

# LRP 5 Ab 를 이용한 부분적 골손실 유발 모델의 골절위험성 판단 Prediction of fracture risk on local specific bone loss induced by local injection of LRP 5 Ab

\*고창용<sup>1</sup>, 박선욱<sup>1</sup>, 서동현<sup>1</sup>, 김한성<sup>1</sup>, #임도형<sup>2</sup>

\*C.Y. Ko<sup>1</sup>, S.W. Park<sup>1</sup>, D.H. Seo<sup>1</sup>, H.S. Kim<sup>1</sup>, #D. Lim<sup>2</sup>(dli349@gmail.com)

<sup>1</sup> 연세대학교 의공학부 & 의료공학연구원, <sup>2</sup> 한국생산기술연구원 실버기술개발단

Key words : prediction of fracture risk, LRP 5 Ab, bone loss

## 1. 서론

LRP5 는 골량을 결정하며 Wnt 신호전달을 하는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 LRP5 의 기능이 떨어진다면 골손실이 발생하며 기계적인 강도 역시 약화됨이 알려져 있다<sup>1, 2</sup>. 이와 같은 기계적인 강도는 주로 뼈를 적출하여 실제 실험을 통하여 3 점 굽힘 시험과 같은 파괴적인 방법이 주로 사용된다<sup>2</sup>. 이에 따라 동일한 개체의 기계적인 강도를 추적 평가하는 것이 불가능하다.

본 연구에서는 LRP5 항체를 이용하여 LRP 5 의 기능을 억제시켰으며 이를 통하여 골손실을 유발시킨 후 비파괴적인 방법인 복합 빔 이론을 이용하여 기계적인 강도를 추적 평가하였다.

## 2. 방법

본 연구에서는 12 주된 8 마리의 ICR 암컷쥐(30.8±1.0g) 를 사용하였다. 쥐의 오른쪽 뒷다리(LRP5 Ab)에는 LRP 5 항체(0.6µg)를 왼쪽 뒷다리(SHAM)에는 0.1ml 의 PBS 를 하루에 2 번씩 총 3 주간에 걸쳐 주입하였다.

구조적인 특성 변화를 추적 관찰하기 위하여 생체 내 미세단층촬영시스템(in-vivo micro-CT, Skyscan 1076, SKYSCAN Inc., Belgium)을 사용하여 주입직전과 주입 3 주 후에 양쪽 정강이 뼈를 촬영하였다. 이때 획득한 영상을 이용하여 해면골과 피질골의 구조적 파라미터(structural parameter)와 vBMD 를 구하였다. 해면골의 구조적 파라미터로써 골 체적비(BV/TV, %), 골소주의 두께(Tb.Th, mm), 골소주 간 거리(Tb.Sp, mm), 해면골 패턴 요소(Tb.Pf, 1/mm), 구조적 모델지수(SMI)을 구하였다. 피질골의 구조적 파라미터로써 피질골의 두께(Cs.Th, mm), 극관성모멘트(MMI, mm<sup>4</sup>)을 구하였다. vBMD 측정시 그 값이 각각 0.25g/cm<sup>3</sup>, 0.75g.cm<sup>3</sup> 인 팬텀(phantom)을 이용하여 vBMD 교정 후 측정하였다.

이때 구한 vBMD 를 이용하여 해면골과 피질골의 탄성 계수를 구하였다. 그 후 탄성계수를 이용하여 축강도 (EA) 와 굽힘강도 (EI)를 계산하고 이 두 값을 기반으로 뼈의 파손 하중을 구하였다 (Fig. 1)<sup>3</sup>.

두 그룹 사이의 차이를 평가하기 위하여 t-test 와 Wilcoxon singed rank ranks test 를 시행하였다 (p<0.05).

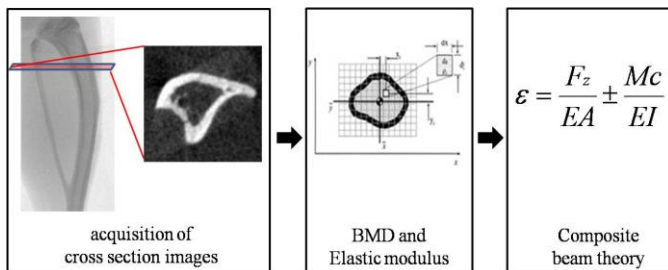
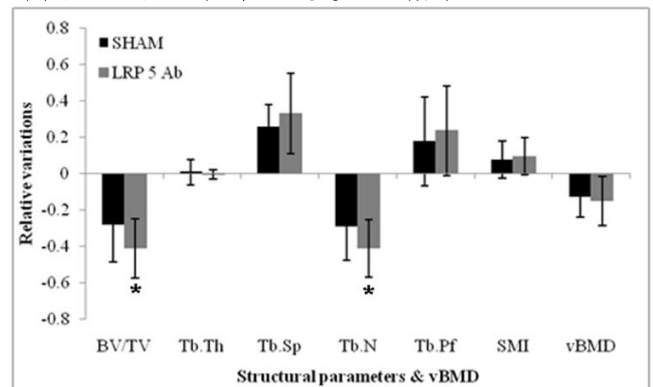


Fig. 1 A flowchart diagram of composite beam theory, ε = failure strain (0.01), Fz = failure load, M = net moment, c=distance from the neutral bending axis to the outer margin of the bone, EA=axial rigidity, EI= bending rigidity

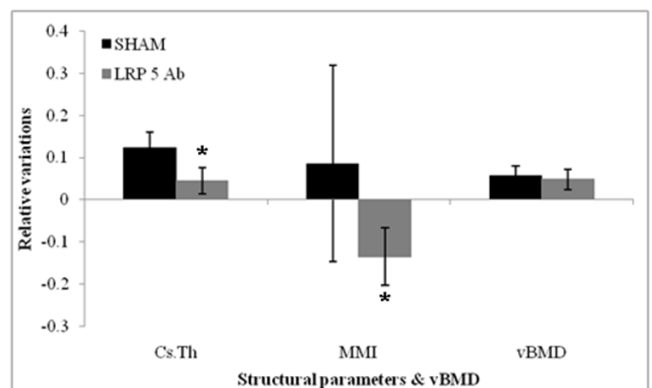
## 3. 결과

LRP5 Ab 의 주입으로 인한 골손실을 확인하기 위하여 해면골과 피질골의 구조적 파라미터 변화 및 vBMD 를 측정하였다. 그 결과 LRP5 Ab 군의 BV/TV(41%)와 Tb.N(41%)의 감소율은 SHAM 군의 BV/TV(28%)와 Tb.N(29%)에 비하여 유의하게 크다(p<0.05) (Fig.2 (a)). Tb.Th, Tb.Sp, Tb.Pf, SMI, vBMD 는 두 그룹 사이에 유의한 차이가 없었지만 LRP5 Ab 군의 해면골이 구조적으로 더 손실되는 경향을 보였다. 또한 LRP5 Ab 군의 Cs.Th 는 4% 증가하였고 SHAM 군은 12% 증가하였으며 이 두 군 사이에는 유의한 차이가 있었다 (p<0.05). MMI 의 경우 LRP5 Ab 군은 14% 감소하였고 SHAM 군은 9% 증가하였으며 두 군 사이에는 유의한 차이가 있었다 (p<0.05). 피질골의 vBMD 은 두 군사이에 유의한 차이가 없었지만 SHAM 군이 더 증가하는 경향을 보였다 (Fig. 2(b), p<0.05)

기계적인 강도를 평가하기 위하여 복합 빔 이론을 이용하여 파손 강도를 예측하였다. 그 결과 LRP5 주입 직전의 파손 하중은 대부분의 영역에서 유의한 차이를 보이지 않았으며(p>0.05) 주입 3 주 후에는 모든 영역에서 LRP5 Ab 군이 SHAM 군에 비하여 유의하게 작았다 (p<0.05, Fig. 3). 특히 근위부(proximal)에서의 두 그룹사의 차이가 원위부(distal) 보다 더 큰 경향을 보였다.



(a) trabecular bone



(b) cortical bone

Fig. 2 Structural parameters and vBMD, \* vs. SHAM (p<0.05)

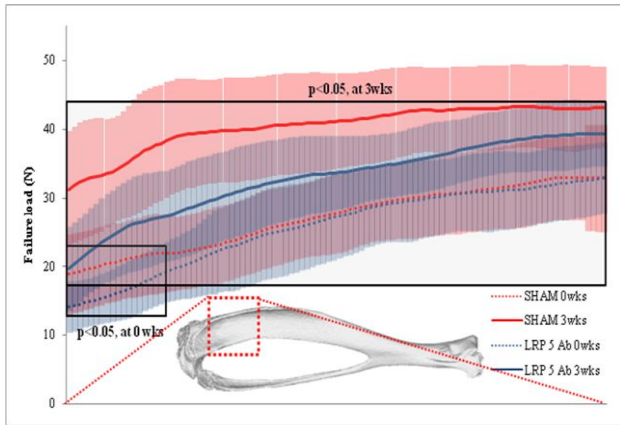


Fig. 3 Failure loads predicted over the tibia by using composite beam theory (mean  $\pm$  SD)

#### 4. 결론

본 연구에서는 LRP 5 항체를 이용하여 골손실을 유발하였고 기계적인 특성을 평가하기 위하여 복합 빔 이론을 이용하여 골절위험성을 추적 평가하였다.

LRP5 Ab 를 주입하였더니 해면골의 BV/TV 와 Tb.N 이 유의하게 감소하였다. Tb.Sp, Tb.Pf, SMI 는 더 증가하는 경향을 보였으며 Tb.Th, vBMD 는 더 감소하는 경향을 보였다. 이로써 LRP5 Ab 의 부분적 주입으로 해면골의 양적, 질적 손실이 유발되며 무기질(mineral)의 손실이 야기됨을 확인하였다. 또한 LRP5 Ab 군의 피질골 MMI, Cs.Th 의 증가율이 유의하게 작았다. 또한 vBMD 증가율이 더 작은 경향을 보였다. 이로써 LRP5 Ab 의 부분적 주입으로 피질골의 양적, 질적 손실이 유발되며 골화(mineralization)가 억제됨을 확인하였다.

위와 같이 구조적으로 손실된 구조의 기계적인 강도를 평가하기 위하여 복합 빔 이론을 이용하여 파손 하중의 구하였고 그 결과 LRP5 Ab 을 주입하면 뼈의 강도가 약화됨을 확인 할 수 있었다. 특히 정강뼈의 근위부의 강도 약화가 원위부에 비하여 더 큼을 확인 할 수 있었다.

본 연구에서는 LRP5 Ab 의 부분적 주입을 통하여 골손실을 유발하였으며 해면골과 피질골의 구조적 손실이 발생함을 확인하였다. 또한 복합 빔 이론을 사용하여 그 기계적 강도의 변화를 추적관찰 할 수 있었다. 본 연구에서 사용한 복합 빔 이론은 비파괴적으로 뼈의 강도를 추적 관찰할 수 있으며, 뼈의 전체적인 강도를 예측할 수 있을 뿐만 아니라 뼈의 부분적 강도 변화를 예측할 수 있는 방법이다. 추후 골격계 연구에 활용 범위가 넓을 것으로 기대된다.

#### 후기

본 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (NO. 2009-0059581)

#### 참고문헌

1. 정윤석, "골대사에서 Wnts, Lrps 및 Sfrps 의 역할", 대한내분비학회지, **18**, 1, 1-4, 2003.
2. Akhter, M. P., Wells, S. J., Short, S. J., Cullen, D. M., Johnson, M. L., Haynatzki, G. R., Babij, P., Allen, K. M., Yaworsky, P. J., Bex, F. and Recker, R. R., "Bone Biomechanical Properties in Lrp5 Mutant Mice", Bone, **35**, 1, 162, 2004.
3. Lee, T., "Predicting Failure Load of the Femur with Simulated Osteolytic Defects Using Noninvasive Imaging Technique in a Simplified Load Case", Annals of biomedical engineering, **35**, 4, 642, 2007.