

악관절원판의 인위적 전방변위술시행후 악관절구성조직에서 Fibronectin의 분포변화

김육규 · 정인교 · 박봉수*

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, 구강해부학교실*

Abstract

DISTRIBUTION IN FIBRONECTIN OF THE RABBIT TEMPOROMANDIBULAR JOINT TISSUES FOLLOWING SURGICAL INDUCTION OF ANTERIOR DISK DISPLACEMENT : IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

Uk-Kyu Kim, In-Kyo Chung, Bong-Soo Park*

Dept. of OMFS, Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, Pusan National University*

The extracellular matrix(ECM) is a complex network of different combination of collagens, glycosaminoglycans, laminin, fibronectin, and many other glycoproteins including proteolytic enzymes. The composition and organization of the ECM contributes to the unique physical or biomechanical properties of a tissue.

Fibronectins(FN) are dimeric glycoproteins located on cell surfaces, in the matrix of connective tissue, and in blood. Fibronectins mediate cell attachment to collagen substratum and have been implicated in a variety of important biological processes, including embryogenesis and cell differentiation.

The purpose of this study was to determine the effects of surgical induction of anterior disk displacement(ADD) on distribution of fibronectin in the rabbit temporomandibular joint(TMJ) tissues included the articular cartilage, disc, retrodiscal tissue, articular eminence using an immunohistochemical technique. The left TMJ was exposed surgically, and all discal attachments were severed except for the posterior attachment. The disk was then repositioned anteriorly and sutured to the zygomatic arch. The right TMJ served as a sham-operated control. Normal joints were used as a nonoperated control. Forty-five rabbits were used for experiments in total.

For fibronectin immunohistochemical study, eighteen rabbits (one normal group and 5 experimental groups, each group consists of 3 rabbits) were used. The experimental rabbits were sacrificed after operation period of 2, 3, 4, 6 and 8 weeks on fibronectin.

The obtained results were as follows ;

1. Fibronectin immunoreaction on all TMJ tissues(mandibular condyle, articular disc, retrodiscal tissue, articular eminence) in the normal rabbit was observed. Especially the reverse cell layer and proliferation zone of articular cartilage of condyle show strong positive reaction.
2. Depletion of fibronectin in the all TMJ tissues except hypertrophic zone of articular cartilage occurred at 2 weeks following induction of ADD.
3. The restoration of immunoreaction at 4 weeks was observed and a progressive increasing reaction at 6 weeks, 8 weeks also was found.

Our study generally showed degenerative changes in TMJ tissues after ADD although TMJ tissues adapted or degenerated to abnormal loads and stress distribution according to the remodeling capacity of TMJ tissues.

Key words : Extracellular matrix, Fibronectin, Anterior disk displacement

I. 서 론

악관절내장증의 원인으로는 관절원판의 변위(disk displacement)로 인한 염증성산물, 관절면의 변화, 관절내압과 관절액의 변화, 기타 생화학적 산물발현 등이 보고되고 있으며^{1,2)}, 악관절 내장증과 골관절염간의 상호 원인결과론도 제기되고 있다³⁾. 원인에 따른 악관절 내장증에 대한 치료들로는 관절원판복위술뿐 아니라 동통관리, 소염, 관절부하를 감소시키는 치료, 정상 악운동의 회복 등이 포함된다²⁾.

김 육 규

602-739, 부산광역시 서구 아미동 1가 10
부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실,

Uk-Kyu Kim

Dept. of OMFS, College of Dentistry, Pusan National University
10, Anci -Dong 1Ga, Seo-Gu, Pusan, 602-739, Korea

Tel: 051)240-7803, 7429 FAX: 051)244-8334

지금까지 보고된 악관절 내장증과 그에 따른 악관절구성물의 변화에 대한 연구는 대부분 수술시 획득된 인체조직의 조직학적 관찰과 세포구성물의 변화에 대한 관찰이 많았다^{4,10}. 하지만 악관절은 타 관절과는 다른 구조와 기능 및 형성과정을 가진다. 악관절의 구성조직은 두부성장과 치열변화 및 악습관등에 적응하는 재형성과정(remodeling)을 겪으며, 관절원판변위시에도 재형성 및 변성을 일으킬 수 있다. 이러한 과정들을 파악하는데는 세포 단위뿐만아니라 세포외기질(extracellular matrix)에서의 변화를 파악하는 것이 더욱 중요할 것이다.

세포외기질은 collagen, glycosaminoglycan, laminin, fibronectin, 그 외 여러가지 당단백(glycoprotein) 및 세포외기질의 분해와 재형성에 관여하는 단백분해효소를 포함한다. 세포외기질은 조직의 독특한 물리적, 생화학적 속성에 기여하고 또한 세포이주, 성장, 분화 등에 영향을 준다^{11,12}. 악관절조직의 세포외기질은 악관절의 독특한 특성에 따라 타 관절의 세포외기질과 차이가 난다. 과부하로 인하여 악관절연골과 그 하부조직 및 관절원판이 적응과정에서 평형이 깨어지면 분해된 산물을 관절액으로 방출하게 되고 관절연골등은 손상을 받게된다. 관절연골에 힘이 전달될 때 glycosaminoglycan는 교원질과 더불어 관절에 탄력성과 탄성을 제공하며, 당단백의 일종인 fibronectin은 세포수용기와 상호작용하여 연골세포의 부착, 증식, 이주에 중요한 역할을 한다. 초자연골이 아닌 섬유연골로 구성된 악관절에서 세포외기질의 변화에 대한 연구는 아직까지 미비한 실정이다.

이에 본 연구에서는 가토에서 악관절원판을 인위적으로 전방 변위시켜 악관절내장증을 유도한 후 악관절구성조직인 하악과 두, 관절원판, 원판후조직, 관절결절등의 조직변화를 광학현미경으로 관찰하고, 세포외기질중 fibronectin의 분포변화를 면역조직화학염색법을 이용하여 살펴보았다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

2.5kg내외의 건강한 New Zealand산 흰색 가토 45마리를 사용하였으며, 암수구분하지 않고 실온 20°C에서 표준사료를 주어 독립 사육하였다. Fibronectin의 분포변화를 관찰하기 위하여 대조군 3마리와 실험군은 5개군으로 나누어 각 3마리씩 총 18마리를 사용하였다.

2. 악관절원판 전방변위술식

가토의 좌측 악관절부를 실험부위로 삼았으며 우측 악관절부는 대조군으로서 sham술식을 시행하였다. 가토는 ether흡입 및 ketamine(50mg/kg)을 대퇴근에 근주함으로써 심도마취를 유도하였다. 눈의 외안각에서 1cm 떨어진 안와 측방에 수직으로 2cm 피부절개를 가한 후 협골궁 돌출부를 감지한 다음 박리해 들어감으로서 쉽게 악관절낭으로 접근하였다. 골막상 절개를 측두골의 협골돌기부에 가하여 악관절낭을 완전히 노출시켰다. 상관절

강으로 조심스럽게 접근하여 관절원판을 확인한 후 원판후조직은 그대로 두고 원판의 전방, 내측방의 부착조직들을 절단하고 관절원판을 전방으로 당겨내었다. 하악과두의 전방부 위치와 일치하는 협골궁부위에 저속 핸드피스를 사용하여 1개의 구멍을 형성하고 전방변위시킨 관절원판을 40 vicryl 봉합사로 협골궁에 봉합하였다. 이때 관절원판상 봉합은 가급적 원판의 anterior band부에 가깝게 하여 원판중심부와 원판후조직에 손상이 없도록 하였다. 원판후조직이 과두와 관절결절부사이에 잘 위치하였는지 재 확인후 피부절개부는 층별 조직봉합을 시행하였다. 우측 악관절부에는 sham술식을 적용하였고 방법으로는 좌측 실험부위와 같은 외과적 접근방식으로 악관절낭에 도달한 후 관절원판위치는 변위시키지 않고 원판상태만 확인후 조직을 층별 봉합하였다.

3. Fibronectin 관찰

1) 면역조직화학염색을 위한 조직표본제작

정상가토와 상기의 외과적 수술시행후 2주, 3주, 4주, 6주 및 8주경과한 가토에서 외이 피하혈관에 ketamine chloride(25mg/kg)를 정주하여 전신마취하고 심장관류법으로 조직을 고정하기 위하여 흉곽피하부에 리도카인액으로 국소마취를 시행한 후 흉곽을 열어 심장을 노출시킨 후 우심방의 벽을 절개하여 체순환된 피를 배출시키고 좌심실로 연동성 관류 pump 와 연결된 18 gauge바늘을 삽입하여 지혈검자로 고정한 후 0.9% 생리식염수를 2분간, 그리고 pH 7.2인 4% paraformaldehyde 고정액을 10분간 관류 pump로써 주입하였다. 심장관류후 양측악관절부를 2×2×1cm크기로 수술용 전기톱(Stryker, U.S.A.)을 사용하여 하나의 조직괴로 절취하여 동일한 고정액에 8시간 동안 고정시킨 후 증류수 1750ml에 250g의 EDTA와 25g의 NaOH를 녹인 탈회액에 4주일간 탈회시켰다. 그 후 조직을 0.2M phosphate buffer에 탄 30% sucrose용액으로 4°C에서 1 - 3일간 보관하였다. Sucrose처리한 조직은 tissue tek O.C.T. compound에 포매하여 액화이산화탄소에 냉동시킨 후 6μ두께의 시상연속절편을 만든 후 저온냉동기에 보관하였다.

2) 면역조직화학염색

저온냉동기에 보관된 조직절편을 12시간동안 실온에서 방치한 후 hyaluronidase type V (Sigma, U.S.A.) 및 pH 7.2인 1mg/ml phosphate-buffered saline(PBS)에 4시간 수화시켰다. 내인성 peroxidase를 제거하기 위해 메칠알콜에 0.3% hydrogen peroxidase를 첨가시켜 20분간 처리한 다음 PBS에서 10분간 3회 세척하고 5% 정상 말의 혈청에서 30분간 두었다. 그 후 조직절편을 세척하지 않고 부드럽게 번지게 한 후 1 : 100으로 희석된 1차항체인 쥐의 anticellular fibronectin(Sigma, U.S.A.)을 4°C에서 16시간 적용하여 PBS로 10분간씩 3회 세척한 후 다시 2차항체인 biotinylated horse anti-mouse IgG (Vector Lab. U.S.A.)를 1 : 100으로 희석하여 실온에서 1시간동안 방치한 후 조직절편은 PBS로 10분간 3회 세척한 후 pH 7.6인 0.05M Tris-Hcl buffer와 0.05% diaminobenzine(DAB)및

0.01% hydrogen peroxidase 혼합용액에 10분 동안 실온에서 발색 반응을 시켰다. 그 후 Tris buffer, PBS 및 증류수에서 각각 10분간 순서대로 세척한 후, Harris 헤마톡실린으로 대조염색을 하고 Permount (Polysciences, U.S.A.)로 봉입하였다. 조직표본의 항체 반응은 항체 적용과정을 생략하거나, 용액 적용과정을 생략하여 비교확인 해보았다.

III. 실험결과

1. Fibronectin의 분포변화

정상 가토, 악관절원판 전방변위술을 시행한 실험가토군, sham 술식을 시행한 대조가토군의 악관절조직들에 fibronectin 면역항체를 적용한 면역조직반응결과는 다음과 같다(Table 1, 2).

1) 정상군

(1) 하악과두

섬유층(fibrous layer)은 중등도를, 예비세포층(reverse cell layer)과 증식층(proliferation zone) 상부에서는 강한 면역양성반응이 관찰되었고, 증식층 하부와 비대층(hypertrophic zone)에서는 산재성으로 세포질에서 중등도 혹은 강한 면역양성반응을 보였으며, 세포영역사이 기질(interterritorial matrix)에서는 중등도 혹은 약한 면역양성반응이 관찰되었다(Fig. 3).

(2) 관절원판

연골세포양세포(chondrocyte-like cell)의 세포영역기질(territorial matrix)에 강한 면역양성반응이 관찰되었으며 세포외기질에서는 약한 반응 혹은 중등도의 면역양성반응을 보였다(Fig. 4).

(3) 원판후조직

혈관내피세포와 섬유모세포에서 중등도 혹은 강한 면역양성반응이 보였으며 세포외기질에서는 중등도의 양성반응이 관찰되었다(Fig. 6).

(4) 관절결절

증식, 분화하는 연골세포의 세포질과 세포영역기질에서 면역양성반응을 관찰할 수 있었으며 특히 세포영역기질에 강한 면역양성반응을 보였다. 세포영역사이 기질에서는 약한 양성반응을 확인할 수 있었다. 그러나 퇴축하는 연골세포와 세포영역사이 기질에서는 반응이 없었다(Fig. 5).

2) 실험군

A. 2주군 (Fig. 1)

(1) 하악과두

비대층에만 산재성으로 면역양성반응이 관찰될 뿐 나머지 층에서는 반응을 관찰할 수 없었다(Fig. 7).

(2) 관절원판

관찰한 부위에서는 반응이 없었다.

(3) 원판후조직

혈관내피세포와 섬유모세포, 세포외기질에는 약한 면역양성반응이 관찰되었다.

(4) 관절결절

관찰한 부위에서는 반응이 없었다(Fig. 8).

B. 3주군

(1) 하악과두

섬유층에서는 반응이 없었으며, 예비세포층과 증식층지역에서는 50%전후 세포들에서 세포막 혹은 세포영역기질에 중등도 또는 강한 면역양성반응이 관찰되었으며 비대층의 연골세포포질에 산재성으로 면역양성반응을 확인할 수 있었으며 세포영역사이 기질에는 반응이 없었다.

(2) 관절원판

30%전후 연골세포양세포에서의 세포영역기질에 약한 면역양성반응이 보였으며 세포외기질에는 반응이 없었다(Fig. 9).

(3) 원판후조직

혈관내피세포, 섬유모세포 그리고 세포외기질에 중등도의 면역양성반응이 관찰되었다.

(4) 관절결절

관찰한 부위에서는 반응이 없었다.

C. 4주군

(1) 하악과두

섬유층에서는 아주 약한 면역반응이 보였으며 예비세포층과 증식층의 세포막 및 세포영역기질에는 중등도 또는 강한 면역양성반응을, 세포외기질 및 세포영역사이 기질에서는 약한 면역반응이 관찰되었다. 그리고 비대층의 연골세포 세포질에는 산재성으로 면역양성반응을 확인할 수 있었으며 세포영역사이 기질에는 반응이 없었다(Fig. 10).

(2) 관절원판

관찰된 60%정도의 연골세포양세포 세포영역기질에서 중등도의 면역양성반응을 보였으며, 세포외기질에는 반응이 없었다.

(3) 원판후조직

혈관내피세포에는 중등도 혹은 약한 면역반응을 보였으며, 섬유모세포 및 세포외기질에는 약한 반응이 관찰되었다.

(4) 관절결절

관찰한 부위에서는 반응이 없었다.

D. 6주군

(1) 하악과두

섬유층과 예비층의 세포 및 세포외기질에서 강한 면역반응이 관찰되었으며 증식층의 세포질에서는 중등도 혹은 강한 면역양성반응을 확인할 수 있었다. 비대층의 세포영역기질에서는 중등도의 면역양성반응을 보였으며, 증식층과 비대층의 세포영역사이 기질에서도 중등도의 면역양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 11).

(2) 관절원판

연골세포양세포의 세포영역기질과 세포질에 산재성으로 강한 면역양성반응을 보였으며 세포외기질에서는 약한 면역양성반응을 관찰하였다(Fig. 12).

Table 1. Fibronectin in experimental sites on left temporomandibular joint

	Normal	2 weeks	3 weeks	4 weeks	6 weeks	8 weeks
A. Condyle						
Fibrous layer	+	-	-	+/-	++	++
Reverse cell layer	++	-	+	++	++	+++
Proliferation zone	++	-	+	++	++	+++
Hypertrophic zone	+	+/-	+	+	+	++
Interterritorial matrix	+	-	-	-	+	+
B. Disc						
Territorial matrix	++	-	+/	+	++	++
Extracellular matrix	+	-	-	-	+/-	+
C. Retrodiscal tissue						
Endothelial cell	+	+/-	+	+	++	++
Fibroblast	++	+/-	+	+/-	++	+
Extracellular matrix	+	+/-	+	+/-	+	+
D. Articular eminence						
Chondrocyte(cytoplasm)	+	-	-	-	++	++
Territorial matrix	++	-	-	-	++	++
Interterritorial matrix	+/-	-	-	-	+/-	+/-

-, No reaction ; +/-, weak reaction ; +, Moderate positive reaction ; ++, Strong positive reaction ; +++, Very strong positive reaction

Table 2. Fibronectin in sham operation sites on right temporomandibular joint.

	2 weeks	4 weeks	6 weeks
A. Condyle			
Fibrous layer	+	+	++
Reverse cell layer	+	++	++
Proliferation zone	+	++	+
Hypertrophic zone	++	+	++
B. Disc			
Territorial matrix	++	++	++
Extracellular matrix	+	+	+
C. Retrodiscal tissue			
Endothelial cell	++	++	++
Fibroblast	++	++	+
Extracellular matrix	+	+	+
D. Articular eminence			
Chondrocyte(cytoplasm)	++	++	++
Interterritorial matrix	+	+/-	+

-, No reaction ; +/-, Weak reaction ; +, Moderate positive reaction ; ++, Strong positive reaction.

(3) 원관후조직

혈관내피세포와 섬유모세포에서는 강한 면역양성반응을 보였으며 세포외기질에는 중등도의 면역양성반응이 관찰되었다(Fig. 13).

(4) 관절결절

전체연골세포의 세포질과 세포영역기질에 강한 면역양성반응이 관찰되었으며, 세포영역사이 기질에서는 약한 면역양성반응이 관찰되었다.

E. 8주군 (Fig. 2)

(1) 하악과두

전 지역에서 세포의 세포질, 세포막 및 세포영역기질에서 강한 면역양성반응이 관찰되었으며 세포외기질과 세포영역사이 기질에서는 중등도의 면역양성반응을 확인할 수 있었다(Fig. 14).

(2) 관절원관

연골세포양세포의 세포영역기질과 세포질에 산재성으로 강한 혹은 중등도의 면역양성반응이 보였고, 세포외기질에서는 중등도의 면역양성반응이 관찰되었다.

(3) 원관후조직

혈관내피세포에는 강한 면역양성반응이 보였으며 섬유모세포와 세포외기질에는 중등도의 면역양성반응이 관찰되었다.

(4) 관절결절

전체 연골세포의 세포영역기질에 강한 면역양성반응이 관찰되었으며 세포영역사이 기질에서는 약한 면역양성반응이 관찰되었다(Fig. 15).

그러므로 실험군의 면역항체반응은 2주군에서 항체반응이 급격히 떨어졌고 4주, 6주째 회복후 8주군으로 갈수록 정상군보다 강한 항체반응이 관찰되었다.

3) 대조군

A. 2주군

(1) 하악과두

섬유층과 예비세포층에는 중등도의 면역양성반응이 관찰되었으며, 증식층의 세포영역기질에서도 중등도의 면역양성반응이 관찰되었고 비대층에서는 연골세포의 세포질과 세포영역기질에서 강한 면역양성반응을 확인할 수 있었다. 세포영역사이 기질에는 약한 면역양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 16).

(2) 관절원판

연골세포양세포의 세포영역기질에서는 중등도 혹은 강한 면역양성반응이 관찰되었고 세포외기질에서는 중등도의 면역양성반응이 보였다.

(3) 원판후조직

혈관내피세포와 섬유모세포에서는 강한 면역양성반응이 보였으며, 세포외기질에서는 중등도의 양성반응이 관찰되었다(Fig. 17).

(4) 관절결절

증식, 분화하는 연골세포의 세포질 및 세포영역기질에서 강한 면역양성반응이 관찰되었으며, 세포영역사이 기질에서는 중등도의 양성면역반응이 관찰되었다.

B. 4주군

(1) 하악과두

섬유층에는 중등도의 면역반응을 보였고 예비세포층의 세포와 세포외기질에서는 강한 면역양성반응이 보였다. 증식층의 세포영역기질에서도 강한 양성반응이 나타났고, 세포영역사이 기질에서는 약한 양성반응이 관찰되었다. 비대층 상부연골세포의 세포질과 세포영역기질에서는 중등도의 면역양성반응을, 비대층의 하부에서는 산재성으로, 연골세포의 세포질에서 경도의 면역양성반응을 관찰하였고, 비대층의 세포영역사이 기질에서는 반응이 없었다(Fig. 18).

(2) 관절원판

연골세포양세포의 세포영역기질에는 강한 면역양성반응이 관찰되었고, 세포외기질에서는 중등도 혹은 약한 면역양성반응을 보였다.

(3) 원판후조직

혈관내피세포, 섬유모세포에서는 매우 강한 면역양성반응을 보였으며 세포외기질에서는 중등도 혹은 강한 면역양성반응이 관찰되었다(Fig. 19).

(4) 관절결절

증식, 분화하는 연골세포의 세포영역기질에는 중등도 혹은 강한 면역양성반응이 관찰되었다. 세포외기질은 반응이 없거나 약한 면역반응을 보였다.

C. 6주군

(1) 하악과두

섬유층과 예비세포층에는 강한 면역양성반응이 관찰되었으며 증식층의 세포영역기질에서는 중등도 혹은 강한 면역양성반응

이 보였으며, 비대층의 세포영역기질 및 세포질에서는 강한 양성면역반응을 확인할 수 있었으며, 세포영역사이 기질에서는 중등도의 면역양성반응이 관찰되었다(Fig. 20).

(2) 관절원판

연골세포양세포의 세포영역기질에서는 강한 면역양성반응을, 세포질에서는 산재성으로 강한 면역양성반응을 관찰할 수 있고 세포외기질에서는 중등도의 면역양성반응이 보였다.

(3) 원판후조직

혈관내피세포에서는 강한 면역양성반응을, 섬유모세포에서는 중등도의 면역양성반응을 보였으며, 세포외기질에서도 중등도의 면역양성반응을 관찰할 수 있었다.

(4) 관절결절

증식 분화하는 연골세포의 세포영역기질에서는 강한 면역양성반응이 보였다. 세포영역사이 기질에서는 중등도의 면역양성반응을 확인할 수 있었다.

대조군 sham 술식 2주군에서는 중등도의 항체반응이 보였고, 4주째는 정상군면역항체반응과 유사하게 회복하였으며 6주군에서는 반응이 증가되지 않고 4주군과 유사하였다.

IV. 총괄 및 고찰

관절원판의 전방변위는 악관절조직에 힘의 불균형적 분포를 가져와 관절의 운동체계에 혼란을 발생시킨다. 비정상적인 힘과 응력분포사이에서 악관절조직의 적응력이 한계치를 드러낼 때 병적상태가 발생한다. 비정상적인 힘이 주어질 때 악관절조직이 적응과정을 밟을 것인지 질환으로 이환될것인지에 대해 영향을 주는 인자들로는 노화, 호르몬, 교감신경 tone의 항진, 물리적 손상 등을 들 수 있으며 질환의 이환시에서는 이화, 동화작용을 나타내는 미세한 현상들의 차이로써 관절조직의 상실을 일으킬 수 있다.

관절원판의 위치가 변위되면 관절원판후조직에 압박이나 견인력이 작용되어 조직으로 신경성펩타이드가 방출된다. Substance P와 cGRP같은 신경성펩타이드는 전구성 염증산물인 interleukin-1, 6, 8, tumor necrosis factor- α , endothelin-1과 같은 cytokines생산을 자극하며 arachidonic acid 대사산물인 prostaglandins, leukotrienes와 기질분해효소들인 collagenases, stromelysins, gelatinases 등이 조직상실과 관련되어 작용한다. 이때 단백질분해효소는 이화작용을 하고 성장인자들은 동화작용을 한다¹²⁻¹⁴. 관절연골은 단백질분해효소도 가지는데 이러한 단백질분해효소와 단백질분해효소간에 불균형상태는 골관절염을 유발할 수 있다^{11,12,15}.

악관절조직중 관절연골은 관절염에 이환되기쉬우며 세포외기질과 연골세포로 구성되는 특수한 결합조직체이고 대사과정에 관여하는 인자로는 크게 세포외기질과 연골세포가 있다. 세포외기질들은 수분, 교원질, glycosaminoglycan, fibronectin, laminin, 적은 양의 지질, 기질의 분해와 개조과정에 관여하는 단백질분해효소들을 포함한 당단백질 및 비유기성물질들로 구성된다. 세포외기질의 중요성분 중에는 당단백질이 있다. 초자연골에서는 건조

증량의 5 - 15%를 차지하고 있고 연골세포의 부착, 이주, 증식, 분화에 관여하며 2가지의 대표적 당단백으로 fibronectin과 laminin이 있다^{16,17}. 연골세포 인접의 세포외기질들의 위치는 세포막내 특수한 수용기를 통해 조절된다고 한다. 이 수용기는 효과적으로 collagen, fibronectin등에 결합하게 된다. 세포외기질에 결합하는 세포막 수용기는 integrin 계통이다¹⁸. Integrin은 특수한 3가지의 아미노산 배열(arginine-glycine-asparagine)을 가지고 fibronectin을 포함한 많은 세포외기질들과 결합하여 기질의 생성과 유지에 관여한다.

여러 세포외기질들은 세포사이의 공간을 채우며 연결막에 의해 세포골격을 이루는 단백질들에 부착된다. 또한 이 기질들은 세포와 세포간의 상호작용을 매개하고 세포가 분화, 증식하고 특수한 기능을 수행하는 데 필요하다. 이중 fibronectin은 섬유결합성 당단백으로서 세포결합부위에 따라 분자량이 75,000 dalton인 분절(fragment)과 분자량이 11,500 dalton인 분절로 나뉘며 카복실기와 질산기 및 두 개의 황산염을 가진다¹⁹. 혈장 fibronectin인 경우는 결합조직세포들에 의해 생성되어 주위 조직과 혈류로 분비되어 세망내피계를 담당하고 있는 숙주방어기구에 참여하며 세포표면 fibronectin인 경우는 연골세포와 활액세포들에 의해 생성되어 외상, 감염, 신생물, 면역계의 변조 등에 의해 변화받고 관여한다. 연골의 대사에서 fibronectin의 분해산물인 fibronectin 분절은 고농도에서는 proteoglycan의 분해작용을, 저농도에서는 동화작용을 한다. 이러한 fibronectin 분절역할은 다양하여 단핵, 호중구 백혈구의 화학주성향진, 섬유아세포의 증식촉진, 골막세포의 collagenase, stromelysin생산증진등이 보고되고 있다^{12,16,19,20}.

Scott 등²⁰은 인체피부 섬유모세포를 이용한 실험을 통해서 fibronectin이 초기에는 섬유모세포의 세포질에 위치하였고 중기에는 막내단백질에 나타났으며 후기에는 주로 세포외부위나 세포주변 섬유내망에 분포한다고 보고한바 있고 Fibronectin은 또한 혈소판을 응집시키는데 관여하며 섬유소원에 결합하여 혈액응집물을 정착시키는데 일조하고 상처치유시기에는 대식세포에 의한 식작용에 관여하며 더불어 교원질을 따라서 섬유모세포들의 이주시 화학주성을 가진다고 하였다. Weiss¹⁶는 쥐의 골간에서 얻은 탈회골기질을 피하조직에 매식하여 연골내 골화기 동안 fibronectin분포변화를 관찰하여 간엽성 전구세포들이 연골세포로 분화시 세포와 연관되어 fibronectin을 가지고 있었고 혈관내피세포도 fibronectin을 합성하였으며 연골분해시나 proteoglycan이 제거될시 세포외기질에서 노출된 fibronectin은 골생성세포의 순환과 부착에 관여하며 골수내 fibronectin은 조혈환경에서 주요요소가 될 수있음을 밝혔고 혈장기원의 fibronectin에 비해 연골세포 및 골모세포의 세포표면 fibronectin은 hyaluronidase처리시 감수성이 높아졌음을 보고하였다^{14,16,21}.

신체전반의 fibronectin 기원과 역할들에 대한 여러학자들의 많은 보고가 제출된 바가 있으나 아직도 관절에서의 그 기원과 특히 병적인 상태의 관절조직에서의 역할에 대하여는 명확하게 규명되지 못한 실정이다. 관절조직에서의 연구로 Scott 등²⁰은 골관절염환자와 류마티스 관절염환자에서 수술획득된 인체조직을 연구한 결과로서 혈장내에서는 fibronectin의 뚜렷한 변화를

관찰하지 못한 반면에 관절액에서는 그 분포량이 정상보다 2배였음에 주목하였고 혈장내 fibronectin이 신체전반의 결합조직에서 기원된 반면 관절염이 이환된 관절액내 fibronectin증가는 자극받은 활막조직에 의해 합성되고 그 양에 따라서 관절염의 용해나 진행에 영향을 미친다고 보고하였다. Nischida 등²³은 정상가토의 대퇴부 과두연골에서 최상층의 fibronectin분포를 조직면역화학적 방법 및 전자현미경으로 관찰하였다. 관절연골은 2가지 구조물들인 상부층과 심부층으로 구성된 최외층을 가지며 거의 200 - 300nm두께를 보이며 상부층을 덮고있는 fibronectin은 관절액내에서 교원질과 hyaluronic acid에 결합함으로써 연골의 보호와 관절면에 윤활작용을 한다고 했으며 심부층은 proteoglycan 성분인 chondroitin sulphate가 교원질섬유들과 밀접한 관계를 가지고 전하 차단물로서 역할함을 제시하였다. Kobayashi 등²⁴은 마찰력 증가가 있을 시 관절의 정상적 운동체계가 파괴되고 기계적 과부하가 작용하여 관절연골모세포에 영향을 주어 보상적 수복과정으로써 fibronectin의 생성증가를 가져올수있다고 했으며 분해산물인 fibronectin 분절이 여러 cytokines인 interleukin-1, 6, tumor necrosis factor- α 등을 자극하여 proteoglycan합성을 억제하고 이차활막염을 일으킨다고 하였다. Burton-wurster 등^{25,26}은 가토의 슬관절내 관절원판을 절제하여 골관절염을 유도한 경우와 개의 자연 병발성 골관절염 경우를 비교한 실험에서 관절연골내 fibronectin양을 ELISA법으로 조사하여 연골의 요소추출물에서 fibronectin양이 정상연골보다 퇴행성연골에서 10 - 40배가량 더 많이 함유되어 있음을 관찰하였다. Milam 등²⁷은원숭이악관절내 세포외기질의 특징들을 조직면역화학법을 써서 관찰하여 관절의 여러조직들에서 세포외기질요소들의 분포를 보고하였고, fibronectin, fibronectin-integrin 수용기, 1형교원질이 악관절조직전반에 걸친 분포한 점과 상기 당단백의 면역반응이 과두연골의 예비연골모세포층과 무기질층 및 관절원판의 세포외기질에서 강하게 나타났음을 보고하였다. Ali와 Sharawy^{28,30}는 가토에서 악관절조직에서의 탄성섬유 변화 및 과두기 변화, fibronectin 분포변화 등을 관찰하여 관절원판 전방면위술후의 악관절조직세포와 세포외기질들의 분포양상과 역할 및 골관절염 이환시 관련성등을 보고하였다. 실험 2주군에서는 면역학체반응이 정상군에 비해 떨어진 반면 실험 6주군에서는 증가하였다고 보고했으며 2주군의 반응감소원인들로는 기질분해효소들인 plasmin, leukocytic elastase, stromelysin, metalloproteinase등의 작용^{31,32}을 들었고, 실험 6주군에서의 fibronectin양의 증가는 류마티스, 골관절염 이환관절의 활막에서 fibronectin증가가 일어난 다른 보고례와 일치한다는 견해를 나타냈으며 말기 골관절염에서 변형성장인자(transforming growth factor β)는 fibronectin 수용기합성과 fibronectin합성 및 세포외기질로의 융합을 자극한다는 보고³³가 있다. Dijkgraaf 등^{11,12,14,34}은 연골에서 골관절염 병발단계를 분자생물학적으로 관찰한 바 골관절염초기에 활막 B세포가 fibronectin과 1 및 3형 교원질을 생산한 것을 활막의 섬유화와 더불어 관찰했다고 하였고 골관절염 중기에서는 단백질분해 억제효소생성이 줄어들어 수분과 proteoglycan양이 줄어들고 fibronectin양이 증가했으며 골관절염 이환연골내 fibronectin의 출현은 다른 세포외기

질들의 상실에 대한 연골세포의 수복반응으로 보았다.

본 연구에서는 정상가토군 과두전층에서 fibronectin면역양성 반응이 관찰되었고 그중 예비연골모세포층과 증식층에서 강한 반응이 관찰되었다. 실험군에서는 2주째 양성반응이 현격히 떨어졌고 6주에 이르러 정상군에 가까워졌으며 8주째로 갈수록 연골세포의 세포질과 세포영역기질에서 더욱 강한 양성반응이 나타났다. 정상군 관절원판에서는 연골세포양세포의 세포영역기질에서 강한 양성반응을 관찰하였고 실험 2주군째 양성반응이 떨어 졌다가 8주째 회복하였다. 관절원판후조직에서 혈관내피세포는 6, 8주로 갈수록 더욱 증가된 면역양성반응을 관찰하였고 정상군 측두골의 관절결절부에서는 연골세포의 세포기질과 세포영역기질에서 2주째에는 음성반응이, 6주째는 양성반응으로 회복하였다. Sham군에서는 실험 2주째 fibronectin의 면역양성반응이 거의 정상군으로 회복하였으며 그 후로는 변화가 없었다. 상기의 관찰사항들로 보아 악관절내장증에서의 fibronectin증가가 국소적 생산에 기인되는 것으로 보이며 그 생산부위는 과두연골의 생산층인 연골모세포층과 증식층에서 야기된 것으로 추정된다. 또한 혈관내피세포에서도 면역양성반응이 시일이 감에 따라 증가되는 것으로 보아 이 부위에서도 국소적인 fibronectin 생산이 일어났으므로 사료된다. 실험 10주째 관찰된 과두표면 함몰부는 관절원판의 전방변위로 인하여 야기된 것으로 보였으며 퇴행성을 띤 연골기질의 증가가 관찰된 점은 퇴행성 연골내에서 fibronectin의 증가를 관찰한 Burton-wurster 등²⁰⁾의 연구보고를 한 번 더 입증해주는 것이라 사료해 볼 수 있겠다. 실험 2주째 fibronectin면역양성반응의 감소는 관절원판 전방변위후 원판후조직이 압박되어 방출되었을 것으로 보이는 기질분해효소 및 fibronectin대사산물인 fibronectin분절이 cytokine을 자극하여 fibronectin상실이 야기된 것으로 사료되었고 실험 6주째 양성반응이 증가된 것은 fibronectin-integrin수용기의 상대적 반응증가로 사료되었다. 실험 3주째 과두부(Fig. 10)에서 예비연골모세포층에서는 면역양성반응이 증가한 반면 증식층에서는 반응이 감소된 것으로 보아 fibronectin-integrin수용기 작용으로 과두부연골생산을 위한 연골세포의 분화과정이 진행되지 못함을 알 수 있었고 반대로 sham 4주째(Fig. 18)에서는 증식층의 면역양성반응이 증가된 것으로 보아 정상적인 연골세포의 분화과정이 예비연골모세포층에서 증식층으로 진행되고 있음을 보여주어 fibronectin-integrin수용기가 예비세포층에서 연골기질형성을 중재하리라 사료되었다. Sham군에서는 2주이후 면역양성반응증가가 없었던 반면 실험군에서는 6, 8주로 갈수록 반응이 증가되는 것으로 보아 원판전방변위후 악관절조직반응은 정상치유보다는 퇴행성 치유의 의미가 더 있을 것으로 보였다(Table 1, 2).

기질들을 구성하는 주성분인 proteoglycan과 fibronectin 및 collagen은 서로 긴밀한 관계를 이루며 분포와 기능을 하고 있다. 교원질과 fibronectin의 상호작용은 특수성을 가지고 교원질분자의 한곳에서 일어나며 fibronectin은 proteoglycan인 heparan sulphate, hyaluronic acid와도 상호작용을 나타내는데 이는 glycosaminoglycan이 fibronectin에 교원질을 결합시키는 내적 능력을 가지고 있기 때문이다. Proteoglycan은 높은 친수성의 거대분자이며 교원

질섬유망의 장력에 의해 과다팽창되는 것이 억제된다. 평상시 연골에 외부 힘이 가해지면 관절내 정수압 증가가 일어나 연골의 삼투압작용을 넘어서게 되면 물이 세포외기질에서 스며 나와 관절면에 윤활역할을 한다. 이 평형관계는 과부하시의 침습윤활(weeping lubrication)과 저부하시의 당단백질에 의한 한계윤활(boundary lubrication)로 유지된다. proteoglycan은 교원질망과와 더불어 관절연골에 탄성, 전단력, 자가윤활력등을 제공하며 integrin 막수용기로서의 기능도 하며 악관절의 관절원판에서도 탄력조직을 형성하여 관절운동동안 마찰력을 줄이고 힘을 분산시키는 역할을 한다. 골관절염은 일차적으로 활액관절의 비염증성 퇴행성질환으로 볼 수 있고 초기변화는 교원질망의 붕괴로부터 기인된 관절면상 미소섬유화가 나타나며 또한 관절원판의 교원섬유배열상에서 변화가 야기된다. 이는 proteoglycan의 분해와 상실에 연관된다. 이런 변화들은 관절조직에서 수분을 함유하는 능력에 영향을 주어 탄성과 힘의 분포능력에 영향을 주게 되고 세포손상을 가져와 단백분해효소의 방출을 이끌게 된다. 이 효소들은 연골모세포, 활액세포, 염증세포들에 의해 합성된다. 이런 일련의 과정들중 어떠한 것이 먼저 일어날것인지 상관없이 효소활성, 세포손상이나 기질의 분해를 가져와 세포외기질들의 파괴가 심각하게 일어나 일련의 골관절염과정을 겪게된다³⁶⁻⁴⁰⁾.

골관절염의 병리발생원인으로 단순한 관절원판변위만이 아니라 발병당시의 환자연령과 악관절조직의 적응능력도 크게 좌우함을 여러 학자들은 제시한 바가 있다^{3,9,41)}. 악관절내장증은 원판변위자체에 따른 염증발생, 관절면에서의 변화, 악관절압과 악관절액의 변이, 여러 생화학적 분해산물의 방출등 여러 요소들이 관여할 수 있다고 보고되고 있으며 악관절내장증치료에 대한 다각적 접근과 악관절액상의 여러 성분분석을 통한 조기진단 시도되고 있다.

Shafer 등⁴²⁾과 Fu 등⁴³⁾은 관절경으로 악관절액을 추출하여 그 내용물중 tumor necrosis factor- α 의 양을 측정, 비교한 연구에서 악관절내장증과 관련된 동통의 근원은 상기인자의 생화학적 변화량과 밀접한 관련이 있다고 하였으며 병이환상태를 술전에 파악할 수 있는 표지자로서의 가능성을 제시하였다. 이러한 tumor necrosis factor외에도 calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P 등도 악관절내장증환자에서 악관절액상 높은 농도를 나타내었다는 보고^{44,45)}가 제출되고있다. Israel 등⁴⁶⁾은 골관절염을 가진 환자에서 악관절경을 이용, 악관절액을 채취하여 생화학적 분석법으로 keratan sulphate level을 조사한 바 골관절염 환자관절액에서 유의성있는 keratan sulphate증가를 관찰하였고 보고한 바가 있다. 따라서 악관절질환에 관련하여 관절액분석외에도 활막조직의 생검, 관절경 관찰시 병변부의 연골채취, 분석등 다른방식의 진단과정이 필요하리라 사료된다^{22,47-53)}.

본 연구에서는 비록 악관절액에서 채취한 세포외기질은 아니지만 fibronectin의 6주, 8주군에서의 과두부에서 강한 면역양성 반응이 관찰된 점이 골관절염환자의 관절액에서 fibronectin 수치가 증가하였다는 보고들과 같은 의미로 파악되었다. 따라서 악관절액과 활막등에서 추출한 fibronectin을 정량화 함으로 골관절염상태등을 밝혀내는 데 표지자로 이용할수 있을 것으로 보이며

향후 악관절내장증환자의 치료방침에는 악관절원판의 복위를 위한 처치와 관절에의 비정상적인 부하에 대한 감압치술, 염증 및 통증관리등을 포함하는 다각적 접근이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자는 악관절내장증 병발후의 악관절조직 변화양상을 파악하고자 가토에서 인위적으로 악관절원판을 전방변위시켜 실험군으로 정하고 정상가토와 sham수술군을 대조군으로하여 악관절조직의 세포외기질의 변화를 비교 검토하였다.

술후 2주에서 8주에 걸쳐 악관절 조직을 획득하여 fibronectin의 분포변화를 조직면역화학염색반응으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

정상군 가토에서 fibronectin의 면역양성반응은 하악과두, 관절원판, 원판후조직, 관절결절을 포함한 악관절조직 모두에서 양성반응이 나타났으며 특히 과두부의 예비연골세포층, 증식층에서 강한 양성반응이 관찰되었다. 실험후 2주째 fibronectin 면역반응은 급격히 떨어져서 과두부의 비대세포층을 제외하고는 음성반응이었다. 실험후 4주째부터는 fibronectin 면역양성반응이 회복하여 6주째는 정상군보다 반응이 강했으며 8주째는 매우 강한 면역양성반응이 관찰되어 과부하에 대한 연골세포등의 수복반응으로 사료되었으며 면역반응은 시일이 갈수록 강하게 나타났다.

이상의 결과로 보아 관절원판의 전방변위후 전체 악관절구성조직의 변화양상은 퇴행성변화를 나타내는 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Dolwick MF : Intra-articular disc displacement Part I : Its questionable role in temporomandibular joint pathology. J Oral Maxillofac Surg 53:1069-1072, 1995.
2. Nitzan DW, Dolwick MF : An alternative explanation for the genesis of closed-lock symptoms in the internal derangement process. J Oral Maxillofac Surg 49:810-815, 1991.
3. Westesson PL, Rohlin M : Internal derangement related to osteoarthritis in temporomandibular joint autopsy specimens. J Oral Surg 57:17-22, 1984.
4. Scapino RP, Blaustein DI : Remodeling of the temporomandibular joint disk and posterior attachment in disk displacement specimens in relation to glycosaminoglycan content. J Plast Recon 78:756-764, 1986.
5. Scapino RP : Histopathology associated with malposition of the human temporomandibular joint disc. J Oral Surg 55:382-397, 1983.
6. Salo L, Raustia A, Pernu H, Virtanen K : Internal derangement of the temporomandibular joint : A histochemical Study. J Oral Maxillofac Surg 49:171-176, 1991.
7. Pereira FJ, Lundh H, Eriksson L, Westesson PL : Microscopic changes in the retrodiscal tissues of painful temporomandibular joints. J Oral Maxillofac Surg 54:461-466, 1996.
8. Montgomery MT, Gordon SM, Van Sickels JE, Harms SE : Changes in signs and symptoms following temporomandibular joint disc repositioning surgery. J Oral Maxillofac Surg 50:320-328, 1992.
9. Wilkes CH : Internal derangements of the temporomandibular joint : Pathological variations. Arch Oto Head Neck Surg 115:469-477, 1989

10. Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LGM : TMJ articular disc position and configuration 30 years after initial diagnosis of internal derangement. J Oral Maxillofac Surg 53:234-241, 1995.
11. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB : The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage : A review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 53:1182-1192, 1995.
12. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB : Normal cartilage structure, biochemistry and metabolism : A review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 53:924-929, 1995.
13. Stegenga B, de Bont LGM, Boering G : Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction : A unifying concept. J Oral Maxillofac Surg 47:249-256, 1989.
14. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB : Function, biochemistry, and metabolism of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint : A review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 54:95-100, 1996.
15. Dean DD, Pelletier JM, Pelletier JP, Woessner JF : Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. J Clin Invest 84:678-685, 1989.
16. Weiss RE : Appearance of fibronectin during the differentiation of cartilage, bone, and bone Marrow. J Cell Biol 88:630-636, 1990.
17. Lust G, Burton-Wurster N, Leipold H, Steinmeyer J, Todhunter R : Modulation of fibronectin and proteoglycan synthesis by chondrocytes. J Rheumatol 18(suppl 27):58-58, 1991.
18. Woods VL, Schreck PJ, Gesink DS, Pacheco HO, Amiel D, Akeson WH, Lotz M : Integrin expression by human articular chondrocytes. Arthritis Rheum 37:537-544, 1994.
19. Akiyama SK, Hasegawa E, Hasegawa T, Yamada KM : The interaction of fibronectin fragments with fibroblastic cells. J Biol Chem 260:13256-13260, 1985.
20. Homandberg GA, Meyers R, Xie DL : Fibronectin fragments cause chondrolysis of bovine articular cartilage slices in culture. J Biol Chem 267:3597-3604, 1992.
21. de Bont LGM, Boering G, Liem RSB, Eulderink F, Westesson PL : Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular Joint : A light microscopic study. J Oral Maxillofac Surg 44:634-643, 1986.
22. Scott DL, Wainwright KW, Walton KW, Williamson NW : Significance of fibronectin in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis 40:142-153, 1981.
23. Nishida K, Inoue H, Murakami T : Immunohistochemical demonstration of fibronectin in the most superficial layer of normal rabbit articular cartilage. Ann Rheum Dis 54:995-998, 1995.
24. Kobayashi, Lust G, Burton-Wurster N : Fibronectin in osteoarthritis. In : Kuettner K, Schlyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press Ltd, New York, U.S.A. pp447-454, 1992.
25. Burton-Wurster N, Butler M, Harter S, Colombo C, Quintavalla J, Swartzendurber D, Arsenis C, Lust G : Presence of fibronectin in articular cartilage in two animal models of osteoarthritis. J Rheumatol 13:175-182, 1986.
26. Burton-Wurster N, Horn VJ, Lust G : Immunohistochemical localization of fibronectin and chondronectin in canine articular cartilage. J Histochem Cytochem 36:581-588, 1988.
27. Milam SB, Klebe RJ, Triplett RG, Herbert D : Characterization of the extracellular matrix of the primate temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 49:381-391, 1991.
28. Ali AM, Sharawy M : Alteration in fibronectin of the rabbit craniomandibular joint tissues following surgical induction of anterior disk displacement : Immunohistochemical study. Acta Anat 152:49-55, 1995.
29. Ali AM, Sharawy M, O' Dell NL, Al-Behery G : Morphological alterations in the elastic fibers of the rabbit craniomandibular joint following experimentally induced anterior disk displacement. Acta Anat 147:159-167, 1993.
30. Ali AM, Sharawy M : Enlargement of the rabbit mandibular condylar after experimental induction of anterior disc displacement : A histo-

- morphometric Study. *J Oral Maxillfac Surg* 53:544-560, 1995.
31. Wilhelm SM, Shao ZH, Housley TJ, Seperack PK, Baumann AP : Matrix metalloproteinase-3 (Stromelysin). *J Biol Chem* 268:21906-21913, 1993.
 32. Werb Z, Tremble PM, Behrendtsen O, Crowley E, Damsky CH : Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression. *J Cell Biol* 109:877-889, 1989.
 33. Enomoto M, Leboy PS, Menko AS, Boettiger D : β 1 integrins mediate chondrocyte interaction with type-I collagen, type-II collagen and fibronectin. *Exp Cell Res* 205:276-285, 1993.
 34. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB : Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular Joint : A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 54:332-338, 1996.
 35. Feinberg SE, Larsen PE : Healing of traumatic Injuries. In: Fonseca RJ, Walker RV : Oral and maxillofacial trauma. vol I. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A., pp13-57, 1991.
 36. Yamagata M, Yamagata K, Yoneda M, Suzuki S, Kimata K : Chondroitin sulfate proteoglycan(PG-M-like Proteoglycan) is involved in the binding of hyaluronic acid to cellular fibronectin. *J Biol Chem* 261:13526-13535, 1986.
 37. Sandy JD, O'neil JR, Ratzlaff LC : Acquisition of hyaluronate-binding affinity in vivo by newly synthesized cartilage proteoglycans. *J Biochem* 258:875-880, 1989.
 38. Saunders S, Bernfield M : Cell surface proteoglycan binds mouse mammary epithelial cells to fibronectin and behaves as a receptor for interstitial matrix. *J Cell Biol* 106:423-430, 1988.
 39. Glant TT, Hadhazy CS, Mikecz K, Sipos A : Appearance and persistence of fibronectin in cartilage. Specific interaction of fibronectin with collagen type II. *Histochem* 82:149-158, 1985.
 40. Jones KL, Brown M, Ali SY, Brown RA : An immunohistochemical study of fibronectin in human osteoarthritic and disease free articular cartilage. *Ann. Rheum Dis* 46:809-815, 1987.
 41. Hall HD : Intra-articular disc displacement part II : Its significant role in temporomandibular joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg* 53:1073-1079, 1995.
 42. Shafer DM, Assael L, White LB, Rossomando EF : Tumor necrosis factor- α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 52:786-791, 1994.
 43. Fu K, Ma X, Chen W : Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 53:424-426, 1995.
 44. Holmlund A, Ekblom A, Hansson P, Lind J, Lundberg T, Theodorsson E : Concentrations of neuropeptides substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid of the human temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20:228-231, 1991.
 45. Kopp S, Wenneberg B, Clemensson E : Clinical, microscopical and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints. *Scand J Dent Res* 91:33-41, 1983.
 46. Israel HA, Nejad FS, Ratcliffe A : Early diagnosis of osteoarthritis of the temporomandibular joint : correlation between arthroscopic diagnosis and keratan sulfate levels in the synovial fluid. *J Oral Maxillofac.Surg* 49:708-711, 1991.
 47. Walle TK, Vartio T, Helve T, Virtanen I, Kurki P : Cellular fibronectin in rheumatoid synovium and synovial fluid : A possible factor contributing to lymphatic infection. *Scand J Immunol* 31:535-540, 1990.
 48. Carsons S, Laviets BB, Diamond HS, Kinney SG : The immunoreactivity, ligand and cell binding characteristics of rheumatoid synovial fluid fibronectin. *Arthritis Rheum* 28:601-612, 1985.
 49. Fifi RS : Cartilage matrix glycoprotein as a marker of osteoarthritis. *J Rheumatol* 18(suppl 27):30-31, 1991.
 50. Kay J, Austen KF, Czop JK : Identification and characterization of opsonic fibronectin in synovial fluid of patient with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 34:687-696, 1991.
 51. Lust G, Burton-Wurster N, Leipold H : Fibronectin as a marker for osteoarthritis. *J Rheumatol* 14(suppl 14):28-29, 1987.
 52. Brown RA, Jones KL : The synthesis and accumulation of fibronectin by human articular cartilage. *J Rheumatol* 17:65-72, 1990.
 53. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A : An experimental model of osteoarthritis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontol Scand.* 50:273-280, 1992.

사진부도 설명

- Fig. 1. Fibronectin antibody reaction of rabbit TMJ at 2 weeks after ADD.
The photomicrograph shows nearly no immunoreactivity.
a : mandibular condyle b : articular disc c : articular eminence, $\times 40$.
- Fig. 2. Fibronectin antibody reaction of rabbit TMJ at 8 weeks after ADD.
The photomicrograph shows very strong positive immunoreactivity. $\times 40$.
- Fig. 3. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the normal rabbit TMJ. The fibrous layer shows moderate positive immunoreactivity. The reverse cell layer and upper part of proliferation zone show strong positive reactivity. The lower part of proliferation zone and hypertrophic zone show moderate positive reactivity. The interterritorial matrix shows moderate positive reactivity. f : fibrous layer(= composed of collagenous matrix) r : reverse cell layer(= prechondroblastic zone, composed of condensed undifferentiated cell population) p : proliferation zone(= cartilagenous zone, composed of cartilagenous matrix, chondroblasts) h : hypertrophic zone (=mineralization zone, composed of hypertrophic chondrocytes), $\times 200$.
- Fig. 4. Fibronectin antibody reaction of the articular disc in the normal rabbit TMJ.
The territorial matrices of chondrocyte-like cells show strong positive immunoreactivity (arrow). The extracellular matrix shows moderate or weak positive immunoreactivity (arrowhead). $\times 200$.

- Fig. 5. Fibronectin antibody reaction of the articular eminence in the normal rabbit TMJ. The cytoplasm of the differentiating chondrocytes shows moderate positive immunoreactivity. The territorial matrices show strong positive reaction (arrowhead) but the interterritorial matrices show weak positive immunoreactivity. The degenerative chondrocytes show no positive immunoreactivity (arrow). $\times 200$.
- Fig. 6. Fibronectin antibody reaction of the retrodiscal tissue in the normal rabbit TMJ. The endothelial cells show moderate positive immunoreactivity (large arrow). The fibroblasts show strong positive immunoreactivity (small arrow). The extracellular matrices show moderate positive immunoreactivity. $\times 200$.
- Fig. 7. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 2 weeks after ADD. The hypertrophic layer shows weak positive immunoreactivity, whereas other three layers show no immunoreactivity. Note markedly depletion of the fibronectin compared to Fig. 3. $\times 200$.
- Fig. 8. Fibronectin antibody reaction of the articular eminence in the rabbit at 2 weeks after ADD. The cytoplasm of chondrocytes, territorial matrices and interterritorial matrices show no immunoreactivity. $\times 200$.
- Fig. 9. Fibronectin antibody reaction of the articular disc in the rabbit at 3 weeks after ADD. The Chondrocyte-like cells focally show weak positive immunoreactivity and extracellular matrix show no immunoreactivity. $\times 200$.
- Fig. 10. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 4 weeks after ADD. The fibrous layer shows weak positive reaction but the reverse cell layer and proliferation zone show strong positive immunoreactivity. $\times 200$.
- Fig. 11. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 6 weeks after ADD. Note strong positive immunoreactivity in the whole observed layers. The interterritorial matrices show moderate positive reaction. $\times 200$.
- Fig. 12. Fibronectin antibody reaction of the articular disc in the rabbit at 6 weeks after ADD. Note strong positive immunoreactivity in the whole chondrocyte-like cells $\times 200$.
- Fig. 13. Fibronectin antibody reaction of the retrodiscal tissue in the rabbit at 6 weeks after ADD. Note strong positive immunoreactivity in the endothelial cells and fibroblasts. $\times 200$.
- Fig. 14. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 8 weeks after ADD. The cytoplasm and territorial matrices in the observed layers show very strong positive immunoreactivity, whereas interterritorial matrix show moderate positive immunoreactivity. Note markedly increment of fibronectin in the territorial matrices compared to normal rabbit TMJ. $\times 200$.
- Fig. 15. Fibronectin antibody reaction of the articular eminence in the rabbit at 8 weeks after ADD. Note strong positive immunoreactivity in the territorial matrices. $\times 200$.
- Fig. 16. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 2 weeks after sham operation. Compared to Fig. 7., the whole cells in the observed layers show moderate or strong positive immunoreactivity. $\times 200$.
- Fig. 17. Fibronectin antibody reaction of the retrodiscal tissue in the rabbit at 2 weeks after sham operation. Note strong positive immunoreactivity in the endothelial cells and fibroblasts respectively. $\times 200$.
- Fig. 18. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 4 weeks after sham operation. Note strong positive immunoreactivity in the reserve cell layer and proliferation zone. $\times 200$.
- Fig. 19. Fibronectin antibody reaction of the retrodiscal tissue in the rabbit at 4 weeks after sham operation. Note strong positive immunoreactivity in the endothelial cells and fibroblasts. $\times 200$.
- Fig. 20. Fibronectin antibody reaction of the mandibular condyle in the rabbit at 6 weeks after sham operation. Note strong positive immunoreactivity of the whole cells of the observed layers. $\times 200$.

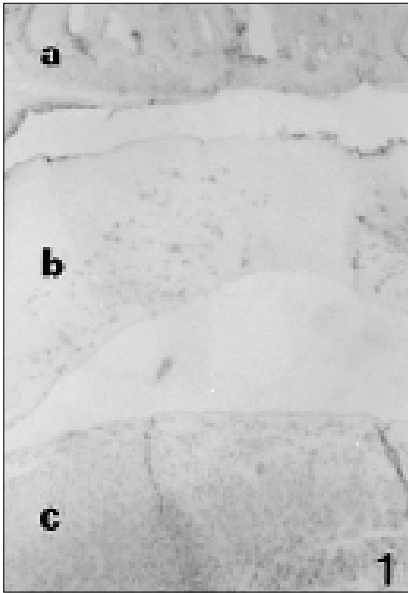


Fig. 1



Fig. 2

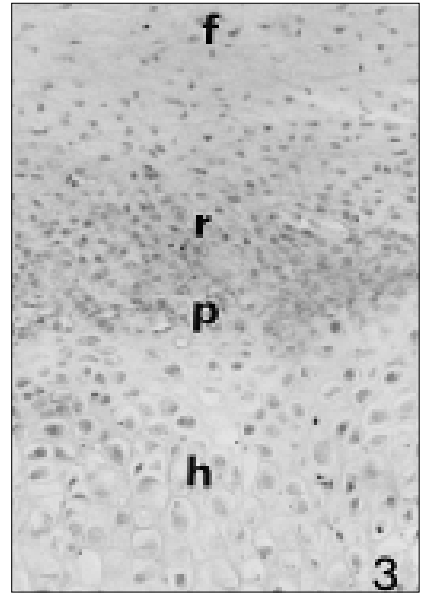


Fig. 3

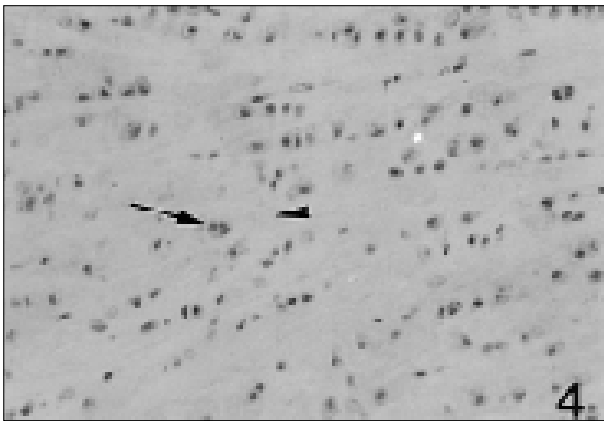


Fig. 4

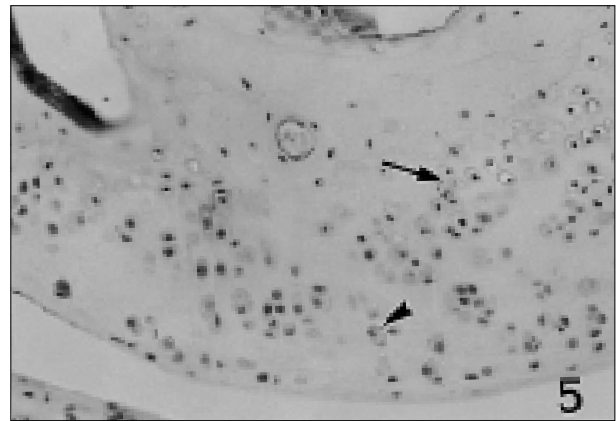


Fig. 5

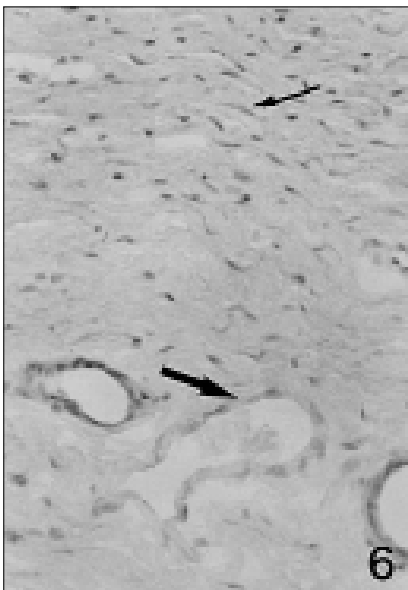


Fig. 6

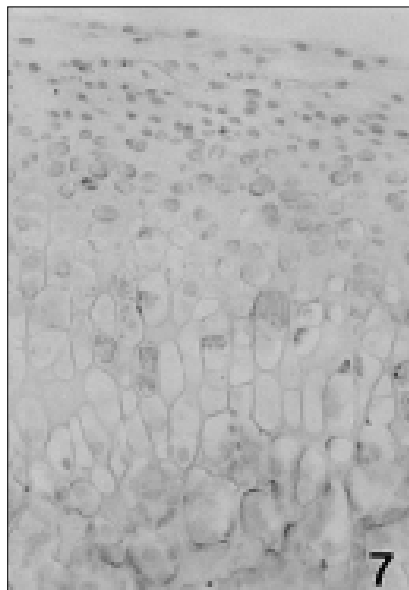


Fig. 7

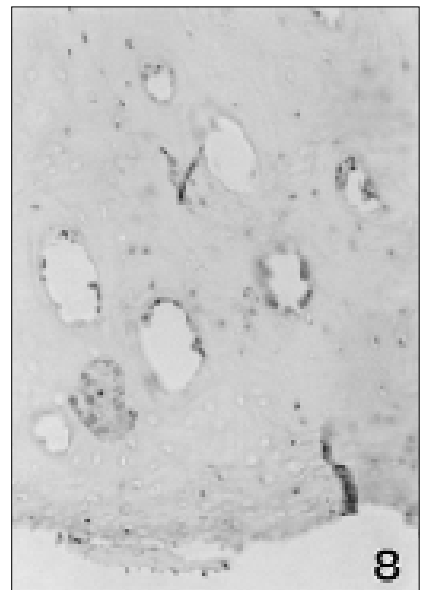


Fig. 8

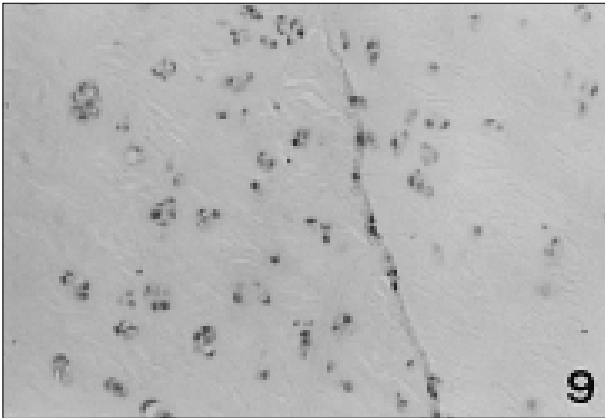


Fig. 9



Fig. 10

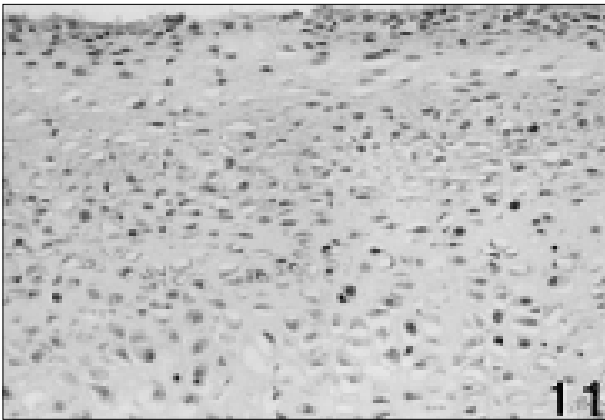


Fig. 11

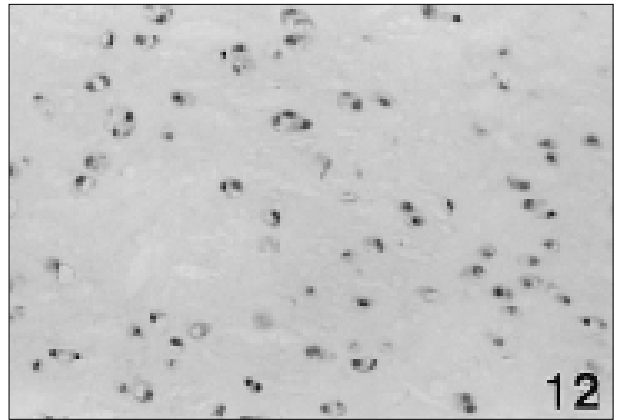


Fig. 12

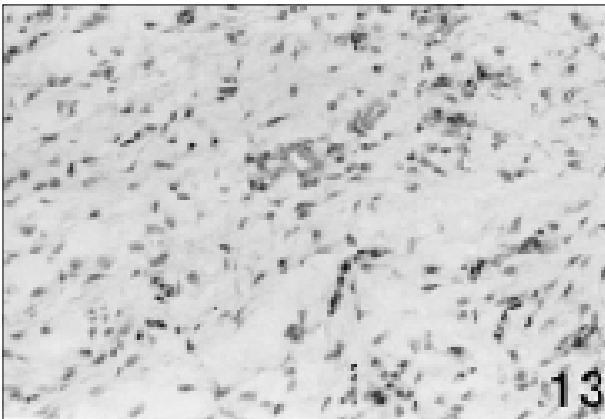


Fig. 13

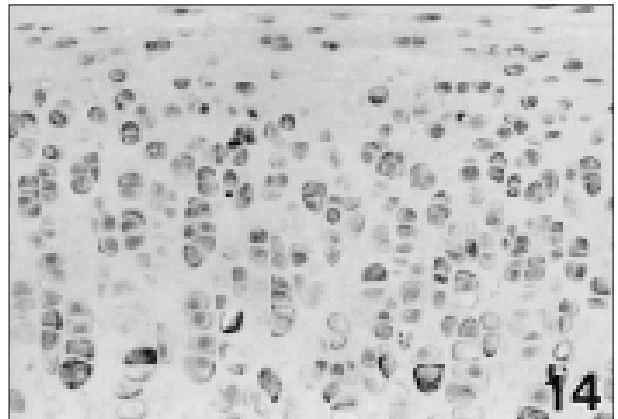


Fig. 14

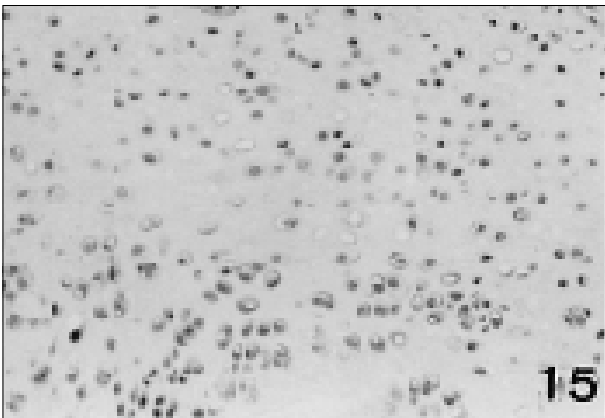


Fig. 15



Fig. 16

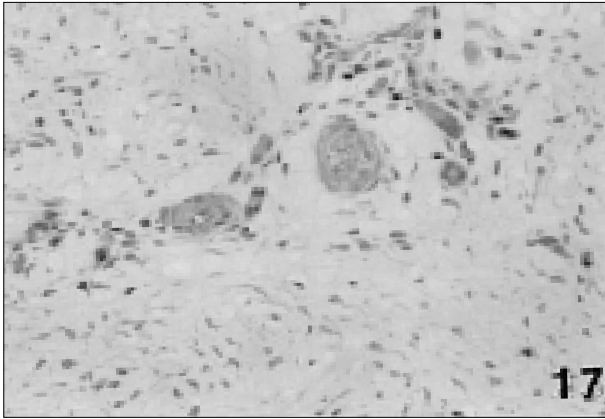


Fig. 17

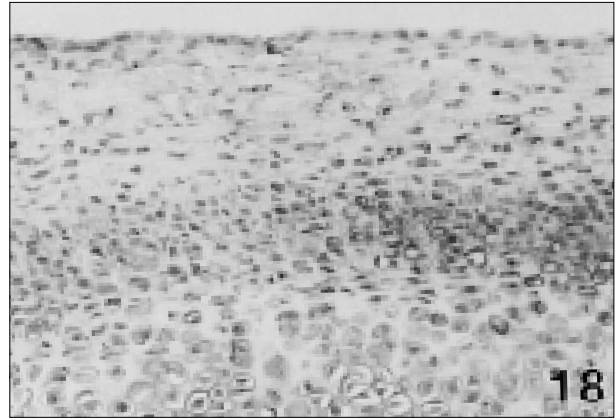


Fig. 18

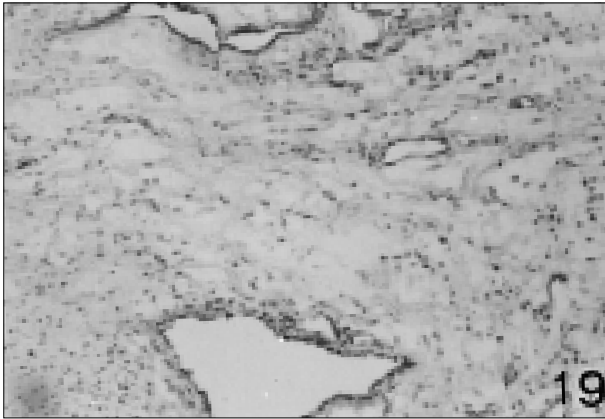


Fig. 19

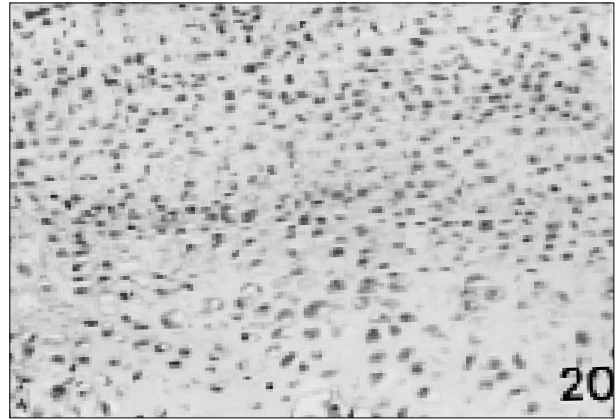


Fig. 20