골세포의 활성화를 개시한다. 파골세포가 형성되면 간략한 흡수기에 이어 반전기가 시작된다. 반전기에 골표면은 단핵세포들로 덮이게 되고 조골세포들은 편평한 내벽세포가 되어 골세포로서 골 내에 묻히거나 세포사멸과정을 거친다. 이러한 기전을 통해 성인에서 전체 골조직의 10% 정도가 매년 개조된다.

골조직은 골기질(콜라겐)과 비교원성 단백질(오스테오칼신과 오스테오넥틴)을 생산하는 조골세포에 의해 침착된다. 골흡수를 활성화하는 것은 전파골세포가 사이토카인과 성장인자들에 의해 활성화된 성숙 파골세포로 분화되며 개시된다. 파골세포는 오래된 골조직을 파괴하며 골흡수 과정을 종료하게 된다(그림 1-2).[21]

골개조 순환주기는 골생성 신호전달 과정을 통해 조골세포의 성장과 분화를 개시하며 시작된다. 전사인자의 순차적 발현을 통해 골조직을 생산하게 된다. 미분화 다능성(multipotent) 간엽세포가 골세포 특이 유전자를 발현하는 성숙한 활성 조골세포로 분화하고 골기질에 묻혀 골세포로 변화하거나 세포 사멸 과정을 겪게 된다.

아래 세 가지 성장인자군이 조골세포 활성화에 상당한 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[22]

- 변형성 성장인자(TGF-βs)
- 인슐린 유사 성장인자
- 골형태형성 단백질(BMPs)

성장인자는 일차적으로 특이적 세포 간 혹은 호르몬/전사인자들과의 상호작용을 통해 작동한다. 이들은 글루코코르티코이드, 부갑상선호르몬, 프로스타글란딘, 성호르몬 등에 반응하여 작용하기도 한다. BMP들은 체내에서 간엽 조골전구세포나 조골성 세포들에서 Runx2의 발현을, 그리고 조골성 세포들에서 Osterix의 발현을 촉진하여 골생성을 유도한다. TGF-β는 Runx2의 상승조절과 동시에 세포들이 지방세포로 분화하도록 하는 전사인자를 억제함으로써 골세포분화에 필수적인 역할을 한다.

골대사에 관련된 전사인자가 결핍되거나 기능이상이 생기는 경우 심각한 임상적 기형을 유발한다(표 1-1).[23]

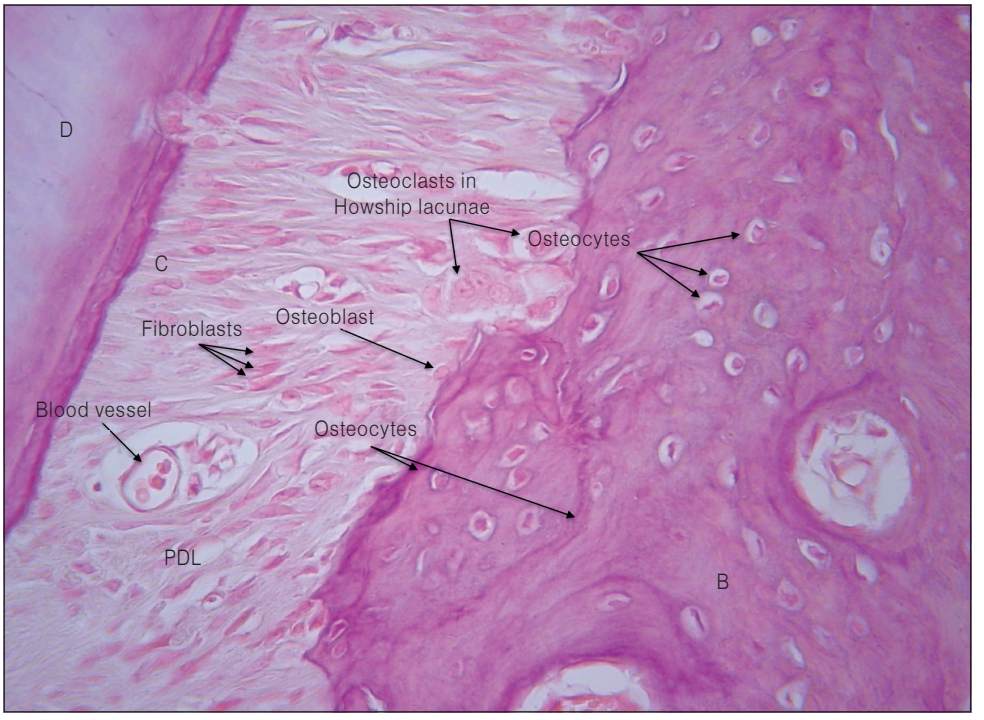

그림 1-2. 기계적 힘에 노출된 치주인대의 횡단면. D: 상아질, C: 백악질, B: 치조골. (제공: Dr K. Tosios, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.)

Runx2 전사인자

Runx2는 core 결합인자 아단위α1(CBF-α1)으로도 알려져 있고 *RUNX2* 유전자에 의해 코딩된다.[24] Runx2는 조골세포 분화에 관련된 핵심 전사인자이다. 이 단백질은 전사인자들 중 Runx 계보에 속하며 Runt DNA결합 도메인을 가지고 있다. 이는 막내 골화 및 연골 내 골화 과정 모두에서 조골세포 분화에 필수적이며 골격 유전자 발현에 관련된 핵산 및 조절인자를 위한 발판(scaffold)으로 작용한다. 본 단백질은 한 단위체로서 혹은 이질이량 복합체 단위로 더 큰 결합성을 가지고 DNA에 결합한다. 각기 다른 단백질 이소폼을 코딩하는 유전자의 전사변이체들은 유전자의 다양한 절단뿐 아니라 각기 다른 프로모터를 이용함으로써 형성된다. Runx2의 특이적 변화들이 최근 인류와 네안데르탈인 등 초기 인류의 골격성 차이(예: 서로 다른 두개골 형태와 가슴 형태 등)를 유발하는 것으로 알려져 있다.[25]

사람에서 본 유전자의 돌연변이가 쇄골두개이형성증과 같은 골발육성 장애와 관련된 것으로 알려져 있다(그림 1-3; 표 1-1 참조).[26,27] 관련된 다른 질환은 단지증을 동반하거나 동반하지 않는 상악골 형성저하 및 중수골이형성증을 포함한다. 이와 관련된 것들로 연골 내 골화 신호전달체계와 섬유아세포 성장인자 신호전달체계가 있다.[28] *RUNX2* 결핍(-/-) 유전자 변이 마우스에서 막내 골화 및 연골 내 골화가 모두 중단되었는데 성숙된 조골세포가 결여되었음에 기인한다.[29] 이들 동물에서의 간엽세포는 여전히 지방세포나 연골세포로 분화할 능력을 갖추고 있다.

치주인대

치주인대는 0.15~0.4 mm 정도의 치밀한 섬유성 결합조직으로 치아 치근과 치조골 사이를 점유한다.[16] 가장 좁은 부위는 치근중앙부(fulcrum)이다. 치조능 부위가 가장 넓으며 치근단 부위가 다음으로 넓다. 치주인대의 폭은 일반적으로 비기능성 치아와 미맹출 치아에서 좁아지는데 생리적 범위의 교합력에 노출된 치아나 유치에서 통상적으로 넓다.

조직학적으로 비균질성이고 세포성분이 많은 구조로서 두꺼운 세포외기질과 여기에 포함된 섬유조직이 치근을 따라 분포한다(그림 1-4).[30] 치아는 치조골과 직접 접촉하지 않고 치조골에 삽입되어 있는데 치주인대에 의해 지지되는 것이다.[31] 이들 섬유조직들은 충격흡수 역할을 하므로 저작력에 저항하고 교정력에 반응하는 매개물이 된다.

다른 결합조직과 같이 치주인대는 세포와 세포외 성분으로 구성된다. 치주인대세포는 주로 섬유아세포(65%)로서 미분화 간엽세포에서 유래하고 조골전구세포와 백악아세포로 분화할 수 있다. 이들은 Ⅰ형, Ⅱ형 및 Ⅳ형 콜라겐을 생산한다. 또한 이들은 조골세포와 유사한 성향을 보이는데 알칼리 인산분해효소(ALP)와 오스테오칼신을 생산하거나 1,25 dihydroxyvitamin D3에 반응한다.

표 1-1. 전사인자의 돌연변이로 인한 임상적 기형

전사인자	기형
부갑상선호르몬 관련 단백질(PTHrP)	치사성 연골형성증
Sox5, Sox6, Sox9	캄포멜릭이형성증
섬유아세포 성장인자 수용체3(FGFR3)	연골무형성증
Runx2/3	쇄골두개이형성증

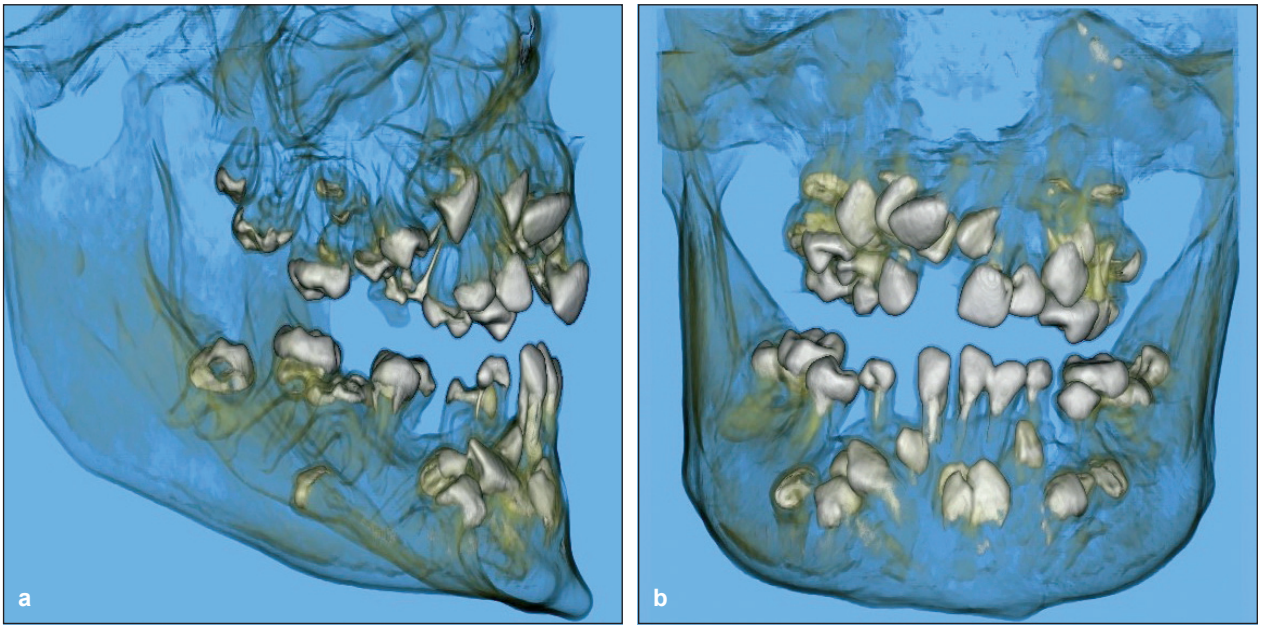

그림 1-3. 쇄골두개이형성증인 성인의 콘빔 전산화 단층 방사선사진(CBCT)의 3차원 영상.

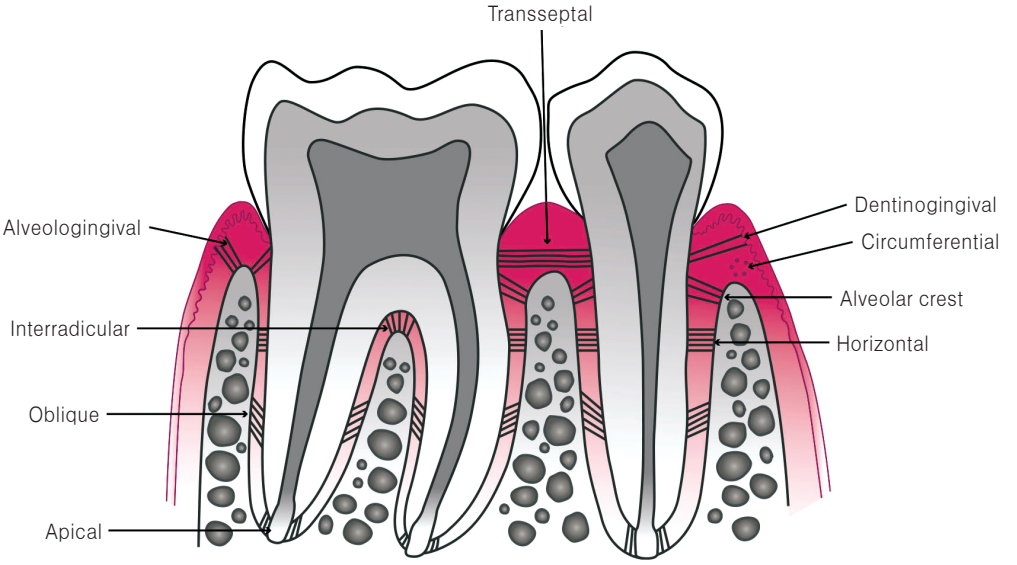

그림 1-4. 치주인대는 주로 I형 콜라겐으로 이루어져 있으며 해부학적 위치에 따라 군분류하게 된다. 주섬유군이 그림에 나와 있다.

치주인대 섬유아세포들이 교정력에 반응하여 조골 전구세포로 분화하는 가능성은 골개조에서 중요한 부분이다.[32] 최근의 연구에서 치주인대가 다능성 간엽 기질세포의 주 공급원이고 체내에서 백악질이나 치주인대 자체 등의 조직 재생에 이용됨이 보고되었다.[33-37] 이러한 세포들을 체내에서 떼어내어 체외에서 증식시키고 이식할 수 있다면 치주 환자에서 치주조직 상실 부위의 치료를 위해 상당한 효과를 보일 수 있을 것이다.

치주인대의 나머지 세포는 백악아세포, 조골아세포, 조골세포, 미분화 간엽세포, 그리고 Malassez 잔여상피세

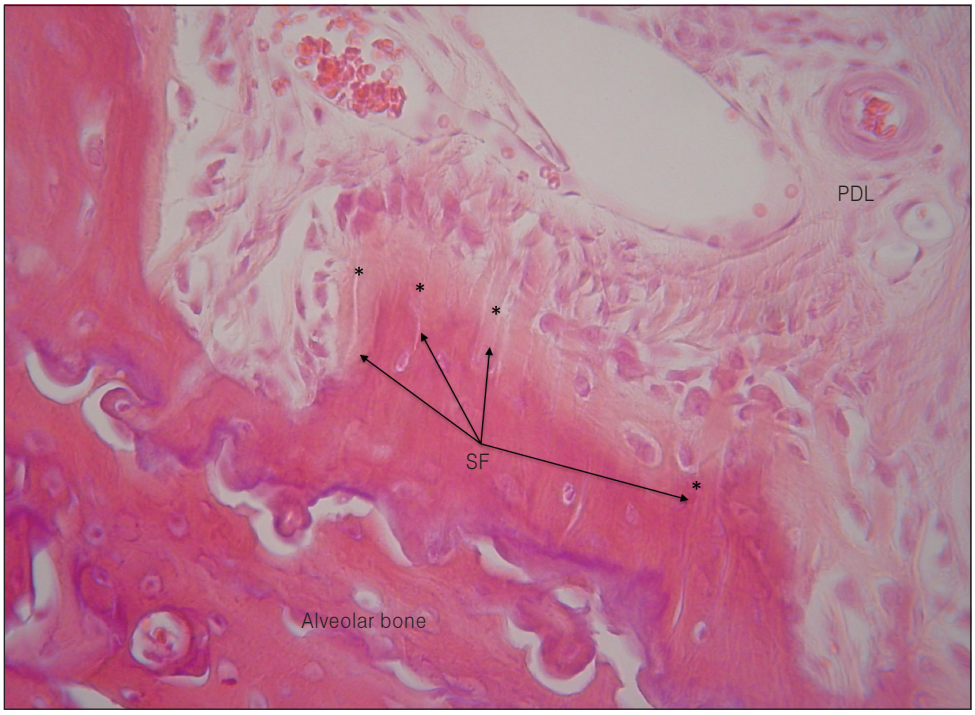

그림 1-5. 치주인대-골 계면의 고배율 사진. Sharpey 섬유는 두꺼운 섬유다발의 광화 부분으로(*) 치주인대에서 기원하고 치아가 치조골에 고정되는 데 도움이 된다. 이 조직학적 사진에서 Sharpey 섬유 부분을 포함한 광화된 골조직은 진한 분홍색으로 보이며 비광화된 섬유조직인 자주색 부분과 대조된다. (제공: Dr K. Tosios, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.)

포 등을 포함한다. 치주인대세포는 합성, 흡수, 방어 등 다양한 기능을 수행한다. 또한 이들은 전구세포이기도 하다. 치주인대의 65%를 차지하는 기저물질은 젤과 유사한 기질인데 글리코프로테인과 프로테오글리칸으로 되어 있다. 이들은 70%의 수분 함량을 보이며 치아가 하중에 저항하는 데 중요한 역할을 한다. 교원섬유와 같은 세포성분이 이 기질에 묻혀 있다. 교원섬유는 위치에 따라 중격간, 치조능, 수평, 치근간, 사선형, 그리고 치근단 섬유로 구분된다. 치주인대는 치아를 치조골 내에서 지지하고 보호하며 동시에 감각, 영양, 그리고 형성기능을 수행한다.[31] 치아는 치조골 내에 Sharpey 섬유로 고정되는데 이들은 치주인대 중 섬유의 말단으로 백악질과 치조골 골막에 삽입된다(그림 1-5).

치조골의 일체성을 위해 치주인대가 필수적이다. 유착치의 발치와에서 치주인대는 파괴되어 있고 진행성 치조골 흡수가 관찰된다(그림 1-6). 조골세포와 파골세포 간의 불균형으로 인해 퇴행성 골활성화가 초래된다. 이는 조골세포 수의 감소와 파골세포의 증가를 의미한다. 치조골 골개조의 장기적 사이클에서 치주인대는 조골세포의 지속적인 공급원이 된다.

그림 1-6. 70세 남자 환자의 파노라마사진으로 과도한 골흡수와 무치악 부위를 보인다.

세포 수준에서의 교정적 치아 이동

교정적 치아 이동이 가능한 것은 치조골의 골재생 덕분이다.[1-3] 강선이 치아에 가하는 힘은 치주인대에 전달되고 세포 및 세포외 조직반응을 일으킨다. 최근 치아 이동의 이론이 조직 및 세포 수준에서 분자 수준까지 이르렀다. 골개조는 조골세포와 파골세포라는 두 세포군의 균형에 의해 조절되는데 여기에 호르몬, 사이토카인, 성장인자, 그리고 기계적 자극의 존재에 따른 세포와 세포외기질의 복잡한 네트워크가 포함된다. 골 흡수와 형성은 골격 구조를 유지하면서 골격을 갱신하는 일련의 과정이다.

교정과 악정형 이론과 실제는 여러 가지 공통점을 가지고 있다. 골개조의 생물학은 두 가지에 공통적으로 적용되는데, 기계적 자극에 따라 골 내·외에 존재하는 각기 다른 세포 종류의 반응에 대한 이해를 필요로 한다. 특히 치아 이동에 관해서는 골조직과 매우 다른 조성 및 개조 능력을 보이는 치주인대의 존재를 이해해야 한다. 신체 이동과 같은 정상 활동 시 물리적 골격은 주기적 하중을 받게 된다. 치조골은 저작 시 유사한 주기적 하중을 받게 되는데 교정치료 시에는 이러한 기계적 자극을 지속적으로 받게 되고 골변형, 골개조 및 치아 이동까지 이르게 된다. 신체골격에서의 기계적 자극과 골개조에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많으나 기계적 자극이 골 재생의 일차적 요소인 것으로 보인다.[38,39] 골형성 반응은 골막에 '조용히' 존재하는 내벽세포의 활성화에 기인하는데 이들은 이전의 흡수기를 필요로 하지는 않는다.[40-42] 반면 교정적 이동 시에 치조골은 상당한 골흡수와 침착을 겪게 되고 그 정도는 가해진 힘의 크기, 방향, 그리고 기간에 관련된다. 임상교정의사는 이러한 잘 조직된 골개조 체계의 혜택으로 생체적 힘을 치아 이동을 달성하는 데 이용하는 것이다.

치주인대에 가해지는 기계적 자극과 신호전달체계에 수반되는 분자생물학적 기전에 대한 연구는 매우 중요하다. 치주인대의 기계적 특성에 대한 연구는 조직의 특성과 상태(연령, 질병 유무) 및 가해진 힘의 형태(방향, 크기, 주기, 지속시간)에 따라 구분된다. 기계적 자극의 지속 시간과 주기는 연구 분야의 구분을 위해 중요한 요소인데 이는 직접적 임상적 흥미 때문이다. 상대적으로 단기간 지속되는 힘은 건전한 체계에서 일어나며 장기간의 힘은 교정적 이동처럼 부기능 활동을 의미한다.

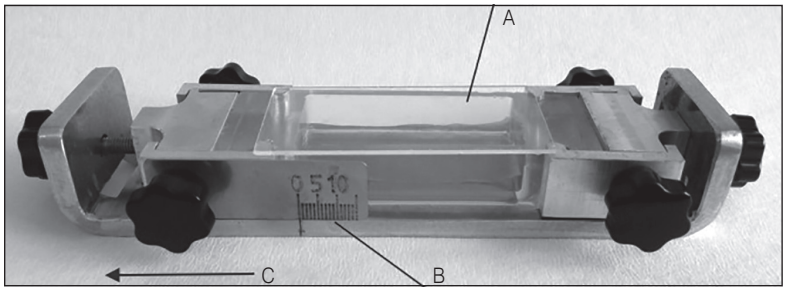

그림 1-7. 기계적 자극의 정적 모델. A: 유연한 실리콘 사각 배양접시, B: 실리콘 배양접시상 변형량이 정량화된 판, C: 가해진 힘의 방향.

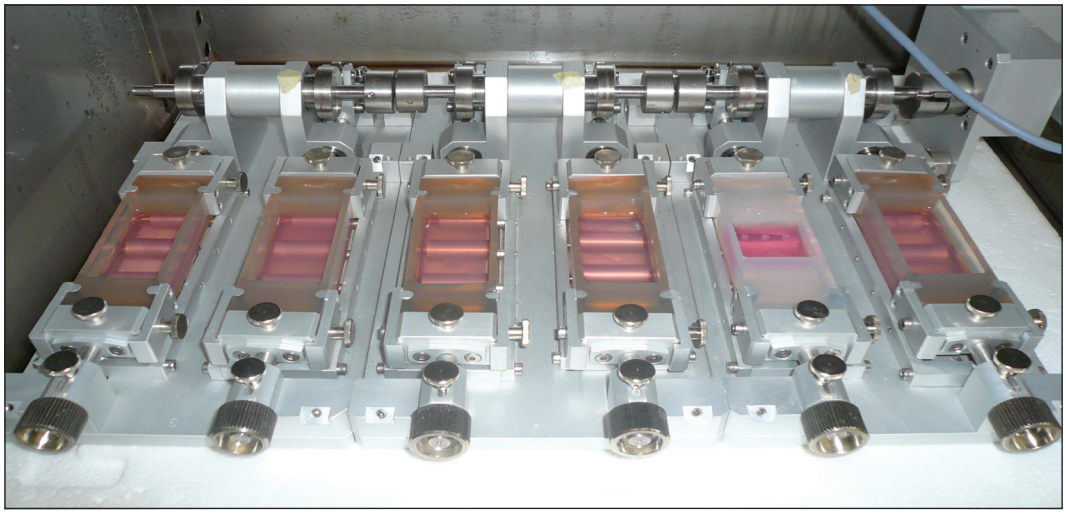

그림 1-8. 기계적 자극의 동적 모델. 본 기구의 목적은 유연한 실리콘 배양접시의 바닥에 부착된 세포에 기계적 자극을 전달하는 것이다. 이 기구는 전기모터로 구동되고 주기적 기계자극을 특별히 디자인된 실리콘 판에 생성한다. 이에 따라 기계적 자극이 부착되어 있는 인류 치주인대세포에 전달된다. 주기적 기계자극의 세포적 효과는 웨스턴 블롯, 정량화 실시간 PCR 등으로 측정한다.

여러 실험 조건에서 치주인대의 섬유아세포에 대한 기계적 자극의 효과를 연구하였다. 이러한 모델들은 교정적 치아 이동과 같은 임상적 상황이나 저작 및 근육, 혀 이동과 같은 생리적 기능을 재현하는 데 필요하다. 정적인 모델에서 섬유아세포를 하중을 받을 수 있는 콜라겐기질상에서 배양하거나 유연한 막을 가진 페트리디쉬의 볼록한 표면상에서 배양하면 기계적 자극을 줄 수 있다(그림 1-7). 두 번째 모델에서 늘리는 자극은 배양접시의 중앙과 가장자리에서 다르게 발현된다.[4-6,24,43-45] 또한 동적인 모델을 이용할 수도 있는데 주기적인 하중에 대한 섬유아세포의 반응을 연구하는 데 적절할 것이다(그림 1-8). 주기적 하중을 유발하는 전기모터로 특이한 장치를 고안할 수 있다. 유연한 실리콘 배양접시상에 피스톤을 부착하고 원하는 주기로 움직이도록 한다. 산출되는 하중은 부착된 섬유아세포로 전달되고 이에 대한 반응을 연구하게 된다.[46]

신호전달에 대한 초기 연구에 따라 하중에 대한 세포의 즉각적인 반응이 프로스타글란딘과 이차적 메신저로 cAMP 및 inositol phosphate임을 밝혀냈다.[47-49] 부가적으로 다른 연구자들은 이온 통로의 늘림자극에 따른 세포 내 칼슘(Ca^{2+})의 변화를 보고하였다.[50,51]