



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의학석사 학위논문

치과 임플란트 치료 시  
생활성 물질의 영향에 대한 연구

2015년 2월

서울대학교 대학원

치의학과

전 준 희

## 치과 임플란트 치료 시 생활성 물질의 영향에 대한 연구

서울대학교 치의학대학원 치의학과

전준희

### 1. 연구목적

본 연구의 목적은 치과 임플란트에 적용할 수 있는 생활성 물질들을 확인하고 그것들이 임플란트 치료에 미치는 영향을 알아보고자 하는 것이다. 이를 통해 임플란트의 효과적인 식립과 안정성에 대한 과학적 근거를 확보할 수 있다. 나아가, 발생 가능한 합병증이나 개선 방안에 대한 고찰을 통해 차세대 임플란트의 발전 방향을 예측 및 제시하고자 한다.

### 2. 연구방법

2000년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 발표된 기존 논문들 중 치과 임플란트의 표면에 생활성 물질을 적용한 연구를 대상으로 하였다. PubMed, Scopus, Web of Science에서 dental, titanium, implant, bioactive, biomimetic, coating, coated를 표제어로 하여 문헌을

수집하였다. 문헌을 선별하는데 있어 포함기준은 첫째, 치과용 티타늄 임플란트(시판되고 있는 제품 및 실험실에서 특수 표면 처리된 것)를 연구 재료로 사용한 것, 둘째, 생활성 물질이 표면에 도포된 것, 셋째, 동물 및 사람을 대상으로 하는 연구, 넷째, 영어로 작성된 논문이다. 배제기준은 첫째, 치과용 임플란트와 관계없는 티타늄 재료 (티타늄 차폐막 및 그물)에 대해 다루고 있는 경우, 둘째, 주재료가 티타늄이 아닌 경우 (도재, 지르코니아, 복합레진 등), 셋째, 표면의 거칠기만을 조절한 경우, 넷째, 동물이나 사람을 대상으로 하고 있지 않은 것, 다섯째, 영어가 아닌 언어로 작성된 것이다. 이와 같이 설정된 포함기준과 배제기준에 부합하는 문헌을 토대로 고찰하였다.

### 3. 결 과

치과 임플란트 표면에 도포된 생활성 물질로서는 어떤 것이 주로 다루지고 있는지, 각 물질의 치과 치료적 효과는 어떠한지에 대한 고찰이 이루어졌다. 지금까지 가장 많은 연구가 이루어졌으며 임상 제품으로도 개발된 생활성 물질은 ‘바이오세라믹’이다. 이는 수산화인회석, 그리고 여러 결정구조의 인산칼슘염으로 나누어진다. 바이오세라믹계 물질은 골 성분과 비슷한 구조로 인해 장기적인 골의 침착 및 임플란트와 골 사이의 융합을 유도하는 효과를 지닌다. 한편 불소, 인산염 등의 이온 물질과 생활성 단백질이라 불리는 여러 종류의 세포 결합 물질, BMP, TGF- $\beta$ , GDF와 같은 성장인자, 그리고 교원질 등이 있다. 이들은 대개 임플란트

표면에서의 골 모세포의 결합과 분화를 촉진시켜 초기 골 고정을 가속화하는 경향이 있다.

#### 4. 결 론

생활성 물질은 대체적으로 조기의 골 반응을 가속화시키는 경향이 있다. 이는 당뇨, 골다공증, 혹은 두경부의 방사선 치료 경력을 가진 환자 등 불리한 치조골 환경에서의 유용성을 시사한다. 그러나 다양한 생활성 물질 중 바이오세라믹과 불소를 제외하고는 아직 상용화에 이르지 못한 상태이다. 이러한 생활성 물질의 지속적이며 장기적인 작용을 위해 고려해야 할 사항은 다음과 같다. 먼저 임플란트 표면 거칠기를 유지할 수 있는 도포 법을 개발해야 하며, 둘째로 여러 생활성 물질의 상승 효과에 대해 고려해야 한다. 셋째로 생활성 물질을 임플란트 표면 상에 안정하게 배치할 수 있도록 매개체에 대한 연구가 필요하다. 생활성 물질의 제품화를 통해 다양한 구강 환경에서의 일관적인 치료효과를 기대해 볼 수 있을 것이다.

---

주요어 : 치과용 임플란트, 골 융합, 생활성 물질, 수산화인회석, 인산칼슘, 성장인자, 교원질

학 번 : 2011-22483

## 목 차

제 1 장 서 론	1
제 1 절 임플란트 치료의 성공	1
제 1 항 골 융합의 과정	1
제 2 항 골 융합의 평가	3
제 2 절 티타늄 임플란트의 표면	5
제 1 항 표면 거칠기와 미세구조	5
제 2 항 임플란트 치료의 한계와 대안	6
제 2 장 본 론	9
제 1 절 바이오세라믹	9
제 2 절 이온	12
제 1 항 불소 이온	12
제 2 항 인산염	15
제 3 절 생활성 단백질	17
제 1 항 골형성단백질	17
제 2 항 성장인자	20
제 3 항 세포 외 기질 단백질	24
제 4 항 제 1 형 교원질	27
제 5 항 생활성 합성 펩티드	29

제 4 절 키토산	32
제 5 절 비스포스포네이트	35
제 6 절 유전자 송달법	37
제 3 장 결 론	39
참고문헌	45
Abstract	57

# 제1장 서론

## 제1절 임플란트 치료의 성공

임플란트 치료는 무치악 부위의 기능 및 심미적 재건을 위해 활발히 시행되고 있는 치과 분야이다. 임플란트는 상부에 단일 금관, 고정성 의치, 가철성 의치 등으로 최종 수복됨으로써 이들 보철물을 통해 기능적인 부하를 치조골에 부여할 수 있다. 결과적으로 무치악 부위를 방치하였을 때 나타날 수 있는 합병증인 치조골의 불용성 위축을 방지할 수 있다는 장점을 지닌다[1].

## 제1항 골 융합의 과정

임플란트와 골조직 사이의 생물학적인 고정, 즉 골 융합은 임플란트 치료의 성공을 결정짓는 요소이다. Albrektsson 등에 의하면 이는 다음 두 가지에 의해 가능하다. 첫 번째는 식립 당시의 초기 안정성을 얻는 것이며, 두 번째는 술 후 조기 치유 기간 동안에 성공적인 치유를 얻어내는 것이다. 두 가지 모두 임플란트와 주위 골이 점차적으로 접촉을 형성하는 것을 도우며, 결과적으로 골 융합을 이루는데 기여한다[2].



Davies와 Berglund 등은 시간의 흐름에 따른 골 융합의 과정을 밝혀낸 바 있다. 임플란트 식립 직후에는 임플란트와 주위 골 사이에 작은 빈 공간이 존재한다. 이러한 빈 틈은 곧 응혈에 의해서 채워지고 이어서 육아조직이 그 자리를 차지한다. 섬유소의 망상구조는 골조직의 재생을 위한 기본 비계로 작용한다. 이어서 이 부위로 신생 혈관이 발생하고, 골 전구 세포들이 골 결손 부로 모이면서 임시 기질이 발생하게 된다. 임플란트 표면으로 동원된 세포들은 분화하여 새로운 골 조직을 형성하기 시작하고, 이로써 임플란트와 임플란트 주위 골의 직접적인 접촉이 가능하게 된다. 이는 다른 말로 contact osteogenesis라고도 하며 식립 후 첫 한 주 내에 시작된다. 골질이 불량한 경우에는 임플란트 표면의 디자인을 통해 최적의 contact osteogenesis를 얻고 이를 통해 초기 안정성을 보장해야 한다. 따라서 임플란트 표면 디자인은 골 전도와 밀접한 연관성이 있으며, 혈소판을 활성화 할 뿐 아니라 임플란트 표면에 다다른 세포들을 위한 비계를 유지시켜준다.

처음부터 혈액 응고물로 차 있는 임플란트와 골 사이 부위에 비해 임플란트의 나사산 정점의 외측 부위에서는 상대적으로 치유가 약간 지연되는 양상을 보인다. 이는 점차적이며 단계적인 생물학적 융합을 형성하여 임플란트와 치밀골 사이의 물리적 접촉을 생성한다. 이 과정은 치유의 1 주 내지 4 주 에 발생하며 주변 골에서 시작하여 임플란트 표면을 향하는 방향성을 지닌다. 이 과정에서 기존 골조직은 흡수되며 그 자리를 신생 골이 대체하게 된다. Distant osteogenesis 라고도 불리는 이 과정은

특히 금속 연마면 임플란트의 골 융합을 잘 설명할 수 있는 기전이다.  
치유의 후기 단계에서는 무층뼈와 기질로 구성되어 있던 조직이 층판골과  
골수 조직으로 바뀌는 재형성 과정이 특징적으로 나타난다 [3,4].

## 제 2 항 골 융합의 평가

임플란트 치료의 성공 여부, 즉 골 융합의 정도를 객관적으로 평가할 수  
있는 방법에는 여러 가지가 있다. 임상적으로는 방사선 사진상의 변연골  
흡수 정도를 관찰하는 방법이 있다. 성공적인 골 융합으로 평가 받기  
위해서는 식립 첫 해의 수직 골 흡수 량이 1.5mm 미만이어야 하고[5], 두  
번째 해부터는 매년 0.2mm 이내의 골 흡수 량이 정상으로 간주된다[6].  
또한 임플란트의 동요도로 골 융합의 여부를 판단하는 periotest 가 있다.  
이 방법은 Schulte 와 그의 동료에 의해 개발되었으며[7], 재현성이  
뛰어나고 객관적인 장점을 지닌다. Periotest 는 골 융합의 정도를  
판단하여 이차 수술 및 보철 치료의 시기를 결정하는데 도움을 주는데, 그  
값이 낮을수록 피질 골 화가 진행되었음을 의미한다 [8]. 진료실에서  
시행할 수 있는 또 다른 평가 방법으로 resonance frequency  
analysis(RFA)가 있다. RFA 는 임플란트의 안정성의 변화를 측정하는데  
유용하며, 치유 과정을 모니터링하고 임플란트 실패로 이어지는 손실 등을

예측하는데 도움을 준다 [9-11]. 갑작스럽게 ISQ 값이 감소되는 경우 주치의는 이를 주의하고 감시하여야 한다[11,12]. Nedir 등에 따르면 ISQ 가 47 이상인 임플란트는 초기 안정성이 양호하다고 평가되며, 54 이상인 경우에는 즉시 보철물을 장착할 수 있을 만큼 충분한 초기 안정성을 갖고 있다고 판단할 수 있다[13].

## 제 2 절 티타늄 임플란트의 표면

### 제 1 항 표면 거칠기와 미세구조

치과 티타늄 임플란트는 월등한 기계적 강도와 피로저항을 갖는 재료이다. 티타늄 재료는 그 순도에 따라 1등급에서 4등급으로 나뉘며 그 등급은 산소, 탄소, 철의 함량 정도로 구분되는데, 치과용 티타늄 임플란트는 가장 강한 물성을 지니는 4등급의 commercially-pure 티타늄(cpTi)으로 제작된다[14]. 티타늄은 공기 중에 노출되었을 때 즉시 생성되는 4nm 두께의 얇은 산화 층 덕분에 다른 금속에 비해 부식저항성이 높다. 이는 티타늄 임플란트의 우수한 생체 적합성으로 귀결된다.

티타늄 임플란트는 표면의 거칠기에 따라 서로 다른 골 융합의 정도와 속도를 유도한다[15]. Wong 등 과 Gotfredsen, Berglundh 그리고 Lindhe는 매끈하게 연마된 표면보다 거칠게 처리된 표면에서 더 향상된 골 고정과 골 접촉을 얻을 수 있다고 하였다[16,17]. 그러나 지나치게 거친 표면은 오히려 골과 임플란트 사이의 접촉을 저해하였는데, 이는 양호한 골 반응을 위한 최적의 표면 거칠기를 고려할 필요가 있음을 시사한다[18-21]. 이에 따라 중등도( $Sa > 1-2 \mu\text{mm}$ )의 거칠기를 가지는 표면이 더 거친( $Sa > 2 \mu\text{mm}$ ) 표면보다 더 큰 골 반응을 이끌어낸다는 점이 Wennerberg과 Albrektsson에 의해 밝혀졌다[22]. 또한 복합적인

미세구조가 없는 경우 골 반응이 저하되는 것이 관찰되면서, 중등도의 거칠기와 미세구조를 지니는 임플란트 표면이 성공적인 골 융합의 기여인자로 평가 받고 있다[23]. 이러한 미세 구조는 티타늄 플라즈마 스프레이법, 샌드 블라스팅법, 산부식법, 전기적인 산화처리법 등 다양한 물리적, 화학적 처리로 얻을 수 있다.

## 제 2 항 임플란트 치료의 한계와 대안

성공적인 골 융합을 위한 다양한 표면 처리법이 개발되었지만 기존의 티타늄 임플란트는 식립 후 부하를 견딜 수 있을 때까지 긴 시간을 기다려야만 한다. 무치악 부위의 즉각적인 기능적 심미적 수복을 원하는 환자들에게는 이러한 치유기간이 임플란트 치료의 한계로 느껴질 수 밖에 없다[24]. 골 융합은 점진적이고 단계적인 특성을 가지고 있다. 따라서 상악 임플란트의 경우에는 식립 후 5-6 개월, 하악 임플란트에서는 식립 후 3-4 개월을 골 융합에 필요한 치유기간이라고 간주한다. 또한, 환자에서도 부위마다 골 융합의 정도가 다양하게 나타날 수 있다[25].

환자들의 저하된 전신 건강 상태는 임플란트의 어려움을 더욱 가중시킬 수 있다. 임플란트 치료의 실패를 시기에 따라 나누어 본다면, 지대주 연결 당시나 그 전에 실패하는 것은 조기 실패, 임플란트에 부하가

적용된 후에 발생한 실패를 후기 실패라고 구분할 수 있다. 조기 실패는 임플란트와 골 사이의 적절한 접촉이 이루어지지 못할 때 발생한다. 임플란트 주위로 골 조직이 침착 되는 대신 섬유성 반흔 조직이 그 자리를 차지하게 되어 임플란트에 동요도가 발생하고 변연부 골이 소실되어 임플란트의 기능을 상실하게 되는 것이다[26]. 반대로 후기 실패는 임플란트 주위 염이나 치은염, 과도한 교합압 등에 의해 발생한다[27]. Steenberghe 의 연구에 따르면 심혈관계 질환이나 조절되고 있는 제 1 형, 제 2 형 당뇨병, 그리고 골다공증은 ‘조기 실패’의 원인이 되지 않는다. 그러나 골다공증은 골질에 취약한 점에서, 당뇨병은 감염의 관점에서 임플란트의 치료의 위험요소로 분류되기도 한다[28]. 구강 압 등으로 인한 화학 치료 및 방사선치료는 골 융합에 강력한 영향을 미친다. 더불어 폐쇄공포증을 가지는 환자는 수술 시 찾아오는 공황상태 때문에 적절한 멸균처치 없이 수술을 받게 되어 실패율이 더 높았다. Lekholm & Zarb 의 분류[29]상 3,4 등급에 해당하는 불량한 골질도 전체 실패의 절반을 차지할 정도로 골 융합에 불리한 요소로 작용한다. 하루에 10 개비 이상의 담배를 피우는 환자들도 조기 실패의 1/5 를 차지했다[28,30].

이처럼 환자들의 전신적, 국소적 상태가 임플란트의 조기 실패의 원인이 될 수 있다는 인식이 생기면서 생체 모방에 대한 관심이 급증하기 시작하였다. 이는 임플란트의 표면 환경을 생체와 구조적, 기능적으로 유사하게 변화시키는 것이 골 융합을 향상시킬 것이라는 기대에서 출발하였고, 생활성 물질을 임플란트 표면에 도포하여 생체 반응을

촉진하고 치유 기간을 단축하는 것을 목표로 한다. 생체 모방 형 물질은 다음과 같은 조건을 만족시켜야 한다[31]. 먼저 신생 골의 형성을 유도하는 적절한 세포 분화 능을 가지고 있어야 한다. 또한 쉽게 합성하거나 생산해낼 수 있는 재료여야 한다. 이종의 조직에서 추출해 내야 하는 경우 감염의 위험이 있기 때문이다. 마찬가지로 이유에서 면역 반응을 유도하는 재료는 제외된다. 셋째로 생체 내에서 화학적으로 안정하게 존재하며 골화 과정에서 흡수될 수 있어야 한다. 마지막으로 합리적인 비용의 재료여야 한다[31]. 이와 같은 조건을 만족시키면서 가장 먼저 관심을 받게 된 재료는 수산화인회석(Hydroxyapatite, HA)이다. HA는 1980년부터 주목 받으며 오랜 기간 폭넓은 연구의 대상이 되었다. 현재는 HA를 포함하며 인산칼슘, 불소, 성장인자, 교원질 등의 생활성 물질의 효과를 증명하는 많은 연구가 진행되고 있다.

임플란트에 대한 늘어나는 수요와 다양한 구강 환경을 고려하였을 때, 불리한 구강 환경을 극복하고 초기 고정을 얻기 위한 생활성 물질의 도포는 심도 있는 논의가 필요한 분야이다. 먼저 치과 임플란트에 적용할 수 있는 생활성 물질들을 확인하고 그것들이 임플란트 치료에 미치는 영향을 알아보고자 하는 것이 본 연구의 일차적 목적이며, 이를 통해 임플란트의 효과적인 식립과 안정성에 대한 과학적 근거를 확보할 수 있을 것이다. 나아가 발생 가능한 합병증이나 개선 방안에 대한 고찰을 통해 차세대 임플란트의 발전 방향을 예측 및 제시하고자 한다.

## 제 2 장 본 론

### 제 1 절 바이오세라믹

바이오세라믹은 치과 분야에서 현재 가장 널리 사용되고 있는 다양한 인산칼슘염을 뜻하며 화학적 구성 및 결정 구조로 구분할 수 있다[32]. Osborn은 1980년에 바이오세라믹계 물질들의 최종 화학식과 결정 구조를 밝혀냈다.  $\beta$ -tricalcium phosphate ceramic ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )은 칼슘과 인산비가 1.5이며 삼방정계(trigonal crystal class)에 속하고, 고온에서 단사정(monoclinic symmetry)의 형태로 존재한다. 광물학적으로 휘틀로카이트(whitlockite)에 해당한다. Tetracalcium phosphate ceramic ( $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ )은 칼슘과 인산이 2.0의 비율로 존재하며 단사정계(monoclinic crystal system) 물질이다. 광물 구조는 정의되어 있지만 합성을 통해서만 얻을 수 있고, 자연상으로 일치하는 대응점이 없다. 마지막으로 Hydroxyapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ )는 1.67의 비율을 가지며 육방정계(hexagonal crystal class) 물질이며, X-선 하에 특이한 스펙트럼을 나타낸다[33]. 이러한 바이오세라믹은 임플란트 표면의 화학적 구성과 미세 구조를 동시에 변환시킴으로써, 골 조직과 유사한 환경을 조성하고, 여러 기전을 통해 골 재생을 증진시킬 수 있다[34].

바이오세라믹은 *in vitro* 실험에서 세포의 부착과 세포 외 기질의 생산을



증진시키는 것으로 밝혀진 바 있다. 또한 여러 *in vivo* 실험에서도 티타늄 임플란트 골 고정이 바이오세라믹의 존재 하에서 더욱 빠르게 진행된다는 것이 밝혀진 바 있다[35-38]. 이러한 특성은 골조직에 존재하는 인산칼슘염 결정과 바이오세라믹의 유사한 화학구조에 기인한다. 그러나 이러한 유사성에도 불구하고 생물학적으로 완전히 동일한 환경을 조성하지는 못하는데, 이는 골조직이 인산칼슘과 같은 경조직 외에도 교원질 등의 여러 유기물질로 구성되어 있기 때문이다[39]. 이에 바이오세라믹에 의해 형성되는 표면 미세 구조를 교원질 등의 세포 외 기질 단백질을 위한 비계로 응용하려는 시도가 행해진바 있다[39,40].

바이오세라믹을 임플란트 표면에 도포하는 방법에는 여러 가지가 있다. 이 중 임상에서 사용되고 있는 임플란트는 플라즈마-스프레이 기술을 적용한 것이다. 고온에서 HA 입자들을 플라즈마 상태로 만들어 티타늄 표면에 분사하는 방식인데, 마이크로미터에서 밀리미터에 이르는 불규칙적인 두께를 만들어 표면의 안정성에 영향을 줄 수 있다. 이에 대한 대안으로 stimulated body fluid를 이용하는 방법이 새로이 개발되었다. Stimulated body fluids는 칼슘과 인산 등의 물질로 구성되며, 점진적인 침착을 통해 30-50  $\mu\text{m}$ 의 비교적 균일한 인산염 결정 층을 얻을 수 있는 장점이 있다[41].

한 편 바이오세라믹이 유발할 수 있는 합병증이나 부작용도 존재한다. 첫째로 임플란트와 재료의 결합력이 약해서 재료가 일부 표면으로부터 부스러져 나가거나, 세라믹에 균열이 생기는 경우를 들 수 있다. 이 때 파절

된 세라믹 조각들이 이물반응을 일으켜 대식세포의 작용을 활성화시키거나 장기적으로 골 용해 및 임플란트 주위염을 초래할 수 있는 우려가 있다[42-44]. 그러나 다행히 인산칼슘은 체액 내에서 높은 용해도를 가지며 생체 조직과의 유사성을 지니기 때문에 거의 완전한 흡수가 일어난다. 만일 바이오세라믹 도포재가 흡수되는 것이 이러한 임플란트가 실패하는 원인이 된다면, 식립 후 시간이 지남에 따라 치료 성공률은 감소하는 것으로 나타나야 할 것이다. 그러나 5년 혹은 10년의 장기적인 관찰 결과 그러한 현상은 관찰되지 않았다[45]. Gottlander와 Albrektsson[46]의 *in vivo* 실험에 의하면, HA 조각이 임플란트의 일부 표면에서부터 분리되었다고 하였지만, 임플란트 골 융합의 실패 원인으로 HA의 흡수나 분리 현상을 지목하지는 않았다. 둘째로 바이오세라믹의 거칠고 다공성인 표면이 박테리아의 증식을 유발하는 원인으로 작용할 수도 있다[47-49]. 박테리아는 다공성 구조에 쉽게 부착하여 군락을 형성할 수 있는데, 이는 수술시의 철저한 위생관리와 술 후 적절한 항생제 처치로 바이오세라믹이 도포된 임플란트의 감염을 충분히 방지할 수 있다[47]. 결론적으로 바이오세라믹은 골조직과의 유사성에서 충분한 치료적 가치를 보이며, 특히 여러 단백질과 약제의 carrier로서 응용될 수도 있다. 특히 초기에 주변 골과 이루는 아주 단단한 화학결합이 초기 골 융합 과정을 촉진시키는 효과가 있으며, 장기적으로도 매우 성공적인 임상 결과를 보인다[38,45,50,51].

## 제 2 절 이온

### 제 1 항 불소 이온

불소 이온이 석회화된 조직에 미치는 영향은 매우 다양하다. 특히 임플란트 표면에 도포된 경우 임플란트 표면의 화학적, 생물학적 성질을 변화시켜 주변 조직으로부터 다양한 반응을 이끌어 낼 수 있다. 먼저 불소는 인회석 결정의 침착을 증가시켜 해면골 조직의 밀도를 높인다. 또한 불소 이온은 골조직 내의 유기질의 형성에도 영향을 미칠 수 있다. 먼저 골 기질 내로 새로운 교원질이 함입될 수 있게 도우며, 골 전구세포를 활성화시켜 alkaline phosphatase의 활성을 증가시킨다[52-54]. 이러한 불소의 기능은 중등도의 거친 표면과 조합된 경우 상승효과가 발생하여 비슷하거나 더 거친 표면에 비해 골 형성을 촉진하는데 더 효과적이다[55].

불소가 도포된 티타늄 임플란트의 효과를 알아보기 위한 많은 동물 연구가 진행되었다[56-60]. 임플란트 표면에 불소를 도포하는 방법은 Ellingsen 등에 의해 처음 소개되었다[61]. 토끼의 골에 8주간 식립 되어 있던 티타늄 임플란트를 빼내는 실험(push-out test)을 시행한 결과, 그와 동료들은 대조군에 비해 불소가 도포된 임플란트에서 항상 더 강력한 골 결합력이 발생함을 관찰하였다. Abrahamsson, Albouy, 그리고 Berglundh 은 의도적으로 골과 임플란트 사이에 1mm의 빈틈을 남겨둔 채

임플란트를 식립 하였다. 그 결과 대조군에 비해 더 넓은 영역의 골 융합이 나타났음을 관찰하였다. 또한 BIC 역시 더 높게 측정되어 불소의 효능을 입증하였다[56]. Berglundh 등의 연구에서도 첫 2주간 void 영역에서 신생 골이 형성된 양과 BIC를 비교한 결과 불소 표면의 결과가 월등하게 나타나, 불소가 골 융합의 초기 단계를 촉진함을 알 수 있다[57].

불소 도포 표면은 대조군으로 사용된 TiO blast 표면보다 낮은 정도의 거칠기를 가진다. 그러나 Ellingsen 등에 의해 행해진 또 다른 실험에서도 불소 도포 표면은 더 큰 removal torque와 BIC값을 보였다. 이는 서론에서 기술한 바와 같이 표면의 거칠기만으로 골 융합의 여부가 결정되지 않는다는 점을 시사한다[59]. 이를 뒷받침 하는 또 다른 실험이 Johansson 등에 의해 행해졌다. 불소가 도포된 임플란트는 최소한의 거칠기를 보이고, TiO blast 표면은 중등도의 거칠기를 가지고 있었으나, 3개월의 관찰 결과 불소가 도포된 임플란트에서 골과의 접촉이 더 많이 발생하였다[62].

불소 도포의 효과는 표면 친수성의 관점으로도 해석될 수 있다. 임플란트 표면의 화학 성분 구조에 따라 표면 친수성이 결정된다. 친수성이 높은 표면일수록 체액, 세포, 그리고 조직과의 상호작용이 활발하게 발생할 수 있다[63]. Jimbo 등은  $\text{NH}_4\text{F}-\text{HF}_2$  용액에 담근 후 자외선을 조사하여 친수성이 높은 불소 표면을 만들었다. 이는 산화 표면과 비교 시 확연히 큰 BIC 값을 나타냈다. 표면 친수성이 증대된 불소 표면은 초기의 세포 반응을 활성화 시켜 초기 단계의 골 침착을 촉진시킬 수 있다[60].

임상 실험에서도 불소 표면은 대조군에 비해 안정적인 골 융합 양상을 보인다. Geckili 등이 27명의 환자를 대상으로 RFA를 측정된 결과, 첫 6주간 대조군인 TiO blast 표면은 불안정한 RFA 값을 보였다. 그러나 실험군은 연구 기간 동안 내내 안정된 수치를 나타냈다. 게다가 통계적으로 의미가 크진 않지만 식립 후 첫 1주 동안 실험군의 RFA 값이 증가하였다. 통상 임플란트 식립 첫 1주 동안에는 임플란트 주위의 골조직 일부가 괴사하고 이를 세포 외 기질이 대체하는 과정이 진행된다. 이에 따라 골과 임플란트의 접촉이 다소 감소하면서 ISQ 값이 감소하는 양상을 보인다. 그러나 불소 표면에서는 이와 같은 초기 감소 현상이 나타나지 않았는데, 이는 이러한 대체 과정이 재빠르게 일어나서 RFA에 의한 측정값에 영향을 주지 못했기 때문이라고 생각할 수 있다.

이와 같이 불소로 임플란트 표면 처리를 하는 것이 골 반응에 있어서 여러 생물학적인 변화를 만들어 낼 수 있다. 불소가 인회석의 침착을 도우며 교원질 등의 함입을 촉진하여 골 형성을 도울 수 있으며, 골 모세포를 활성화 하고 표면의 친수성까지 증대시켜 결과적으로 더 강력한 골 융합을 유도하였다. 동물 연구 및 임상 연구에서 나타난 높은 BIC, ISQ 값은 불소 도포의 유용성을 다시 한번 증명한다.

## 제 2 항 인산염

인산이온은 칼슘이온과 더불어 골 형성에 필수적인 물질이다. 따라서 티타늄 표면에 인산이온을 처리하는 것이 골 형성을 가속화 할 것이라 기대할 수 있다[64]. 표면의 인산 농도를 높이기 위해 Nelson 등은 인산용액에서 산화 반응을 시행하는 방법을 선택했다. 동물 실험 결과 인산 농도의 증가는 향상된 생체적합성과 부식저항성, 그리고 표면 강도로 이어졌다. BIC값은 대조군에 비해 더욱 높게 측정되었고, 표면에 맞는 섬유조직의 양은 적게 나타났다[65].

Walker 등은 micro-Computed Tomography (micro CT)를 이용하여 임플란트 표면 주위의 골 부피를 측정하였다. 샌드 블라스팅 후 산 부식 처리된 표면에 전기화학적 방법으로 각각 50V, 100V의 전압 하에 인산을 코팅하였다. 모든 임플란트에서 치근부로 갈수록 골 침착량이 많았고, 특히 100V 전압 하에서 코팅한 임플란트에서 가장 두드러진 증가를 보였다. 치근단 부위는 치관부에 비하여 혈행이 원활하고 골수 조직으로부터 세포의 동원이 용이하다. 따라서 더 활발한 골 반응이 나타났으리라고 생각할 수 있다. 더 많은 인산이 코팅된 경우 경 조직의 침착이 더 많이 이루어져, 기능적 부하를 상대적으로 더 빨리 적용할 수 있고 따라서 불리한 구강환경을 가진 환자에게서도 예측 가능한 치료를 시행할 수 있을 것이다[66].

Foley 등은 형광현미경을 이용하여 산 부식 표면과 인산 도포 표면의

mineral apposition rate (MAR)과 BIC를 측정하였다. 인산염 코팅 여부와 상관없이 유사한 BIC 값이 측정되었고, MAR는 대조군에서 높았다. 인산 이온이 처리된 임플란트가 식립 된 주위의 치은은 양호한 치유 양상을 보였다. 또한 임플란트 주위 감염이나 방사선투과상 같은 것은 관찰되지 않았다. 비록 BIC, MAR 값이 대조군과 비슷하거나 심지어 낮게 나오긴 하였으나, 티타늄 표면에 인산 이온 처리한 것이 임플란트 자체의 안정성을 위협하지는 않았다. 그러나 인산이온이 도포된 그룹은 골 표면에 더 많은 골 모세포를 동원하여 결과적으로 골 형성에 착수하는데 시간이 더 소요되었기 때문에 대조군에 비해 낮은 MAR 값이 측정되었다고 해석할 수 있다[67].

### 제 3 절 생활성 단백질

#### 제 1 항 골형성 단백질

골 유도능으로 대표되는 골형성단백질(Bone morphogenetic protein, BMP) 생물학적인 기능은 이미 널리 알려진 바 있다[68]. 현재까지 보고된 20종의 BMP 중 metalloproteinase로 밝혀진 BMP-1을 제외하면, 모든 BMP는 TGF- $\beta$  superfamily에 속한다[69]. 그 중 BMP-2와 BMP-7에 대한 연구가 가장 많이 시행되었다. BMP는 골 기질 안에서 발견될 뿐만 아니라, 대식 세포와 같은 다른 세포 주에서도 쉽게 합성될 수 있다.

BMP-2는 배아기의 발달, 항상성 유지, 조직 재생 등에 관여하며, 골 모세포의 분화의 강력한 유도인자로 기능하는 치료적 효과가 있는 것으로 *in vitro*, *in vivo* 실험에서 밝혀져 있고, 기능적 부하가 적용된 이후에도 장기적인 안정성을 갖는 것으로 알려져 있다[70-73].

최적의 효과를 위한 BMP 적용에 있어서 치료 용량, 약동학, 송달 체계, 작용 부위의 환경까지 고려 해야 할 것이 많다. 한꺼번에 많이 유리되면 조기에 최대농도를 보이고 말아 장기적인 효과를 보일 수 없으며, 반대로 너무 늦게 나오면 조기 골 성숙을 지연시키게 될 것이다. 또한 표적 부위로부터 지나치게 분산되어 나가는 경우 약리적 효과를 기대하기엔 너무나 낮은 농도만이 잔존할 가능성이 있다[74]. Liu 등은 생체 모방 형



도포 법을 통해 보다 높은 생활성을 띄는 임플란트 표면을 만들고자 하였다[75]. 이는 약물 송달 체계으로도 작용하는 CaP를 이용한 기술이다. 비생리적인 조건에서 물리적으로 도포된 CaP는 무기질 표면의 상방에 단순히 흡착된 상태로 식립된다. 이렇게 도포된 CaP는 생체 내에서 너무 빠르게 유리되어 효과를 나타낼 수 없다. 그러나 생리적 온도 및 pH하, 즉 생체 모방적 환경에서 도포된 CaP는 생활성 물질이 CaP와 함께 침착되어 생체 내에서 분해되면서 점진적으로 유리되는 장점이 있다. Liu 등은 이미 CaP가 도포된 임플란트를 BMP-2를 포함하는 과포화 CaP 용액에 48시간동안 담귀 놓았다. 생리적인 환경인 37도, pH 7.4 에서 임플란트는 무기질 결정의 격자 구조 사이에 BMP-2가 사이 사이 함입되어 있는 표면을 갖게 되었다. 실험용 쥐에 식립된 임플란트 중 이와 같은 생체모방형 표면을 가진 임플란트에서만 2주차에 이소성 골 형성이 관찰되었고 시간이 지남에 따라 5주차까지 일일 골 생성량은 계속 증가하였다. BMP-2가 단순히 표면에 흡착되어있는 경우나 BMP-2가 아예 없는 경우에는 신생골조직이 관찰되지 않았다. 이를 통해 CaP과 BMP-2의 생체 모방형 도포가 장기간에 걸친 골 유도 효과를 가짐을 입증 할 수 있다[76].

한편 BMP과 상승효과를 내는 다른 물질을 동시에 적용하는 법도 연구되고 있다. 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 주 기능인 혈관생성 기능 뿐 아니라 파골세포 형성에 관여하며, 이 때 BMP와 상호작용하는 기전이 있는 것으로 알려져 있다[77]. 혈관 신생 기능과 골 형성 기능을 병용하는 것이 골 형성을

증진시킨다는 사실 [78]을 바탕으로 Ramazanoglu 등은 BMP-2와 VEGF의 상승 효과를 연구하였다 [79]. CaP가 도포된 표면 위에 추가로 BMP-2, VEGF, 혹은 이 둘을 동시에 적용하고 그 결과를 비교하였다. 골 부피 밀도(Bone volume density, BVD)와 BIC를 비교한 결과 BVD만이 상승효과에 힘입어 증가하였으나, BIC는 큰 변화를 보이지 않았다. 심지어 BVD 경우에도 초기에만 유의미한 효과를 보였다. 낮은 BIC는 다음과 같이 설명할 수 있다. 먼저 VEGF에 의한 파골세포의 활성화 변화에 의한 초기 골 대사 조절이 원인이 될 수 있으며, 또한 두 가지 성장인자가 모두 도포된 경우 표면 구성의 변화로 press-fit이 분리해져 식립 당시의 초기 안정성이 감소한 탓에 기대만큼의 BIC를 얻지 못했을 것이라 추측할 수 있다. 그러나 식립 직후의 BVD 상승은 생활성 단백질에 의해 초기 골형성이 촉진될 것이라는 점을 암시한다.

Lan 등은 rhBMP-2에 rhbFGF과 rhIGF-I를 각각 추가하여 rhBMP-2 단독 처리시와 신생골 형성의 정도를 비교하였다. rhBMP-2가 도포된 임플란트는 추가적인 성장인자 포함 여부와 관계 없이 대조군에 비하여 유의미하게 많은 골 조직을 형성하였다. 이를 통해 rhBMP-2가 단독으로 신생골 형성을 증가시킬 수 있음을 알 수 있다. 그러나 식립 후 4주차에 rhBMP-2 단독 도포보다 rhIGF-I가 추가 도포된 경우 더 많은 신생골이 형성됨이 관찰되어 rhIGF-I의 상승효과를 확인할 수 있었다. 8개월 동안의 장기적인 관찰 결과로는 rhIGF-I가 rhbFGF보다 더 강력한 상승효과를 나타내 신생골의 형성 속도가 매우 빠른 것으로 나타났다.

이처럼 rhBMP-2는 단독으로 골형성을 촉진할 뿐 아니라 rhbFGF 및 rhIGF-I과 함께 작용하여 상승효과를 만든다는 점을 확인 할 수 있다[80].

BMP는 임플란트 표면에 도포되는 생활성 물질로서 다음과 같은 장점을 지닌다. 먼저 생리적인 온도와 pH 환경에서 거의 모든 종류의 임플란트 표면에 도포될 수 있다. 또한 BMP의 효과는 매우 강력하여 적은 용량으로도 임플란트 주위의 골 형성은 유도할 수 있다[81]. BMP를 적극적으로 사용하는데 있어 몇 가지 제약이 있는데, 그 중 하나는 높은 가격이며 또 다른 한 가지는 골 형성의 정도를 조절하기가 어렵다는 점이다. 이소성 골화와 같은 부작용이 나타나지 않도록 사용에 주의가 필요하다. 안전한 범위 내에서 최적의 치료효과를 나타낼 수 있도록 BMP에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

## 제 2 항 성장인자

성장인자들은 시토카인의 일종으로 조직 치유의 각 단계에 발현되어 수많은 세포들과 상호작용을 한다. 세포들의 분열, 분화, 그리고 화학주성에 관여하는 성장인자들은 치료적인 목적으로 사용시 조직재생을 촉진시킬 수 있을 것이라고 기대된다 [82,83]. Schouten 등은 CaP가 도포된 임플란트에 TGF- $\beta$ 1를 도포하여 추가적인 골 형성 능을 얻고자

하였다[84]. CaP만 도포된 임플란트는 매끈한 표면을 가지는 임플란트에 비해 월등한 BIC를 보였으나, 여기에 추가적으로 TGF- $\beta$ 1이 도포된 임플란트는 골 반응을 부가적으로 촉진시키지 못했다. 저자는 이 이유를 최적 농도에서 찾고 있으며, 활성화에 필요한 최적의 농도를 위해 보다 점진적이고 단계적인 방출법이 고안되어야 한다고 주장하고 있다. 여기서 앞서 언급한 Liu 등의 생체모방 형 도포 법이 도움을 줄 수 있을 것이다.

Growth/differentiation factor-5(GDF-5)는 BMPs와 더불어 TGF- $\beta$  superfamily에 속하며 세포성장과 분화를 조절하고 특히 골격 및 관절의 발달에 필수적이다.[85] 또한 치아[86]와 치주인대[87]의 발달에도 관여한다. Polimeni 등은 GDF-5를 임플란트 표면에 적용하여 골 이식을 시행한 치조골에 식립 하였다. 신생 골을 분석한 결과, GDF-5가 도포된 임플란트에서 대조군에 비해 더 큰 수직 골 성장이 관찰되었고, 그 양은 도포한 성장인자의 양과 관련이 있었다. 따라서 GDF-5는 임플란트 치료에 성공적인 골 전도능을 보이며, 최소한의 부작용으로 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있다[88]. 같은 물질에 대해 Leknes 등은[89] 방사선학적인 관찰을 시행하였다. 마찬가지로 농도에 따른 경조직 생성량이 관찰되었다. 60, 120  $\mu$ g의 경우에 가장 많은 골조직의 변화가 관찰되었고, 후기로 갈수록 60  $\mu$ g의 경우에서 가장 많은 골 생성이 관찰되었다. 임플란트의 변위나 장액종의 형성은 관찰되지 않았다. 따라서 GDF-5는 큰 합병증 없이 수직 골 성장을 촉진시키며 특히 치조골 이식 시에 병용되어 치료적 효과를 보임을 알 수 있다.

섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF)는 중배엽과 신경외배엽에서 유래한 세포들의 분열을 촉진시키는 성장인자이다. FGF는 골조직에서 교원질을 합성하는 세포를 동원하며[90], 혈관형성인자로서 골조직의 치유에 필요한 신생 혈관을 만드는데 핵심적인 역할을 수행한다[91]. 한편 fibronectin은 RGD서열을 포함하는 결합부위에서  $\alpha 5 \beta 1$  integrin과 결합한다. RGD는 integrin을 매개로 하는 세포 부착에 있어서 중요한 역할을 수행하며, 이를 통해 세포신호 전달이 가능해진다[92].

Jang 등에 의하면 FGF가 fibronectin을 매개로 하는 골 모세포의 부착을 촉진시킨다[93]. Park 등은 Jang 등의 연구를 바탕으로 FGF와 fibronectin의 복합체(FGF1-hFNIII<sub>9-10</sub>)를 형성하여 두 물질의 상승효과를 연구하였다[94]. 12주가 지난 후 측정된 Removal torque와 BIC는 실험군이 더 컸다. Removal torque가 큰 것은 골 치유와 골 융합이 성공적으로 이루어졌음을 의미하며, BIC가 큰 것은 단백질 복합체가 도포된 임플란트 주위의 골 반응이 활발하게 이루어졌음을 뜻한다.

또 다른 성장인자로서 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor, IGF)는 골세포에서 생성되어 골 기질 내에 고농도로 존재한다. 자가분비 및 측분비의 형태로 골세포를 조절하는 기능을 하며 골모세포의 분열과 분화를 촉진한다. 또한 골 형성과 관련된 전신적인 호르몬을 조절하는 기능도 수행한다. 국소적인 부위에서의 IGF의 활성과 농도는 IGF가 결합하는 다른 단백질에 의해서 결정되는데, 혈소판 유래

성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF)과 BMP가 이에 해당한다[80]. 특히 BMP-2는 IGF-1,2의 발현을 증가시킨다고 보고된 바 있다[95]. 앞서 살펴본 Lan 등의 연구 결과에 따르면 IGF-1은 BMP-2와 동시에 처리되었을 시 상승효과를 나타낼 수 있다[80].

성장인자는 유전공학적으로 합성하는 방법 외에도 혈액 구성 성분으로부터 직접 채취하여 얻을 수 있다. 혈액을 원심 분리하여 얻을 수 있는 혈소판 풍부 혈장(Platelet-rich-plasma, PRP)는 다량의 성장인자를 함유하고 있다[96,97]. PRP는 혈소판 내에 존재하는 TGF- $\beta$ , PDGF, IGF-1을 방출시킴으로써 골 재생반응을 매개할 것이라 보고 있다 그러나 PRP 자체의 재생능력과 생물학적 안정성은 분명하게 밝혀진 바가 없다[98]. 또 한가지 의문점은 성장인자들을 임플란트 표면에 고르게 도포하는 방법이다. 성장인자는 반감기가 짧은 물질이다[99]. 이는 티타늄 임플란트 위에 적용되는 재료로서 적합하지 않은 성질이다. 따라서 목표 부위까지 도달하여 작용할 수 있는 효과적인 방법이 고안되어야 한다. 여기서 한 걸음 더 나아가 PRP를 다시 분리하여 적혈구층 바로 위에 존재하는 성장인자가 풍부한 혈장, 즉 plasma rich in growth factors (PRGF)를 얻을 수 있다[100]. 임플란트 표면에 도포된 PRGF는 중요한 두 가지 효과를 보인다. 첫째로 fibrin이 풍부하여 골 형성을 매개하는 골 전도성을 가지며 [101], 두 번째로 성장인자 그 자체의 골 유도성을 기대할 수 있다는 점이다. Anitua 등의 연구 결과에 따르면, 조직학적으로 보았을 때 PRGF가 도포된 임플란트는 그렇지 않은 임플란트 표면에 비해서

월등히 높은 BIC 값을 보인다. 임상 실험군에서도 총 1391개의 임플란트 중 단 5개만 실패하여 (99.6%) 높은 치료 성공률을 증명한다.

### 제 3 항 세포 외 기질 단백질

세포외기질 (extracellular matrix, ECM)의 유기성분은 글리코사미노글리칸과 여러 골 단백질이 무정형으로 존재하는 가운데 제 1형 교원질의 섬유가 매입되어 있는 양상으로 묘사할 수 있다. ECM 구성 성분들은 세포 대사와 반응을 조절하는데 개입한다. 따라서 골조직의 ECM을 임플란트 표면에 적용할 경우 골 형성을 골과 임플란트의 계면에서 특이적으로 조율할 수 있을 것이라 기대할 수 있다[102,103]. 또한 ECM은 골 형성에 관여하는 세포들을 위한 비계로 기능하며, 세포들의 이동, 부착, 그리고 분화에 영향을 미친다[103,104].

Tetra-cell adhesion molecule (T-CAM)은 arginine-glycine-aspartic acid (RGD) 서열과 proline-histidine-serine-arginine-asparagine (PHSRN) 서열, tyrosine-histidine (YH) 서열, 그리고 glutamic acid-proline-aspartic acid-isoleucine-methionine (EPDIM) 서열과 같은 네 가지 세포 결합 분자로 이루어져있다. RGD와 PHSRN, EPDIM, 그리고 YH는 서로 다른 골 모세포의 수용체에 의해

인식되는 것으로 알려져 있다[105-108]. 수산화인회석이 분사된 거친 임플란트 표면에 T-CAM을 도포한 후 토끼의 대퇴부에 식립하는 실험이 시행되었다. 식립 후 8개월이 지나자 대조군( $31.41\% \pm 8.52\%$ )에 비해 T-CAM이 도포된 실험군( $53.07\% \pm 10.87\%$ )에서 BIC가 유의미한 차이를 가지며 더 높게 측정되었다. 이는 Albrektsson과 Johansson이 임플란트가 기능하기 위해 필요한 최소한의 BIC 값인 50%에 가깝다[109]. 또한 임플란트 주위로 더 많은 신생 골이 형성되는 것을 발견할 수 있었다. 이러한 결과는 T-CAM이 불리한 구강 환경에서도 골 형성을 촉진시킬 수 있다는 점을 시사한다[110].

세포의 기저막에 존재하는 당 단백질 중 대다수를 차지하는 Laminin의 주 기능은 세포부착을 용이하게 하는 것이다. 부착하는 세포가 골 전구 세포인 경우 초기 골 융합을 촉진시키는 형태로 기능하며[111], 상피세포인 경우 임플란트 경부의 밀착을 도모하는 기능을 한다[112,113]. 이 외에도 신생혈관을 생성하고 혈관의 조직 침투를 돕는 역할을 하며[114], CaP의 결정 핵 기능을 하는 것으로 알려져 있다[115]. Laminin은 RGD 서열을 포함하며 [116], RGD를 통해  $\beta-1$ ,  $\beta-2$  integrin과 상호작용을 한다[117].

Bougas 등은 HA가 코팅된 임플란트에 Laminin-1을 추가로 도포하여 동물에서의 BIC 와 골 면적(bone area, BA)의 변화를 관찰하였다 [40]. 결과에 의하면 Laminin-1의 도포가 초기 신생 골 형성을 촉진할 수는 있으나, 4주 이상의 장기적인 관점에서는 큰 차이를 만들지 못한다. 한편,



Laminin-2의  $\alpha 2$  chain내의 DLTIDDSYWTRI motif (Ln2-P3)에 대한 연구가 Kang 등에 수행된 바 있다[118]. 골 융합의 시작은 세포의 부착으로부터 가능한데[119,120], Ln2-P3는 은 integrin 및 syndecan-1을 통해 골 전구 세포들의 부착을 촉진시킴으로써 골 융합의 첫 단계를 성공적으로 이끌 수 있다. 이는 임플란트 표면의 교원질의 침착과 alkaline phosphatase 발현을 증진시켜 골 전구 세포들의 분화에도 긍정적인 영향을 미친다. 결과적으로 Ln2-P3는 대조군에 비해 더 높은 수치의 BIC와 BA를 생성하였다. Laminin의 세포부착 능력이 인산칼슘이나 BMP-2에서 나타나는 조기 골 분해 및 임플란트 침강 등의 문제를 해결해줄 것이라는 기대할 수 있다.

Laminin은 골 융합뿐 아니라 임플란트 경부의 연조직 부착에도 도움을 준다. Laminin-5에서 유래한 결합단백질을 필름 형태로 다공성 임플란트 표면에 코팅한 결과 티타늄 표면에 치은 세포들이 군락화한 것을 관찰할 수 있었다. Laminin-5는 상피세포의 증식과 반교소체를 통한 부착을 증진시켜 임플란트의 점막관통부위를 구강환경으로부터 보다 철저히 격리시킬 수 있다. 이는 laminin이 임플란트 주위 염을 예방하여 장기적인 임플란트 치료의 성공률을 높일 수 있음을 뜻한다[121].

#### 제 4 항 제 1형 교원질

ECM 구성 분자 중 임플란트 표면 도포에 실제로 적용된 분자의 수는 많지 않다[122]. 그 중 하나가 ECM의 주된 구성성분이며 모든 경조직과 연조직에 존재하는 단백질인 제 1형 교원질이다. 단백질 섬유간의 교차 결합 덕에 체적안정성이 뛰어난 제 1형 교원질은 임플란트 표면에 안정적으로 존재할 수 있어 이미 임플란트 도포 재료로서 많은 연구가 진행된 상태이다. 제 1형 교원질은 대개 골 모세포에서 생산되며 신생 골 형성의 골격 단백질로서 기능한다. 골 모세포의 부착과 분화를 촉진시킨다는 것은 이미 여러 *in vitro* 실험에서 밝혀진 바 있으며[104], 최근의 연구에 따르면 세포 반응을 촉진하고 골 형성을 증가시키며 BIC를 향상시키는 것으로 밝혀져 있다[123-125]. 또한 장기적으로 관찰하였을 시에도 조직에 유해한 영향을 주지 않는다[126].

한 편 교원질은 다른 무기물 혹은 유기물과 병용되기도 한다. Alghamdi 등은 CaP으로만 구성된 임플란트와 CaP에 교원질이 추가로 도포된 임플란트를 비교하였다. CaP는 이미 생활성 물질로서의 광범위한 효능이 입증되었지만, 실제 골조직은 CaP와 같은 경조직으로만 구성된 것이 아니라 교원질로 대표되는 여러 유기물질이 혼합되어 있는 양상이기 때문이다. 4주 후의 조직학적 검사결과, 교원질이 추가로 도포된 임플란트에서 유의미하게 큰 bone volume(BV)가 측정되었다. 12주 후에는 두 실험군에서 비슷한 값이 측정되었고, micro CT 촬영 결과로도

유의미한 차이는 생성되지 않았다. 골 융합 과정에서 자라 들어온 절대적인 골의 양은 교원질이 있는 임플란트에서 가장 높게 측정되었으나 이 역시도 통계적으로 유의미하지는 않았다. 교원질이 골 형성에 유리한 환경을 조성하기는 하나, CaP의 도포 시에 비해 부가적인 골 형성능을 제공하지는 않는 것으로 해석된다[39].

Stadlinger 등은 교원질에 저농도와 고농도의 chondroitin sulfate (CS)를 각각 처리하여 샌드 블라스팅 후 산처리한 표면과 비교하였다. BIC는 첫 1개월에는 CS에서 높았으나 2개월 후에는 비슷한 수준으로 나타났다. Bone volume density (BVD)는 1개월 후에는 모든 표면에서 낮게 측정되었으나 2개월 후에는 CS 임플란트에서 더 큰 값이 측정되었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 교원질과 함께 적용된 CS가 초기의 골질을 향상시키고 형성되는 골 양도 증대시키는 효과가 있음을 알 수 있다. 이처럼 대조군에 비해 더 빠른 속도로 성숙골 단계에 진입한 교원질/CS표면은 골질이 안 좋거나 치조골의 퇴축 및 결손이 있는 경우, 혹은 빠른 기능 부하가 필요한 경우에 가치 있는 치료 방법이 된다[127]. 또한 교원질은 CS와 함께 BMP와 같은 골 단백질의 비계로 기능할 수 있다 [102,128].

이처럼 교원질은 체내에 가장 풍부한 단백질이면서 세포 결합 및 분화를 촉진하고 나아가 골 융합을 조기에 가속화 시킬 수 있다. 동시에 다른 생활성 물질의 비계로 기능하며 상승작용을 일으킨다. 체적 안정성이 뛰어나고 다양한 잠재력을 가진 재료로서 빠른 상용화가 요청된다.

## 제 5 항 생활성 합성 펩티드

여러 종류의 단백질을 임플란트 표면에 도포하여 생물학적으로 활성화시키려는 연구가 지속되고 있다. 그러나 단백질 분자 전체를 이용하는 법은 무엇보다 정제가 어렵고 체내에서의 안정적으로 존재하지 못하거나 면역 반응을 유발하며, 동물로부터 추출된 경우 병원균을 전이할 수 있다는 우려를 안고 있다[129,130]. 이에 대한 대안으로 세포 결합 부위만을 포함하는 짧은 펩티드를 합성하는 방법이 개발되었다. 이들은 전체 단백질의 3차 구조와 상관없이 기능이 가능하며, 저장과 살균이 용이한 장점이 있다. 또한 반응의 특이성을 높여 비계의 생체 기능을 보다 효율적으로 전환시킬 뿐 아니라 면역거부 반응도 최소화할 수 있다[131-133].

한 예로 RGD 서열은 세포 외 기질의 여러 단백질에서 공통으로 발견되는 서열이며 integrin과의 친화력을 가짐으로써 세포 외 기질에 세포들이 부착하도록 유도한다[134]. 따라서 RGD를 도포하는 것이 골 모세포를 선택적으로 결합시키고 조기 골 융합에 유리한 환경을 만들 수 있을 것이라고 기대할 수 있다[135]. Schliephake 등은 임플란트 표면에 도포된 교원질에 RGD를 공유 결합으로 연결한 후 치조정 부위의 골 형성에 대한 효과를 관찰하였다. 식립 후 1개월에는 임플란트와 골 간의 접촉이 거의 없었고 이는 임플란트 종류에 상관없이 비슷하게 나타났다. 그러나 3개월 후에는 RGD가 포함된 임플란트에서 가장 높은 BIC가

측정되었다. 이 시기에도 그룹 간의 차이는 크지 않았으나, 초기에 비하여 RGD 그룹이 확연히 증가된 BIC를 나타냈다[136]. 이전에 진행된 여러 *In vitro* 실험에서 RGD가 세포 부착을 증진시키는 것이 관찰되었으나, 이처럼 티타늄 임플란트에 관해서는 오직 제한된 긍정적인 효과만을 가지고 있다는 것이 *in vivo* 실험의 결과들이다[136,137]. 이러한 결과는 목표로 하는 integrin에 대해 선택적으로 결합할 수 없는 점에서 기원하는 것으로 보인다 [131,138]. 이후의 더 많은 연구가 RGD와 세포의 관계를 밝히기 위해 필요하며, 특히 RGD를 효과적으로 적용하는데 필요한 환경은 무엇인지에 대한 연구가 요청된다.

또 다른 합성 펩티드로서 P-15가 있다. P-15는 교원질의  $\alpha 1(I)$ -사슬의 삼중나선구조(<sup>766</sup>GTPGPQGIAGQRGVV<sup>780</sup>)에서 유래한 펩티드로서 임플란트에 도포 시 RGD를 포함하는 펩티드보다 약 45000배 더 큰 효능을 가지는 물질이다[139]. 골 모세포와  $\alpha_2\beta_1$  integrin에 발현되어 있는 매우 특이적인 세포 수용기를 통해 교원질의 P-15가 결합한다. 이를 통해 ECM으로부터 골 모세포로의 소통이 가능해진다[140]. P-15는 그 자체로 티타늄 표면에 결합하지 않으므로 수산화인회석을 carrier로 사용한다. 수산화인회석 고유의 골 형성과 더불어 상승효과를 일으킴으로써 불량한 구강환경에서도 좋은 예후를 기대할 수 있을 것이다[35,141]. Lutz 등은 2010년에 수산화인회석이 코팅된 임플란트에 P-15를 농도를 달리하여(200  $\mu$ g/ml, 20  $\mu$ g/ml) 추가 도포하고 그 효과를 연구하였다[142]. 고농도(200  $\mu$ g/ml)의 P-15를

도포한 경우 14일째와 30일 짜의 BIC값이 높게 측정되었다. 이는 Schliephake 등이 2002년에 RGD를 재료로 시행한 동류의 실험 [136]에서 보다 더 큰 값이었다. 30일 에는 농도에 상관없이 P-15가 도포된 임플란트 주위 골 밀도가 대조군에 비해 더 크게 측정되었으나 그 차이는 유의미하지 않았다. 이들은 곧이어 2013년에 최적의 P-15를 찾기 위한 추가적인 연구를 수행하였다 [143]. 골 융합에 있어 가장 주요한 지표인 BIC를 비교해보았으나, 농도에 상관없이 모두 높은 BIC를 보였다. 심지어 P-15 코팅이 없는 대조군도 이미 임상적으로 성공적인 수준의 BIC와 BD를 보였다. 따라서 P-15의 도포 효과는 골 융합의 단순한 부가적인 증진효과만을 제공한다는 것으로 결론 내릴 수 있다. 또한 가장 낮은 농도(20ug/ml)에서 더 큰 BIC가 측정된 것으로 미루어 보아 농도에 비례하여 골 융합에 기여하는 바가 커지는는 않는다는 것을 알 수 있다. 그럼에도 불구하고 증대된 BIC와 BD 값은 P-15가 조기 골 융합을 가속화 시켰다는 점을 시사하며, 불리한 구강 환경을 가진 환자에 있어서 특히 조기 골 반응을 가속화하는데 도움이 될 수 있을 것이라는 결론을 얻을 수 있다.

## 제 4 절 키토산

키토산은 키틴이라는 다당류의 탈아세틸화 유도체이다. 키틴은 N-acetyl-D-glucosamine의 선형 다당류로서, 1,4-β-글리코시드 결합으로 연결된다[144]. 키틴은 절지 동물의 외골격이나 곰팡이류에서 얻어진다. 키토산은 키틴에서 아세틸기의 50% 이상이 디아세틸화로 제거된 N-acetyl-glucosamine과 N-glucosamine의 공중합체를 의미한다. 키토산은 생분해성과 생체적합성이 뛰어난 재료이며 동시에 정균 작용과 골 전도능을 지녀 임플란트 표면 재료로 활발히 연구되고 있다[145-147]. 키토산 단량체는 치수의 치유를 촉진시키는 효과가 있으며[148], 키토산 다량체가 티타늄 임플란트에 도포될 경우 수산화인회석과 유사하게 임플란트 주위의 골 형성을 지지하는 기능을 한다[149]. 이에 따라 키토산이 CaP 등의 바이오세라믹을 대체할 것이라는 기대가 다음과 같은 근거에 의하여 이어지고 있다. 먼저 키토산은 티타늄 표면으로부터 잘 분리되거나 깨져나가지 않는다[145,150]. 따라서 항생제나 성장인자를 안정적으로 유리시키는 골-임플란트 계면을 형성할 수 있다[144]. 한편 키토산은 치유를 촉진하며 골 형성을 돕고, 세균의 발육을 억제하는 기능을 가진다[151].

Bumgardner 등은 키토산과 CaP의 효과를 비교하였다. 키토산이 코팅된 임플란트는 경미한 염증반응과 섬유조직, 무층뼈, 층판골로 이어지는 보통의 치유과정을 거쳤고, 이와 같은 관찰은 CaP 표면에서도 유사하게 발견되었다. 따라서 키토산이 CaP와 유사한 수준의 골 융합을 유도할 수 있다는 것을 알 수 있다[149].

Wang 등은 한 걸음 더 나아가 CaP 상방에 추가로 키토산을 도포하고 그

효과를 관찰하였다. 임플란트 주위에서 염증 반응은 없었고 파골 세포의 동원도 관찰되지 않았다. CaP 코팅과 CaP에 키토산이 추가된 코팅 모두 식립 2주째에 분해가 시작되었고 지속적으로 분해 되어 52주 후에는 거의 모두 사라지게 되었다. CaP 코팅이 가장 큰 BIC 값을 나타냈고, 키토산이 추가된 표면은 상대적으로 낮은 값을 보였다. 임플란트 주위의 틈새에서 발생한 골 형성을 비교하여도 키토산이 추가된 표면이 더 낮게 나타났다. 그러나 52주 경에는 차이가 관찰되지 않았고 대부분의 코팅은 분해되었다[152]. 이는 키토산이 CaP와 유사한 수준의 골 형성능을 가지지만 상대적으로 천천히 유리되어 그 효과가 초기에 관찰되지 않았기 때문이라고 생각할 수 있다.

한편 키토산 코팅은 임플란트 표면에 균일하게 항 미생물제를 송달하는데 사용될 수 있다. 따라서 임플란트 초기 치유 과정 및 골 융합 과정에 거쳐서 박테리아가 부착하거나 성장하는 것을 방지할 것이라 기대할 수 있다. 임플란트 치료의 실패가 보통 첫 몇 개월간 집중적으로 나타나므로, 그 기간에 약제가 일시적으로 유리된다면 급성 감염이 방지되어 치료의 성공률을 높일 수 있을 것이다[26,153]. 이에 Norowski 등은 키토산을 운반체로 하여 20% 테트라사이클린과 0.02% 클로르헥시딘을 유리시키는 동물 실험을 시행하였다. 먼저 *in vitro*에서 항 미생물제의 유리 여부와 세포 독성을 판단하였고, 유리된 항 미생물제가 실제로 미생물에 효과가 있는지를 알아보았다. 그 결과 7일간 89%의 테트라사이클린이 유리되었고, 클로르헥시딘은 2일만에 100%가 유리되었다. 이는 키토산이 전기적으로 양성을 띠므로 마찬가지로 양성을 띠는 클로르헥시딘이 빠르게 유리되고 반대로 음성을 띠는 테트라사이클린이 더 많은 시간이 걸린 것으로 해석할 수 있다.



테트라사이클린은 인간 골 모세포와 섬유모세포에 대한 독성은 나타나지 않았으나 클로르헥시딘은 실험 첫 날에 독성이 나타났다. 또한 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 와 *Staphylococcus epidermidis*의 성장을 7일에 거쳐 95-99.9%나 억제하는 등 키토산에 연결된 항 미생물제는 고유의 기능을 온전히 수행할 수 있었다. 이어서 진행된 동물실험에서는 항 미생물제가 포함되지 않은 임플란트와 비슷한 수준의 중등도의 염증 반응이 나타났다. 그러나 관찰된 염증반응은 정상범주에 속하는 것이었고 봉합사에 의해 나타난 염증보다 더 약한 수준의 것이었다. 이에 따라 임플란트에 도포된 키토산이 세포와 조직 독성을 나타내지 않으면서 항 미생물제를 효과적으로 국소 송달할 수 있다는 것을 알 수 있다. 키토산의 생분해성과 치유를 촉진하는 능력이 이상적인 송달 체계로 작용하는데 기여할 것이다[154].

지금까지 살펴본 바와 같이 키토산은 골 형성과 치유를 촉진하여 CaP를 대체할 수 있는 생활성 물질로서 각광받고 있으며, 티타늄 표면에서 안정적으로 존재하여 항 미생물이나 성장인자들의 국소 송달 체계로서 기능할 수 있다.

## 제 5 절 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 파골 세포에 특이적으로 작용하여 골 밀도와 강도를 유지시켜주는 항 흡수 약제이다[155]. 따라서 골다공증의 예방과 치료, 뼈에 발생한 파제트씨 병, 고칼슘혈증, 다발성 골수종, 악성 종양의 골 전이 등 다양한 임상증례에 처방된다. Abtahi, Tengvall, 그리고 Aspenberg는 2010년에 5명의 환자를 대상으로 무작위 임상 실험을 시행하였다[156]. 피브리노겐 기질이 코팅된 임플란트에 추가로 비스포스포네이트 처리를 하여 5명의 환자에게 식립 하였다. 비스포스포네이트 처리된 임플란트는 구강 내에서 가장 골질이 안 좋다고 평가되는 부분에 식립 되었다. 구내 방사선 촬영으로 변연골의 변화를 측정하였고, RFA 측정으로 임플란트의 안정성을 평가하였다. 비스포스포네이트 임플란트가 모든 사례에서 가장 큰 ISQ 값을 보였고 합병증 또한 관찰되지 않았다.

이어서 2012년[157]에 16명의 환자를 대상으로 동일한 방식의 무작위 임상 실험을 시행하였다. 식립 후 6개월에 측정한 ISQ 값은 실험군에서 6.8unit만큼 더 크게 측정되었고, 아무런 합병증이 관찰되지 않았다. 방사선 사진 상으로도 변연골 흡수가 적게 나타났다. ISQ의 절대적인 크기와 대조군과의 차이, 그리고 방사선 사진 결과를 미루어 보아 임상적으로 유효하게 골 융합의 진전이 있었음이 입증되었고, 나아가 골다공증 환자에서도 긍정적인 효과를 나타낼 것이라고 기대할 수 있다.

국소적으로 유리된 비스포스포네이트는 가장 근접한 골조직에 결합하여 장기간 유지될 것이다. 따라서 해당 골 조직이 비스포스포네이트의 지속적인 유리를 위한 저장고의 기능을 수행할 수 있다[158,159]. 임플란트 표면에 적용되는 비스포스포네이트의 양은  $\mu\text{g}$  단위의 극미량이므로 mg 단위의 양으로 나타나는 전신적인 반응에 영향을 미치지 않을 것으로 판단할 수 있다. 그러나 비스포스포네이트를 임플란트 표면에 사용하였을 때 발생할 수 있는 잠재적인 문제가 한 가지 존재한다. 이는 감염이 발생하였을 때 골 흡수가 감소되어 감염된 골이 계속 보존되고 이것이 만성적인 골수염으로 이어져 마치 골 괴사증과 유사하게 진행될 수 있다는 점이다[160]. 그러나 이러한 부작용이 국소적으로 나타난다면 해당 임플란트 주위 골만 제거함으로써 간단히 문제를 해결할 수 있다.

## 제 6 절 유전자 송달 (Gene delivery)

세포질이나 핵에 작용하는 분자들은 임플란트 표면에 단순히 도포하는 방법으로는 효과를 기대하기가 어렵다. 임플란트 표면에 도포된 해당 분자가 골세포의 세포벽을 통과하여 세포 내부로 진입하는 것은 불가능하기 때문이다. 이러한 어려움을 극복할 수 있게 해준 것이 유전자 송달법이다. 일례로 Xu 등은 레트로 바이러스 송달 시스템을 이용하여 Osterix나 SATB2같은 골 형성을 유도하는 전사인자를 국소적으로 처리한 결과 임플란트 주위 골의 재생을 상당히 촉진시킬 수 있었다[161,162]. Bhattarai 등은 골조직의 활발한 분열과 분화를 유도하는 c-myb 전사인자에 대한 연구를 수행하였다. 키토산과 금으로 이루어진 나노구조에 c-myb을 포함하는 DNA 플라스미드를 연결시켰다. 식립 후 1주, 4주차에 micro CT를 촬영하여 골조직의 변화를 관찰한 결과, 어느 그룹에서도 합병증은 관찰되지 않았고, 오히려 c-myb이 과 발현 되면서 골 밀도와 부피를 동시에 증가시킨 것을 확인할 수 있었다. 또한 c-myb은 BMP-2, BMP-7 를 발현하는 세포의 수를 늘려 신생 골 증가를 도울 수 있다. 따라서 c-myb이 임플란트 표면에서 과 발현될 경우 신생 골 형성을 가속화하고 조직의 재생을 촉진시키는 물질로 기능함을 알 수 있다[163].

한편 He [164]는 rhBMP-2 의 상보적 DNA의 효과를 알아보려고 하였다. Sand-blasted/acid-etching 처리가 된 티타늄 임플란트 표면에 layer-

by-layer 처리법으로 표면 도포를 시행하였다. 측정된 나사산 사이의 골면적은 실험군이 약간 높게 측정되었으나 통계적으로 그리 유의미하지는 않았다. 그러나 Removal torque test는 실험군이 더 크게 측정되었다. 여러 층으로 rhBMP-2 플라스미드를 도포한 것이 주위 골 형성이나 골융합을 유의미하게 촉진시키는 못하였다.

앞서 살펴본 두 연구는 정도는 다르지만 DNA 플라스미드의 잠재성을 엿볼 수 있는 결과를 제시하였다. 임플란트의 생활성 치료의 미래로 제시되고 있는 유전자 송달법은 플라스미드가 세포 내로 삽입되고 단백질로 발현되는 일련의 과정의 효율이 낮다는 점과, 그 단백질이 국소적으로 과 발현되는 것이 장기적으로 골조직에 어떤 영향을 미칠지에 대한 연구가 부족하다는 점에서 아직 많은 연구를 필요로 하는 분야이다[165].

## 제 3 장 결 론

치과 임플란트 표면에 도포하여 효과를 나타내는 생활성 물질의 종류를 파악하고, 각 물질의 치과 치료적 효과는 어떠한지에 대한 고찰이 이루어졌다. 지금까지 가장 많은 연구가 이루어졌으며 임상 제품으로도 개발된 생활성 물질은 바이오세라믹이다. 바이오세라믹은 광의의 인산칼슘염으로써, 화학적 구성 및 결정 구조로 세분할 수 있다[32]. 바이오세라믹은 골 성분과 비슷한 구조로 인해 장기적인 골의 침착 및 임플란트와 골 사이의 융합을 유도하는 효과를 지닌다[34]. 골조직과 보다 유사한 환경을 티타늄 임플란트 표면에 구현하고자 바이오세라믹의 비계에 교원질 등의 단백질을 도포하는 방법도 개발되었다[39,40]. 그러나 바이오세라믹은 임플란트 표면에서 균열이 생기고 부셔서 나가서 이물반응을 일으킬 수 있다는 우려가 있었다[42-44]. 하지만 체액에서의 높은 용해도와 생체조직과의 유사성으로 인해 파절편은 거의 완전한 흡수가 되며, 장기적으로 보았을 때도 이것이 임플란트의 실패로 이어지지는 않는다[45]. 또한 바이오세라믹의 다공성 구조에 세균이 군락화하는 현상은 철저한 위생환경과 술 후 항생제 처치로 충분히 예방 가능하다[47].

불소는 골 내의 유기질과 무기질 대사에 동시에 작용한다. 먼저 인회석 결정의 침착을 증대시켜 해면골 조직의 밀도를 증가시킬 수 있다. 골 기질

내로 새로운 교원질이 함입될 수 있게 도우며 골 모세포의 분화를 촉진한다[52-54]. 또한 임플란트 표면의 친수성을 증대시켜 체액, 세포, 그리고 조직과의 활발한 상호작용을 유도한다[63]. 불소는 바이오세라믹과 더불어 상용화에 성공한 생활성 물질이며, 여러 동물 및 임상 실험에서도 초기 골 융합을 가속화 한다는 사실이 입증되었다.

인산염은 칼슘이온과 더불어 골 형성에 필수적인 물질이다. 부식저항성과 표면강도를 강화하고, 더 많은 임플란트와 골 접촉을 만들어내며[65], micro CT 검사 결과로도 더 많은 경조직의 침착이 이루어짐을 확인할 수 있었다[66]. 이처럼 경조직의 구성 성분인 인산을 임플란트에 도포할 경우 단시간 내에 빠른 골 형성을 유도할 수 있음을 알 수 있다.

BMP-2는 현재까지 가장 많은 연구가 시도된 BMPs의 아분류이며, 배아기의 발달, 조직 재생, 그리고 골 모세포 분화의 강력한 유도인자로 알려져 있다. 또한 이미 많은 *in vitro*, *in vivo* 실험에서 치료적 효과가 있음이 밝혀졌고, 기능적 부하가 적용된 이후에도 장기적인 안정성을 갖는 것으로 나타났다[70-73]. BMP와 같은 생활성 단백질을 적용함에 있어서 치료 용량, 약동학, 송달 체계 등을 반드시 고려해야 한다. Liu 등이 제시한 생체모방 형 도포 법은 단백질이나 약제가 조기에 너무 빠르게 유리되어 약리적 효과를 상실하는 것을 방지하는데 도움이 된다[75]. 수 많은 세포와 상호작용을 하는 TGF- $\beta$  1, GDF-5, FGF, IGF 와 같은 성장인자 또한 티타늄 임플란트를 위한 생활성 물질로서 주목 받고 있다[88,89].

성장인자는 단독으로 사용되었을 때에도 임상적, 방사선학적 검사 결과 초기의 골 융합을 가속화하는 효과가 있었다. 나아가 여러 성장인자들을 병용함으로써 이들의 상승효과도 기대해볼 수 있다. IGF-1,2의 발현을 증가시키는 BMP-2를 함께 처리하는 것이 그 예가 된다[95]. 혹은 FGF와 fibronectin에 관한 연구에서 보았다시피, 성장인자에 다른 생활성 인자를 병용하는 법도 가능하다[93]. 그러나 다양한 방법으로 응용 가능성이 풍부한 성장인자는 그 자체로 안정성이 낮아 반감기가 짧은 성질이 있다[99]. 이는 티타늄 임플란트 표면에 적용되는 재료로서는 적합하지 않다. 따라서 성장인자를 안정화하여 목표 부위까지 유효하게 도달하게끔 하는 방법이 개발되어야 한다.

Laminin은 세포의 기저막에 존재하는 주된 당 단백질이다. 부착하는 세포가 골 전구세포인 경우 초기 골 융합을 촉진시켜 주며[111], 상피세포인 경우 임플란트 경부의 연조직 봉쇄를 도모하여 임플란트 주위 염을 예방할 수 있다는 특징이 있다[112,113].

교원질은 ECM의 주된 구성성분이다. 교원질은 단독으로 사용되었을 때는 유의미한 골 형성능을 제공하지 않는 것으로 보인다[39]. 그러나 교원질은 체적안정성이 뛰어난 섬유구조 덕에 다른 생활성 물질을 위한 효과적인 carrier로서 작용할 수 있다[127].

다양한 생활성 단백질을 적용하는데 있어서 한계가 되는 것은 정제가 어렵고, 체내에서 안정적이지 않으며, 면역 반응을 유발할 수 있다는



점이다[129,130]. RGD나 P-15같은 합성펩티드가 이와 같은 문제의 대안으로 제시되었다. RGD는 in vitro 실험 결과 세포 부착을 증가시키는 것이 확인되었으나, in vivo 실험에서는 제한된 효과만을 보였다[136,137]. P-15는 대조군에 비해 더 큰 골 접촉과 골 밀도를 만들어냈으나 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다[136]. RGD와 P-15모두 초기에 한해 골 융합의 증진효과만을 제공한다는 것으로 결론 내릴 수 있다.

키토산은 티타늄 표면에서 안정하게 존재하며[145,150] 단백질이나 약제를 안정적으로 유리시키는 계면을 형성할 수 있다[144]. 이에 바이오세라믹을 대체할 새로운 도포재로 각광받고 있다. 키토산은 CaP와 유사한 수준으로 골 융합을 촉진시키며[149], 항생제를 국소적으로 송달시키는 carrier로 기능하여 최소한의 조직 독성으로 항생효과를 나타낼 수 있다[154].

비스포스포네이트는 항 흡수 약제로서[155], 임플란트 표면에 적용 시 골조직에 결합하여 지속적으로 유리될 수 있다[158,159]. 임상적으로 유효하게 골 융합을 진전시키는 비스포스포네이트는 골다공증 환자에서도 긍정적인 효과를 나타낼 것이라 기대할 수 있다.

마지막으로 유전자 송달법은 임플란트 생활성 치료의 미래로 제시되고 있는 기술로서 세포핵에 작용하는 물질을 적용할 수 있다는 특징이 있다. 그러나 플라즈미드에서 세포 내로 삽입되고 단백질로 발현되는 일련의

과정이 아직 안정적이지 않다는 점에서 더 많은 연구를 필요로 한다[165].

지금까지 살펴본 생활성 물질의 효능에도 불구하고, 바이오세라믹과 불소를 제외하고는 아직 상용화에 한계가 있는 상황이다. 다양한 생활성 물질을 활용한 효과적인 임플란트 치료를 위해서 고려해야 할 사항은 다음과 같다. 첫째로 표면의 거칠기를 저해하지 않아야 한다는 점이다. 생활성 물질의 도포 효과가 여러 문헌에서 증명된 바 있지만 티타늄 표면의 미세 거칠기나 미세 구조가 없이는 골 반응이 저하 될 수 밖에 없다[23]. 이에 둘째로 생활성 물질의 병용을 적극적으로 고려해야 한다. 바이오세라믹이나 교원질, 키토산 같이 체적 안정성이 훌륭한 물질은 다른 생활성 물질을 위한 carrier로 작용하여 조절 유리를 가능하게 할 수 있다. 특히 바이오세라믹은 성공적인 골 융합을 위한 표면 거칠기를 동시에 제공할 수 있는 장점이 있다. 또한 서로 상승효과를 일으키는 성장인자들을 배합하는 것도 좋은 치료효과를 기대할 수 있다. 이때는 배합의 비율과 농도에 대한 고려도 필요할 것이다. 셋째로 재료의 안정성에 대한 고려가 필요하다. 예를 들어 생활성 단백질은 통째로 적용될 경우 면역반응을 일으키거나 표면 구조의 변화를 일으켜 반응의 특이성을 저하시킬 우려가 있다. 이를 위해 세포 결합의 특이성이 높은 합성 펩티드를 개발하는 것이 요구된다.

임플란트 치료의 실패는 시기에 따라 조기실패와 후기실패로 나누어 볼 수 있다. 후기실패는 임플란트 주위 염이나 과도한 교합압 등에 의해 발생하는데 반해 [27], 조기실패는 임플란트와 골 사이의 적절한 접촉이

확립되지 못할 때 발생하며 생활성 물질의 효과로 예방할 수 있기를 기대하는 현상이기도 하다. 특히 당뇨나 골다공증의 전신 질환[166], 구강암 등으로 인한 화학 치료 및 방사선 치료는 골 융합을 저해하는 요소[29]로 꼽힌다. 불량한 골질과 흡연 습관 또한 조기실패 원인의 1/5을 차지한다[28,30]. 여러 문헌을 검토한 결과, 바이오세라믹을 제외한 생활성 물질들은 대개 그 효과가 골 융합의 초기 단계에 집중적으로 나타난다는 결론을 얻을 수 있었다. 이들은 대개 임플란트 표면에서의 골 모세포의 결합과 분화를 촉진시켜 초기 골 고정을 가속화하는 경향이 있다. 따라서 3-4등급의 불량한 골질, 골다공증, 당뇨 등 초기 골 안정이 불리한 조건 및 bone graft를 이용하는 여러 임플란트 술식에 적극적으로 사용시 효과적일 것으로 기대된다. 이러한 생활성 물질의 지속적이며 장기적인 작용을 위한 도포 기술을 추가적으로 개발하여야 하며, 이를 통해 더욱 다양한 생활성 물질이 상용화된다면 다양한 구강 환경에서의 일관적인 치료효과를 기대해 볼 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Isidor F. Influence of forces on peri-implant bone. *Clinical oral implants research* 2006;17:8-18.
2. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica* 1981;52:155-70.
3. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical oral implants research* 2003;14:251-62.
4. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of dental education* 2003;67:932-49.
5. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *The journal of prosthetic dentistry* 1989;62:567-72.
6. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1986;1:11-25.
7. Schulte W, d'Hoedt B, Lukas D, Maunz M, Steppeler M. Periotest for measuring periodontal characteristics—correlation with periodontal bone loss. *Journal of periodontal research* 1992;27:184-90.
8. Olivé J, Aparicio C. Periotest method as a measure of osseointegrated oral implant stability. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1989;5:390-400.
9. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *The International journal of prosthodontics* 1997;11:491-501.
10. Meredith N, Books K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clinical oral implants research* 1997;8:226-33.
11. Friberg B, Sennerby L, Lindén B, Gröndahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1999;28:266-72.
12. Huwiler M, Pjetursson B, Bosshardt D, Salvi G, Lang N. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clinical oral implants research* 2007;18:275-80.
13. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clinical oral implants research* 2004;15:520-8.
14. Steinemann SG. Titanium—the material of choice? *Periodontology* 2000 1998;17:7-21.
15. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. *Clinical oral implants research* 2004;15:381-92.

16. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *Journal of biomedical materials research* 1995;29:1567-75.
17. Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2000;2:120-8.
18. Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B. Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials* 1996;17:15-22.
19. Cordioli G, Majzoub Z, Piattelli A, Scarano A. Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1999;15:668-74.
20. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1996;11:38-45.
21. Rønold HJ, Ellingsen JE. Effect of micro-roughness produced by TiO blasting—tensile testing of bone attachment by using coin-shaped implants. *Biomaterials* 2002;23:4211-9.
22. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical oral implants research* 2009;20:172-84.
23. Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of biomedical materials research* 1991;25:889-902.
24. Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clinical oral implants research* 2003;14:515-27.
25. Johansson C, Albrektsson T. Integration of screw implants in the rabbit: a 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1986;2:69-75.
26. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants,(II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences* 1998;106:721-64.
27. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, Folmer T, Henry P, Herrmann I, et al. Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1989;5:272-81.
28. Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clinical oral implants research* 2002;13:617-22.
29. Lekholm U. Patient selection and preparation. Tissue-integrated prosthesis: osseointegration in clinical dentistry 1985:199-209.
30. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, Van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment

connection. *Journal of clinical periodontology* 2007;34:610-7.

31. Golec T, Krauser J. Long-term retrospective studies on hydroxyapatite coated endosteal and subperiosteal implants. *Dental Clinics of North America* 1992;36:39-65.
32. Ogilvie A, Frank R, Benque E, Gineste M, Heughebaert M, Hemmerle J. The biocompatibility of hydroxyapatite implanted in the human periodontium. *Journal of periodontal research* 1987;22:270-83.
33. Osborn J, Newsely H. The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1980;1:108-11.
34. Ducheyne P, Van Raemdonck W, Heughebaert J, Heughebaert M. Structural analysis of hydroxyapatite coatings on titanium. *Biomaterials* 1986;7:97-103.
35. Siebers MC, Wolke JGC, Frank Walboomers X, Leeuwenburgh SCG, Jansen JA. In vivo evaluation of the trabecular bone behavior to porous electrostatic spray deposition-derived calcium phosphate coatings. *Clinical oral implants research* 2007;18:354-61.
36. Siebers M, Walboomers X, Leeuwenburgh S, Wolke J, Jansen J. Electrostatic spray deposition (ESD) of calcium phosphate coatings, an in vitro study with osteoblast-like cells. *Biomaterials* 2004;25:2019-27.
37. Barrere F, van der Valk CM, Meijer G, Dalmeijer RA, de Groot K, Layrolle P. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2003;67:655-65.
38. Morris HF, Ochi S, Spray JR, Olson JW. Periodontal-type measurements associated with hydroxyapatite-coated and non-HA-coated implants: uncovering to 36 months. *Annals of Periodontology* 2000;5:56-67.
39. Alghamdi HS, van Oirschot B, Bosco R, den Beucken J, Aldosari AA, Anil S, et al. Biological response to titanium implants coated with nanocrystals calcium phosphate or type 1 collagen in a dog model. *Clinical oral implants research* 2013;24:475-83.
40. Bougas K, Jimbo R, Vandeweghe S, Hayashi M, Bryington M, Kozai Y, et al. Bone apposition to laminin-1 coated implants: histologic and 3D evaluation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2013;42:677-82.
41. Wilke A, Traub F, Kienapfel H, Griss P. Cell differentiation under the influence of rh-BMP-2. *Biochemical and biophysical research communications* 2001;284:1093-7.
42. Binahmed A, Stoykewych A, Hussain A, Love B, Pruthi V. Long-term follow-up of hydroxyapatite-coated dental implants - A clinical trial. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2007;22:963-8.
43. Iezzi G, Orlandi S, Pecora G, Piattelli A. Histologic and Histomorphometric Evaluation of the Bone Response Around a Hydroxyapatite-Coated Implant Retrieved After 15 Years. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2009;29:99-105.
44. Sun L, Berndt CC, Gross KA, Kucuk A. Material fundamentals and clinical performance of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings: A review. *Journal of*

biomedical materials research 2001;58:570-92.

45. Lee JJ, Rouhfar L, Beirne OR. Survival of hydroxyapatite-coated implants: a meta-analytic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2000;58:1372-9; discussion 9-80.
46. Gottlander M, Albrektsson T. Histomorphometric analyses of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium implants. The importance of the implant design. *Clinical oral implants research* 1992;3:71-6.
47. Oosterbos C, Vogely HC, Nijhof M, Fleer A, Verbout A, Tonino A, et al. Osseointegration of hydroxyapatite-coated and noncoated Ti6Al4V implants in the presence of local infection: a comparative histomorphometrical study in rabbits. *Journal of biomedical materials research* 2002;60:339-47.
48. Quirynen M, van der Mei HC, Bollen CM, Schotte A, Marechal M, Doornbusch GI, et al. An in vivo study of the influence of the surface roughness of implants on the microbiology of supra- and subgingival plaque. *Journal of dental research*, 1993;72:1304-9.
49. Johnson B. HA-coated dental implants: long-term consequences. *Journal of the California Dental Association* 1992;20:33-41.
50. Geurs NC, Jeffcoat RL, McGlumphy EA, Reddy MS, Jeffcoat MK. Influence of implant geometry and surface characteristics on progressive osseointegration. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2002;17:811-5.
51. Ducheyne P, Bianco P, Radin S, Schepers E. Bioactive materials: mechanisms and bioengineering considerations. *Bone Bioactive Biomaterials* 1992:1-12.
52. Shteyer A, Liberman R, Simkin A, Gedalia I. Effect of local application of fluoride on healing of experimental bone fractures in rabbits. *Calcified tissue research* 1977;22:297-302.
53. Wergedal J, Baylink D. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983;222:330-2.
54. Anderson PA, Copenhaver JC, Tencer AF, Clark JM. Response of cortical bone to local controlled release of sodium fluoride: the effect of implant insertion site. *Journal of orthopaedic research* 1991;9:890-901.
55. Isa ZM, Schneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford CM. Effects of fluoride-modified titanium surfaces on osteoblast proliferation and gene expression. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2005;21:203-11.
56. Abrahamsson I, Albouy JP, Berglundh T. Healing at fluoride-modified implants placed in wide marginal defects: An experimental study in dogs. *Clinical oral implants research* 2008;19:153-9.
57. Berglundh T, Abrahamsson I, Albouy JP, Lindhe J. Bone healing at implants with a fluoride-modified surface: An experimental study in dogs. *Clinical oral implants research* 2007;18:147-52.
58. Choi JY, Lee HJ, Jang JU, Yeo IS. Comparison between bioactive fluoride modified and bioinert anodically oxidized implant surfaces in early bone response using rabbit tibia model. *Implant Dentistry* 2012;21:124-8.
59. Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmén A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *International*

Journal of Oral and Maxillofacial Implants 2004;19:659-66.

60. Jimbo R, Ono D, Hirakawa Y, Odatsu T, Tanaka T, Sawase T. Accelerated Photo-Induced Hydrophilicity Promotes Osseointegration: An Animal Study. *Clinical Implant Dental Related Research* 2011;13:79-85.
61. Ellingsen J. Pre-treatment of titanium implants with fluoride improves their retention in bone. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1995;6:749-53.
62. Johansson C, Wennerberg A, Holmén A, Ellingsen J, editors. Enhanced fixation of bone to fluoride-modified implants. *Sixth World Biomaterials Congress*; 2000.
63. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk R, Denzer A, Cochran D, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research* 2004;83:529-33.
64. Dacy JA, Spears R, Hallmon WW, Kerns D, Rivera-Hidalgo F, Minevski ZS, et al. Effects of phosphated titanium and enamel matrix derivatives on osteoblast behavior in vitro. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2007;22:701.
65. Nelson C, Minevski Z, Urban R, Turner T, Jacobs J, editors. Corrosion and wear resistant bioactive surgical implants. *Proceedings from ASM Materials and Processes for Medical Devices Conference*; 2003.
66. Walker SS, Kontogiorgos ED, Dechow PC, Kerns DG, Nelson CJ, Opperman LA. Comparison of the Effects of Phosphate-Coated and Sandblasted Acid-Etched Titanium Implants on Osseointegration: A Microcomputed Tomographic Examination in the Canine Model. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2012;27:1069-80.
67. Foley CH, Kerns DG, Hallmon WW, Rivera-Hidalgo F, Nelson CJ, Spears R, et al. Effect of Phosphate Treatment of Acid-Etched Implants on Mineral Apposition Rates Near Implants in a Dog Model. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2010;25:278-86.
68. Ripamonti U, Reddi AH. Growth and morphogenetic factors in bone induction: role of osteogenin and related bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal bone repair. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1992;3:1-14.
69. Urist MR, DeLANGE RJ, Finerman G. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983;220:680-6.
70. Asahina I, Sampath TK, Hauschka PV. Human osteogenic protein-1 induces chondroblastic, osteoblastic, and/or adipocytic differentiation of clonal murine target cells. *Experimental cell research* 1996;222:38-47.
71. Hughes F, Collyer J, Stanfield M, Goodman S. The effects of bone morphogenetic protein-2,-4, and-6 on differentiation of rat osteoblast cells in vitro. *Endocrinology* 1995;136:2671-7.
72. Smoljanović T, Grgurević L, Jelić M, Kreszinger M, Hašpl M, Matičić D, et al. Regeneration of the skeleton by recombinant human bone morphogenetic proteins. *Collegium antropologicum* 2007;31:923-32.
73. Wozney JM, Seeherman HJ. Protein-based tissue engineering in bone and cartilage repair. *Current opinion in biotechnology* 2004;15:392-8.



74. Edlund U, Dänmark S, Albertsson A-C. A strategy for the covalent functionalization of resorbable polymers with heparin and osteoinductive growth factor. *Biomacromolecules* 2008;9:901-5.
75. Liu Y, Li JP, Hunziker EB, De Groot K. Incorporation of growth factors into medical devices via biomimetic coatings. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 2006;364:233-48.
76. Liu Y, Hunziker EB, Layrolle P, De Bruijn JD, De Groot K. Bone morphogenetic protein 2 incorporated into biomimetic coatings retains its biological activity. *Tissue engineering* 2004;10:101-8.
77. Wan C, He Q, Li G. Osteoclastogenesis in the nonadherent cell population of human bone marrow is inhibited by rhBMP-2 alone or together with rhVEGF. *Journal of orthopaedic research* 2006;24:29-36.
78. Huang YC, Kaigler D, Rice KG, Krebsbach PH, Mooney DJ. Combined Angiogenic and Osteogenic Factor Delivery Enhances Bone Marrow Stromal Cell-Driven Bone Regeneration. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20:848-57.
79. Ramazanoglu M, Lutz R, Ergun C, von Wilmowsky C, Nkenke E, Schlegel KA. The effect of combined delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and recombinant human vascular endothelial growth factor 165 from biomimetic calcium-phosphate-coated implants on osseointegration. *Clinical oral implants research* 2011;22:1433-9.
80. Lan J, Wang Z, Wang Y, Wang J, Cheng X. The effect of combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor or insulin-like growth factor-I on dental implant osseointegration by confocal laser scanning microscopy. *Journal of Periodontology* 2006;77:357-63.
81. Tatakis DN, Koh A, Jin L, Wozney JM, Rohrer MD, Wikesjö UM. Peri-implant bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a canine model: a dose-response study. *Journal of periodontal research* 2002;37:93-100.
82. Bostrom MP, Yang X, Koutras I. Biologics in bone healing. *Current Opinion in Orthopaedics* 2000;11:403-12.
83. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone biology and clinical applications. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2002;84:1032-44.
84. Schouten C, Meijer GJ, Van Den Beucken JJJP, Spauwen PHM, Jansen JA. Effects of implant geometry, surface properties, and TGF- $\beta$ 1 on peri-implant bone response: An experimental study in goats. *Clinical oral implants research* 2009;20:421-9.
85. Settle Jr SH, Rountree RB, Sinha A, Thacker A, Higgins K, Kingsley DM. Multiple joint and skeletal patterning defects caused by single and double mutations in the mouse Gdf6 and Gdf5 genes. *Developmental biology* 2003;254:116-30.
86. Morotome Y, Goseki-Sone M, Ishikawa I, Oida S. Gene expression of growth and differentiation factors-5,-6, and-7 in developing bovine tooth at the root forming stage. *Biochemical and biophysical research communications* 1998;244:85-90.

87. Sena K, Morotome Y, Baba O, Terashima T, Takano Y, Ishikawa I. Gene expression of growth differentiation factors in the developing periodontium of rat molars. *Journal of dental research* 2003;82:166-71.
88. Polimeni G, Wikesjo UM, Susin C, Qahash M, Shanaman RH, Prasad HS, et al. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human growth/differentiation factor-5: histologic observations. *Journal of clinical Periodontology* 2010;37:759-68.
89. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjo UME. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human growth/differentiation factor-5 (rhGDF-5). Radiographic observations. *Clinical oral implants research* 2013;24:1185-91.
90. Rodan SB, Wesolowski G, Thomas KA, Yoon K, Rodan GA. Effects of acidic and basic fibroblast growth factors on osteoblastic cells. *Connective tissue research* 1989;20:283-8.
91. Aspenberg P, Lohmander LS. Fibroblast growth factor stimulates bone formation Bone induction studied in rats. *Acta Orthopaedica* 1989;60:473-6.
92. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Influence of stereochemistry of the sequence Arg-Gly-Asp-Xaa on binding specificity in cell adhesion. *Journal of Biological Chemistry* 1987;262:17294-8.
93. Jang J-H, Ku Y, Chung C-P, Heo S-J. Enhanced fibronectin-mediated cell adhesion of human osteoblast by fibroblast growth factor, FGF-2. *Biotechnology letters* 2002;24:1659-63.
94. Park JM, Koak JY, Jang JH, Han CH, Kim SK, Heo SJ. Osseointegration of anodized titanium implants coated with fibroblast growth factor-fibronectin (FGF-FN) fusion protein. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:859-66.
95. Canalis E, Gabbitas B. Bone morphogenetic protein 2 increases insulin-like growth factor I and II transcripts and polypeptide levels in bone cell cultures. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9:1999-2005.
96. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
97. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dentistry* 2004;13:65-72.
98. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2004;62:484-8.
99. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 1996;19:23s-37s.
100. Anitua EA. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *Journal of oral Implantology* 2006;32:72-6.
101. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;936:355-67.
102. Stadlinger B, Pilling E, Huhle M, Mai R, Bierbaum S, Bernhardt R, et al. Influence of extracellular matrix coatings on implant stability and osseointegration:

- an animal study. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2007;83:222-31.
103. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, van den Beucken JJ, te Riet J, Daamen WF, Wolke JG, et al. The osteogenic effect of electrosprayed nanoscale collagen/calcium phosphate coatings on titanium. *Biomaterials* 2010;31:2461-9.
  104. Geissler U, Hempel U, Wolf C, Scharnweber D, Worch H, Wenzel KW. Collagen type I-coating of Ti6Al4V promotes adhesion of osteoblasts. *Journal of biomedical materials research* 2000;51:752-60.
  105. Brighton CT, Albelda SM. Identification of integrin cell-substratum adhesion receptors on cultured rat bone cells. *Journal of Orthopaedic Research* 1992;10:766-73.
  106. Moursi AM, Damsky CH, Lull J, Zimmerman D, Doty SB, Aota S-i, et al. Fibronectin regulates calvarial osteoblast differentiation. *Journal of cell science* 1996;109:1369-80.
  107. Clover J, Dodds R, Gowen M. Integrin subunit expression by human osteoblasts and osteoclasts in situ and in culture. *Journal of cell science* 1992;103:267-71.
  108. Hultenby K, Reinholt F, Heinegård D. Distribution of integrin subunits on rat metaphyseal osteoclasts and osteoblasts. *European journal of cell biology* 1993;62:86-93.
  109. Albrektsson T, Johansson C. Quantified bone tissue reactions to various metallic materials with reference to the so-called osseointegration concept. *The bone-biomaterial interface* 1991;2:357.
  110. Park JW, Lee SG, Choi BJ, Suh JY. Effects of a cell adhesion molecule coating on the blasted surface of titanium implants on bone healing in the rabbit femur. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2007;22:533-41.
  111. Roche P, Goldberg H, Delmas P, Malaval L. Selective attachment of osteoprogenitors to laminin. *Bone* 1999;24:329-36.
  112. Beck K, Hunter I, Engel J. Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein. *The FASEB journal* 1990;4:148-60.
  113. Horton M, Spragg J, Bodary S, Helfrich M. Recognition of cryptic sites in human and mouse laminins by rat osteoclasts is mediated by  $\beta 3$  and  $\beta 1$  integrins. *Bone* 1994;15:639-46.
  114. Dixelius J, Jakobsson L, Genersch E, Bohman S, Ekblom P, Claesson-Welsh L. Laminin-1 promotes angiogenesis in synergy with fibroblast growth factor by distinct regulation of the gene and protein expression profile in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279:23766-72.
  115. Hernández JCR, Salmerón Sánchez M, Soria JM, Gómez Ribelles JL, Monleón Pradas M. Substrate chemistry-dependent conformations of single laminin molecules on polymer surfaces are revealed by the phase signal of atomic force microscopy. *Biophysical journal* 2007;93:202-7.
  116. Tashiro KI, Sephel GC, Greatorex D, Sasaki M, Shirashi N, Martin GR, et al. The RGD containing site of the mouse laminin A chain is active for cell attachment, spreading, migration and neurite outgrowth. *Journal of cellular physiology* 1991;146:451-9.

117. Colognato H, Yurchenco PD. Form and function: the laminin family of heterotrimers. *Developmental Dynamics* 2000;218:213-34.
118. Kang HK, Kim OB, Min SK, Jung SY, Jang da H, Kwon TK, et al. The effect of the DLTIDDSYWYRI motif of the human laminin alpha2 chain on implant osseointegration. *Biomaterials* 2013;34:4027-37.
119. Suzuki N, Yokoyama F, Nomizu M. Functional sites in the laminin alpha chains. *Connective tissue research* 2005;46:142-52.
120. Jung SY, Kim J-M, Kang HK, Jang DH, Min B-M. A biologically active sequence of the laminin  $\alpha 2$  large globular 1 domain promotes cell adhesion through syndecan-1 by inducing phosphorylation and membrane localization of protein kinase C $\delta$ . *Journal of Biological Chemistry* 2009;284:31764-75.
121. Werner S, Huck O, Frisch B, Vautier D, Elkaim R, Voegel JC, et al. The effect of microstructured surfaces and laminin-derived peptide coatings on soft tissue interactions with titanium dental implants. *Biomaterials* 2009;30:2291-301.
122. Scharnweber D, Born R, Flade K, Roessler S, Stoelzel M, Worch H. Mineralization behaviour of collagen type I immobilized on different substrates. *Biomaterials* 2004;25:2371-80.
123. Rammelt S, Illert T, Bierbaum S, Scharnweber D, Zwipp H, Schneiders W. Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulfate. *Biomaterials* 2006;27:5561-71.
124. Stadlinger B, Pilling E, Mai R, Bierbaum S, Berhardt R, Scharnweber D, et al. Effect of biological implant surface coatings on bone formation, applying collagen, proteoglycans, glycosaminoglycans and growth factors. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2008;19:1043-9.
125. Kim HW, Li LH, Lee EJ, Lee SH, Kim HE. Fibrillar assembly and stability of collagen coating on titanium for improved osteoblast responses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2005;75:629-38.
126. Stadlinger B, Pilling E, Huhle M, Khavkin E, Bierbaum S, Scharnweber D, et al. Suitability of differently designed matrix-based implant surface coatings: An animal study on bone formation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2008;87:516-24.
127. Stadlinger B, Bierbaum S, Grimmer S, Schulz MC, Kuhlisch E, Scharnweber D, et al. Increased bone formation around coated implants. *Journal of Clinical Periodontology* 2009;36:698-704.
128. Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A. Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clinical Oral Implants Research* 2005;16:563-9.
129. Liu W, Merrett K, Griffith M, Fagerholm P, Dravida S, Heyne B, et al. Recombinant human collagen for tissue engineered corneal substitutes. *Biomaterials* 2008;29:1147-58.
130. Lutolf M, Hubbell J. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nature biotechnology* 2005;23:47-55.
131. Dettin M, Conconi MT, Gambaretto R, Bagno A, Di Bello C, Menti AM, et al.

- Effect of synthetic peptides on osteoblast adhesion. *Biomaterials* 2005;26:4507-15.
132. Nguyen H, Qian JJ, Bhatnagar RS, Li S. Enhanced cell attachment and osteoblastic activity by P-15 peptide-coated matrix in hydrogels. *Biochemical and biophysical research communications* 2003;311:179-86.
  133. Berke Z, Palmer S, Bergman T, Wester D, Svedmyr J, Linder S, et al. A short peptide eluted from the H-2Kb molecule of a polyomavirus-positive tumor corresponds to polyomavirus large T antigen peptide at amino acids 578 to 585 and induces polyomavirus-specific immunity. *Journal of virology* 1996;70:3093-7.
  134. Grzesik WJ, Robey PG. Bone matrix RGD glycoproteins: immunolocalization and interaction with human primary osteoblastic bone cells in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9:487-96.
  135. Rezania A, Healy KE. Integrin subunits responsible for adhesion of human osteoblast-like cells to biomimetic peptide surfaces. *Journal of orthopaedic research* 1999;17:615-23.
  136. Schliephake H, Scharnweber D, Dard M, Rößler S, Sewing A, Meyer J, et al. Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest: An experimental pilot study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 2002;13:312-9.
  137. Elmengaard B, Bechtold JE, Søballe K. In vivo study of the effect of RGD treatment on bone ongrowth on press-fit titanium alloy implants. *Biomaterials* 2005;26:3521-6.
  138. Petrie TA, Raynor JE, Reyes CD, Burns KL, Collard DM, Garcia AJ. The effect of integrin-specific bioactive coatings on tissue healing and implant osseointegration. *Biomaterials* 2008;29:2849-57.
  139. Bhatnagar RS, Qian JJ, Gough CA. The Role in Cell Binding of a  $\beta$ 1-bend within the Triple Helical Region in Collagen  $\alpha$ 1(I) Chain: Structural and Biological Evidence for Conformational Tautomerism on Fiber Surface. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 1997;14:547-60.
  140. Bhatnagar RS, Li S, editors. *Biomimetic scaffolds for tissue engineering*. Engineering in Medicine and Biology Society, 2004 IEMBS'04 26th Annual International Conference of the IEEE; 2004: IEEE.
  141. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials* 2007;23:844-54.
  142. Lutz R, Srour S, Nonhoff J, Weisel T, Damien CJ, Schlegel KA. Biofunctionalization of titanium implants with a biomimetic active peptide (P-15) promotes early osseointegration. *Clinical Oral Implants Research* 2010;21:726-34.
  143. Lutz R, Prechtl C, Nonhoff J, Weisel T, Damien CJ, Schlegel KA. Biofunctionalization of the implant surface with different concentrations of a synthetic peptide (P-15). *Clinical Oral Implants Research* 2013;24:781-6.
  144. Khor E. *Chitin: fulfilling a biomaterials promise*: Elsevier Health Sciences; 2001.
  145. Bumgardner JD, Wiser R, Gerard PD, Bergin P, Chestnutt B, Marini M, et al. Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*

- 2003;14:423-38.
146. Greene AH, Bumgardner JD, Yang Y, Moseley J, Haggard WO. Chitosan-coated stainless steel screws for fixation in contaminated fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 2008;466:1699-704.
  147. İkinci G, Şenel S, Akıncıbay H, Kaş S, Erciş S, Wilson C, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *International journal of pharmaceutics* 2002;235:121-7.
  148. Matsunaga T, Yanagiguchi K, Yamada S, Ohara N, Ikeda T, Hayashi Y. Chitosan monomer promotes tissue regeneration on dental pulp wounds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2006;76:711-20.
  149. Bumgardner JD, Chesnutt BM, Yuan YL, Yang YZ, Appleford M, Oh S, et al. The integration of chitosan-coated titanium in bone: An in vivo study in rabbits. *Implant Dentistry* 2007;16:66-79.
  150. Bumgardner J, Wiser R, Elder S, Jouett R, Yang Y, Ong J. Contact angle, protein adsorption and osteoblast precursor cell attachment to chitosan coatings bonded to titanium. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2003;14:1401-9.
  151. Muzzarelli R, Biagini G, Bellardini M, Simonelli L, Castaldini C, Fratto G. Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials* 1993;14:39-43.
  152. Wang J, Sun C, Wang Y, Wang Y. Early bone apposition and 1-year performance of the electrodeposited calcium phosphate coatings: An experimental study in rabbit femora. *Clinical Oral Implants Research* 2010;21:951-60.
  153. Snauwaert K, Duyck J, van Steenberghe D, Quirynen M, Naert I. Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. *Clinical oral investigations* 2000;4:13-20.
  154. Norowski PA, Courtney HS, Babu J, Haggard WO, Bumgardner JD. Chitosan coatings deliver antimicrobials from titanium implants: a preliminary study. *Implant Dent* 2011;20:56-67.
  155. Qui S, Hoshaw S, Gibson G, Lundin-Cannon K, Schaffler M. Osteocyte apoptosis after acute matrix injury in compact bone. *Transactions of the annual meeting of the Orthopaedic Research Society* 199 7;43:89.
  156. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2010;39:673-7.
  157. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012;50:1148-51.
  158. Russell R, Watts N, Ebetino F, Rogers M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international* 2008;19:733-59.
  159. McKenzie K, Bobyn JD, Roberts J, Karabasz D, Tanzer M. Bisphosphonate remains highly localized after elution from porous implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 2011;469:514-22.
  160. Cabot RC, Harris NL, Shepard J-AO, Rosenberg ES, Cort AM, Ebeling SH, et al.

Case 9-2008: A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1283-91.

161. Xu B, Zhang J, Brewer E, Tu Q, Yu L, Tang J, et al. Osterix enhances BMSC-associated osseointegration of implants. *Journal of dental research* 2009;88:1003-7.
162. Yan S, Zhang J, Tu Q, Ye J, Luo E, Schuler M, et al. Enhanced osseointegration of titanium implant through the local delivery of transcription factor SATB2. *Biomaterials* 2011;32:8676-83.
163. Bhattarai G, Lee YH, Lee MH, Yi HK. Gene Delivery of c-myc Increases Bone Formation Surrounding Oral Implants. *Journal of Dental Research* 2013;92:840-5.
164. He FM, Shan HQ, Shen JW, Jiang QH. Bone formation at porous titanium implants coated with multiple layers of recombinant human bone morphogenetic protein-2 cDNA plasmid in the posterior mandible in dogs. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2013;28:1648-54.
165. Huang Y, Simmons C, Kaigler D, Rice K, Mooney D. Bone regeneration in a rat cranial defect with delivery of PEI-condensed plasmid DNA encoding for bone morphogenetic protein-4 (BMP-4). *Gene therapy* 2005;12:418-26.
166. Retzepi M, Lewis MP, Donos N. Effect of diabetes and metabolic control on de novo bone formation following guided bone regeneration. *Clinical oral implants research* 2010;21:71-9.

## Abstract

# The study on the effect of bioactive molecules on dental implant therapy

Joon-Hee JUN

Department of Dentistry

School of Dentistry

Seoul National University

## 1. Objectives

This review article aims to identify the types and effects of bioactive molecules that can be applied in dental implant therapy, which allows to provide scientific evidences for safe installation and adequate stability of dental implants. Furthermore, improved future dental implant therapy can be suggested through profound discussion on complications and possible way of improvements.

## 2. Methods



Articles published from 1<sup>st</sup> of January in 2000 to 31<sup>st</sup> of December in 2013 were searched through PubMed, Scopus, and Web of science. Keywords used for the search are as follow: dental, titanium, implant, bioactive, biomimetic, coating, coated. Searched articles were sorted by predetermined inclusion criteria and exclusion criteria. Articles were selected 1) if the main material of study is dental titanium implant(not only commercially available implants but also experimentally treated implant), 2) if bioactive molecules were coated onto surface, 3) if they are animal study or human study, and 4) if they are written in English language. On the contrary, the articles with following features were excluded: 1)Other types of titanium material(e.g. titanium mesh, barrier, etc.), 2)dental implant not made of titanium(e.g. zirconia, composite resin, ceramic, etc.) 3) dental titanium implant with surface roughness modification, 4) experimental study, and 5)articles written in other languages. Through discussion was conducted about articles which fit in these criteria.

### **3. Results**

Research upon the types of bioactive molecules coated on dental implant surface and their actual therapeutic effects was performed. Bioceramic is one of the bioactive molecules, which has so far been studied the most, and even developed as commercially available form. It can be subdivided into hydroxyapatite and calcium phosphate phases with various crystal structures. These materials are known to induce long-term osteogenetic effect, or bone-apposition, which owes to their similarity to bone tissue. On the other hand, ions including fluoride and phosphates, and so-called bioactive proteins including growth factor (e.g. BMP, TGF- $\beta$ , GDF, etc.) and collagen are found to promote early bone response. These molecules promote the adhesion and differentiation of osteoprogenitor cells, and allow implant-surrounding bone to commence early osseointegration.

#### **4. Conclusion**

Bioactive molecules tend to promote early bone response in general. This suggests their therapeutic advantages with poor oral environments caused by diabetes mellitus (DM), osteoporosis, radiotherapy for head and neck malignancies, etc. However, these

various bioactive molecules have not been commercially available except for bioceramic and fluoride. Several aspects should be studied for safe and stable application of bioactive molecule on implant surface. Above all, bioactive molecules should not be coated in a way of interfering surface roughness. Secondly, the synergistic effects of two or more molecules should be considered. Finally, the measures should be devised to deliver bioactive molecule onto implant surface in stable manners. By commercialization of bioactive molecule-coated implant, predictable results of implant therapy could be achieved.

---

---

Keywords: Calcium phosphates, Collagen Type I, Dental implants, Hydroxyapatites, Intercellular Signaling Peptides and Proteins, Osseointegration

Student Number: 2011-22483