

투고일 : 2013. 2. 15

심사일 : 2013. 2. 21

게재확정일 : 2013. 2. 25

# 교정력에 의한 치아이동과 Biomechanical adaptation

연세대학교 치과대학 · 치의학전문대학원

이 승 일

## ABSTRACT

### Biomechanical adaptation of orthodontic tooth movement

Department of Oral Biology, Yonsei University College of Dentistry · School of Dentistry  
Syng-Il Lee, DDS, Ph.D.

Orthodontic tooth movement is a unique process which tooth, solid material is moving into hard tissue, bone. Orthodontic force in general provides the strain to the PDL and alveolar bone, which in turn generates the interstitial fluid flow(in detail, fluid flow in PDL and canaliculi). As a results of matrix strain, periodontal ligament cells and bone cells are deformed, releasing variety of cytokines, chemokines, and growth factors. These molecules lead to the orthodontic tooth movement(OTM). In these inflammation and tissue remodeling sites, all of the cells could closely communicate with one another, flowing the information for tissue remodeling.

To accelerate the rate of OTM in future, local injection of single growth factor(GF) or a combination of multiple GF's in the periodontal tissues might intervene to stimulate the rate of OTM. Corticotomy is effective and safe to accelerate OTM.

Key words : orthodontic force, fluid flow, strain, cytokine, chemokine, growth factor, orthodontic tooth movement (OTM)

## I. 서론

교정력은 치아를 움직이기 위해 가하는 힘이다. 치아가 힘을 받으면, 세포외기질(extracellular matrix)이 변형되며, 치아주위조직에 새로운 신호가 전달된다. 이와 같이 외부의 힘이 세포의 신호전달로 이어지는 과정을 mechanotransduction이라고 한다. 이는 치아를 움직이는 기본 전략이다. 따라서 교

정력으로 치아를 이동(orthodontic tooth movement; OTM)시키는 과정에 신호의 발생, 전달, 세포골격계의 재구성(cytoskeletal re-organization), 유전자 발현, 세포분화, 세포증식, 특수한 물질의 합성 및 분비 그리고 세포사멸(apoptosis) 등 세포수준에서 변화가 뒤따른다. 크게 보면 교정력에 의하여 1) mineralized tissue와 2) non mineralized tissue(혈관, 신경 및 세포의

기질)가 변형되고, 세포수준의 mechanoresponse 를 거쳐 OTM이 일어난다. 한 마디로 생물학적 환경에 적응하는 재형성 과정을 거치면서 치아가 치조골 내에서 움직이게 된다.

## II. 뼈조직의 biomechanical control

뼈조직에 기계적 부하를 가하면 mechanosensor 인 뼈세포(osteocyte)가 이를 인식한다. 이어서 세포의 mechanotransduction pathway를 거쳐 기계적 힘이 세포의 반응으로 전환된다. 이를 뼈조직의 생역학적 조절(biomechanical control)이라고 한다. 골세포이외에 뼈조직 표면에 있는 뼈내장세포(bone lining cell) 역시 기계적 힘 혹은 strain을 감지하는 안테나 역할을 한다. 그렇다면 뼈세포를 직접 자극하는 것은 무엇이며, 어떻게 기계적 힘이 세포신호전달로 이어지나? 한마디로 뼈세포는 뼈조직에 가해진 기계적 stress에 직접 반응하지 않고, strain(조직 변형; tissue deformation) 때문에 형성된 뼈세관액 흐름(canalicular fluid flow)에 의하여 활성화된다(그림 1).

이처럼 뼈세포를 중심으로 형성된 네트워크가 기계적 자극을 감지하지만 뼈모세포(osteoblast)와 뼈파괴세포(osteoclast)의 역할도 빼놓을 수 없다. 뼈조직에 가한 기계적 부하는 골수내 정수압(hydrostatic pressure)을 증가시키고, 이 정수압이 골수기질세포(marrow stromal cell)를 활성화시켜 뼈파괴전구세포의 분화를 억제할 수도 있다. 다시 말해서 뼈조직이 strain에 노출되면 뼈모조상세포(기질세포 포함)에서 receptor activator nuclear factor kappa B ligand(RANKL; 뼈모세포와 기질세포에서 분비되는 뼈흡수 유도인자) 발현이 억제되면서 뼈파괴세포 형성을 줄인다.

일반적으로 골량을 일정하게 유지하려면, 기계적 부하가 끊임없이 요구되지만, 역동적 strain만이 뼈조

직에 변형을 야기한다. 다시 말해 strain rate(변형율; 시간에 따른 strain 변화)와 뼈조직의 반응이 밀접하게 연관되어 있다는 사실이다. 따라서 뼈조직에 빠른 속도로 가한 strain은 뼈세관액 흐름을 야기하고, 이어서 움직이는 뼈세관액과 뼈세포사이 상호작용이 기계적인 힘을 세포신호로 전환하는 mechanotransduction의 핵심이다. Mechanotransduction 내용을 순서대로 정리하면, 1) 뼈조직에 가해진 부하가 strain 변화를 일으키고, 2) strain 변화는 뼈세포 주위나 수상돌기를 따라 뼈세관액 흐름으로 전환, 3) 뼈세관액 흐름은 drag force, fluid shear stress(엇갈림힘 혹은 층밀리기 변형력), 그리고 streaming potential(stress-generated potential이라고도 함)을 발생시킨다.

그렇다면 기계적 자극에 의하여 만들어진 세관액의 엇갈림힘 혹은 층밀리기 변형력(shear stress)이 뼈세포에 어떤 반응을 일으켜 뼈조직 형성과 흡수에 관여하는가? 이는 기계적 힘에 대한 뼈조직 반응을 이해하기 위한 근본적인 물음이다. 이를 생화학적 맞물림(biochemical coupling)이라고 한다. 먼저 뼈조직에 기계적 힘이 가해지면 뼈세관액 흐름이 fluid shear(여기서는 뼈세관액 흐름에 의한 비틀림)를 야기하고, 이는 전압(voltage-sensitive channel, V) 이나 기계적 힘(mechanosensitive channel, M)에 의하여 열리는  $Ca^{2+}$  통로를 통하여  $Ca^{2+}$  유입을 일으켜 뼈세포내 ATP를 밖으로 내보낸다(그림 1). 둘째, 뼈세포 밖으로 나온 ATP는 인접한 뼈세포의 ATP 수용체(현재 P2Y2와 P2X7 수용체가 관여하는 것으로 밝혀짐)에 결합한다. 이후 G-protein과  $Ca^{2+}$  통로를 통하여 세포내  $Ca^{2+}$ 을 증가시켜 prostaglandin( $PGE_2$ )을 분비케 한다. 즉, 뼈조직에 기계적 부하를 가하면, 1) 뼈세관액 흐름에 의하여 뼈세포에서  $PGE_2$ 가 분비되며, 2) 이  $PGE_2$ 는 EP2/4 수용체에 결합하여(자가분비에 의하여) 세포질내 유리된  $\beta$ -catenin을 증가시키고, 이어 3)  $\beta$ -catenin이 핵 내로 들어가 목표 유전자에 작용,

sclerostin 합성은 줄이고, Wnt 생성을 늘린다(뼈세포에서만 특이적으로 나오는 sclerostin은 뼈모전구세포의 증식과 분화를 억제할 뿐 아니라 뼈모세포 사멸을 유도한다), 4) Wnt는 뼈세포에서  $\beta$ -catenin 유리를 촉진하고, 아울러 뼈모세포에서 ALP 활성을 증가시켜 뼈형성을 도와준다(그림 1).

이상과 같이 Wnt 신호전달계는 뼈형성을 유도하지만, 뼈세포에서 분비되는 sclerostin은 “negative regulator”로서 뼈형성을 억제한다(Peter ten et. al., 2008). 이와는 달리 기계적 부하와 PTH는 뼈세포에서 sclerostin의 합성을 막기 때문에 뼈형성을 촉진한다. 이와 같이 기계적 자극에 의한 뼈형성은 Lrp5(low density lipoprotein receptor protein)를 통한 Wnt 신호전달계를 밟아 유도된다. 원래 Wnt는 당단백질로 Lrp5와 frizzled protein으로 구성된 수용체에 결합한 후  $\beta$ -catenin을 안정화시켜 골격의 형상과 발육을 촉진기 때문에 Wnt 신호전달계가 작동하면 뼈형성이 촉진되는 방향으로 가닥을 잡게 된다. 한편 골수내 압력이나 세관액 흐름으로 야기된 fluid shear stress가 골수기질 세포에

전달되면 nitric oxide synthase(NOS)가 활성화되고 이어 NO를 분비한다. 이는 RANKL 발현을 억제하고 OPG 발현을 촉진하기 때문에 결과적으로 뼈흡수의 강력한 억제제로 작용한다(그림 1).

### Ⅲ. 교정력에 의한 치아이동과 Biomechanical Adaptation

치아는 아주 적은 힘으로도 이동되는데, 치아이동에 필요한 가장 이상적인 힘은 모세혈관의 압력을 넘어서는 정도다. 이러한 상황에서 뼈흡수는 압력을 받는 쪽에서 이루어지며, 뼈형성은 인장력을 받는 쪽에서 일어난다(그림 2).

따라서 치아에 적절한 힘(optimal force)을 가할 때 가역적인 뼈재형성이 보장된다. 일찍이 교정력을 가한 후 이틀뼈(치조골) 재형성에 관한 조직학적 변화는 Sandstedt(1904, 1905)에 의해 처음으로 알려졌다(그림 2). 그 이후 100년 동안 OTM을 조직, 세포, 그리고 분자 수준에서 이해하여 왔다. 큰 틀에서

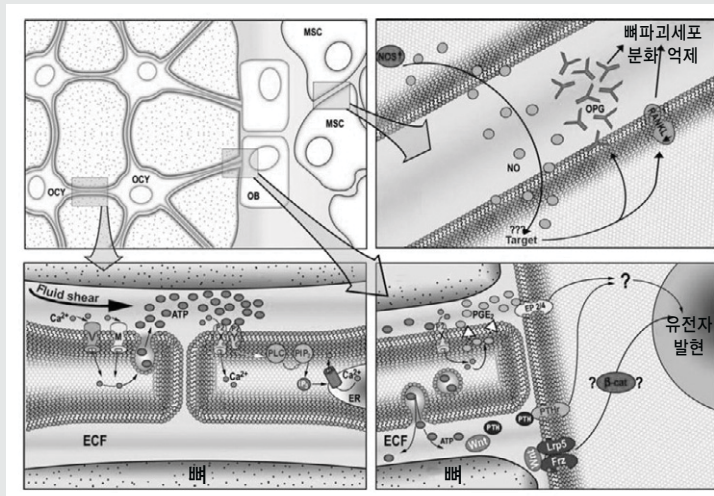


그림 1. 뼈조직에 가해진 기계적 부하가 세포신호전달계(mechanotransduction)로 이어지는 모델(자세한 내용은 본문 참조). EP2/4: PGE2의 수용체, Wnt: 뼈모세포에서 분비된 당단백질, Lrp5: low density lipoprotein related protein, PTH: 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone), Frz: Frizzled receptor로 Wnt가 붙는 수용체,  $\beta$ -cat:  $\beta$ -catenin, OB: osteoblast, OCY: osteocyte,

뼈관련 시토카인(cytokine), 예를 들면 IL-1, IL-6, PGE<sub>2</sub>과 뼈모세포 계열과 PDL 섬유모세포 계열 세포들에서 나온 RANKL의 합성과 연관된 복잡한 기전에 의하여 뼈가 재형성된다. 이런 변화들이 자가 조절/혹은 주변조절(autocrine/paracrine) 방식으로 중간엽세포(mesenchymal cell)와 다른 세포의 기능과 분화에 관여한다. 결국 분자수준에서 전사인자, 시토카인, 성장조절 인자, 효소들의 발현이 조절됨으로써 OTM이 발생된다.

성장 및 전사인자 이외에도 PDL내 다양한 세포들의 반응 및 이틀뼈의 변형과 힘(bending) 그 자체도 OTM을 이해하는데 필수적인 부분이다. 결론적으로 OTM을 세포수준에서 정확히 이해하려면 1) PDL과 이틀뼈의 삼차원적 형태변화, 2) PDL 조직의 재형성과 이틀뼈 힘의 상호연관성을 따져 볼 필요가 있다. 더욱이 치아주위주인대세포에 존재하는 기질금속단백분해 효소(matrix metalloproteinase; MMPs)와 이를 억제하는 기질금속단백분해효소의 조직억제제(tissue inhibitor of metalloproteinase; TIMPs)가 뼈재형성에 복합적으로 미치는 영향에 대해서도 눈여겨 볼 부분이다.

### 1. 교정력에 의한 치아이동(orthodontic tooth movement; OTM)의 개요

적절한 힘, 치아의 이동, 그리고 뼈조직의 새로운 재구성(뼈형성; bone modeling과 재형성; bone remodeling을 모두를 포함한다)이 OTM에 대한 이해의 핵심이다. 따라서 OTM 과정에는 1) 세포내부로 힘의 전달과정, 2) 세포내 신호전달체계의 이해, 그리고 3) 자가/혹은 주변신호전달에 의한 뼈조직의 적응 등이 포함된다. 기계적 힘이 생화학 신호(biochemical signal)로 전환된다는 의미이다. 이 과정에 membrane transducer(예를 들면 수용체 혹은 접착단백질), 혹은 세포내 전환분자(transducer molecule; 예를 들면 세포골격을 이루는 분자 혹은 연결 단백질)가 변형되면서 신호가 전달된다. 교정력에 의한 치아이동 과정에 치아주위조직의 적응도 예외가 아니다. 다만 교정에서는 치아가 이동하는 동안 발생하는 힘에 따라 압축력 부위(pressure side)와 인장력 부위(tension side)로 구분한다. 따라서 OTM을 이해하려면 압축력과 인장력이 이틀뼈와 PDL(치아주위인대세포)에 미치는 영향을 동시에 견주어 보아야한다.

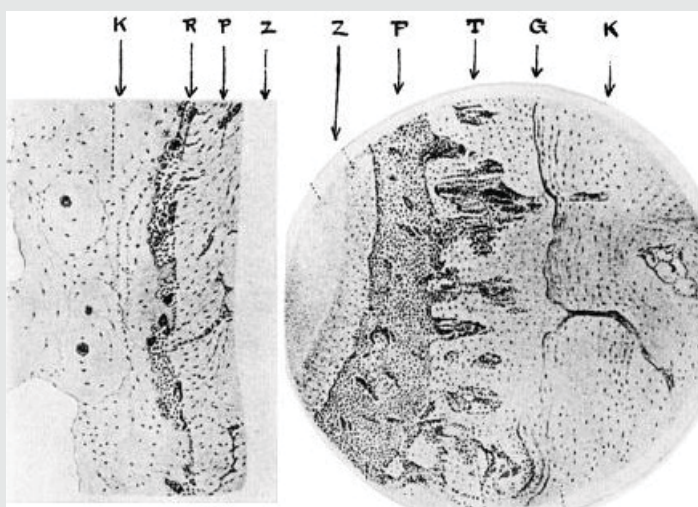


그림 2. 개의 상악 전치에 약한 힘을 가한 후 조직학적 단면 소견(Sandstedt, 1904). 왼쪽은 압축력, 오른쪽은 인장력이 작용한 부위이다. 압축력이 가해진 부위에서는 뼈흡수가, 그리고 인장력이 작용한 부위에서는 뼈형성이 일어났다. 여기서 Z: 치근 표면, P: 치주인대, R: 흡수된 뼈표면, K: 오래된 이틀뼈, T: 새롭게 형성된 골주, G: 기존 뼈와 새롭게 만들어진 뼈 사이의 경계.



## 2. Pressure-tension hypothesis(압축-인장력 가설)

치아에 교정력을 가하면 PDL내 압축력과 인장력이 발생한다는 사실은 오랫동안 OTM을 설명하는 기본 개념이다. 기능적 측면에서 PDL은 기계적인 힘을 분산시키거나 감소시킬 수 있다. PDL의 이런 기능은 1) 혈관계, 2) 세포와 치주섬유(periodontal fibers), 그리고 3) 세포간질액의 연속성 등이 복합적으로 작용한 결과다. 특히 PDL의 충격흡수 기능(shock-absorbing function)은 친수성 프로테오글리칸(proteoglycan) 분자가 hydrated space-filling gel을 형성하므로 가능하다. 이런 근거로 PDL은 저작과 같은 순간적인 충격을 흡수하여, 뼈에 생리적 변형을 일으키지 않는다. 그러나 교정장치로 오랜 기간 힘이 가해지는 경우 근본적으로 다른 반응을 보이게 된다.

치아에 가해지는 교정력은 PDL에 strain 변화를 일으킨다. 그것도 치아를 중심으로 PDL에 두 가지 다른 힘 즉, 압축력과 인장력이 만들어지고, 나아가 압축력은 뼈흡수를, 그리고 인장력은 뼈형성을 유도한다는 것이다. 이 같은 결과는 실험적으로 입증된 사실이다. 그러나 교정력 때문에 PDL내 압축력의 차이는 발생되지만, 인장력이 형성된다고 보기 어렵다. 다시 말해서 교정력으로 PDL이 늘어나는(stretching) 것은 사실이지만, PDL에 인장력이 발생되지는 않는다는 것이다. 즉, 치아 이동시 발생하는 pressure란 PDL과 뼈조직에 부하가 걸렸다는(loaded) 의미로 받아들이고 있지만, 이는 두 가지 측면에서 사실과 다르다. 첫째, PDL에 존재하는 아교질 섬유(collagen fiber; 치아와 뼈를 연결시켜주는 섬유)의 경우, 소위 말하는 pressure side에서 이 섬유에 부하가 걸리지 않을 뿐 아니라, 이틀뼈에 부하가 전달되지도 않는다(Meikle, 2006). 그럼에도 불구하고 이틀뼈는 흡수된다. 둘째, PDL내 fluid가 새롭게 분산되면서 PDL내 fluid pressure가 정상으로 유지된다. 이상 두 가지 사실을 감안 할 때, pressure란 용어에는 실제

부하(load)의 의미가 담겨져 있지 않다고 간주하여야 한다. 이에 Henneman 등(2008)의 주장대로 pressure와 tension side라는 말 대신 resorption과 apposition side로 바꾸어 부를 필요가 있다.

## 3. Bone bending theory(뼈휨설)

이미 밝힌 바와 같이 치아에 가한 힘으로 PDL내 pressure-tension side가 뚜렷하게 형성되지 않는다. 오히려 압축력이 발생된 부위에 PDL보다 뼈조직이 쉽게 변형된다. OTM을 일으키는 근본 원인이 뼈조직의 변형으로부터 시작된다는 의미이다. 정확히 말해서 치아에 가한 교정력에 의하여 이틀뼈는 두 가지 측면에서 변형된다. 즉 첫째, 이틀뼈의 휨과, 둘째 움직이는 치아 방향에서는 이틀뼈가 흡수되는 반면에, 반대쪽에서는 형성된다. 치아에 가해진 힘이 bone deflection(뼈의 휨)을 일으키는데, 특히 치간치조골(interseptal bone)의 변형이 두드러진다.

이와 같이 교정력은 뼈를 변형시키고, 그 결과 뼈휨에 의하여 뼈형성과 흡수가 일어나는 현상을 뼈휨설이라고 한다. 압축-인장력 가설은 PDL의 기계적 변형에 초점을 맞춘 반면에, 뼈휨설에서는 뼈 자체의 변형으로 OTM을 설명하려는 시도이다. 그렇다면 이틀뼈와 긴뼈(long bone)에 힘이 가해진 경우 각각에서 일어나는 반응을 비교하여 보자. 긴뼈가 장축 방향의 힘에 노출되면 뼈가 휘다. 이때 압축된 부위에서는 뼈형성, 인장력 부위에는 뼈흡수가 촉진된다(그림 3, 왼쪽). 이를 “orthopedic dogma”라 한다. 이틀뼈에서 일어나는 반응과는 상반되는 결과이다. 그러나 이틀뼈도 일반 긴뼈와 같이 뼈가 휘는 모양에 따라 뼈재형성의 개념을 정리한다면, 동일한 반응으로 간주할 수 있다. 즉, 일반 긴뼈와는 달리 이틀뼈벽(alveolar wall)의 반경이 줄어들면 인장력이 작용하는 부위에 뼈는 오목하게(concave) 되면서 뼈침착이 일어나고, 힘이 가해지는 쪽에서는 이틀뼈가 볼록하게(convex) 되면서 뼈흡수가 뒤 따른다(그림 3, 오른쪽). 이런 측

면에서 교정력(tipping)에 의하여 이틀뼈가 휘 때, 오목하거나 볼록한 표면이 만들어지는 현상은 긴뼈가 휘 때와 같다. 즉, 오목한 부위에서는 뼈가 형성되고, 볼록한 곳에서는 뼈가 흡수된다. 따라서 교정력에 의한 뼈재형성 과정이 “orthopedic dogma”와 상반되는 것처럼 인식되는 이유는 PDL 중심의 압축-인장력 가설을 일반 뼈와 같이 취급하였기 때문이다.

아무튼 외부에서 가한 힘이 뼈조직의 변형을 일으키고, 이는 뼈세포에 의하여 감지되는 일련의 mechanotransduction 과정을 통하여 기계적 힘이 세포수준에서 biochemical signal로 전환된다. 뼈가 기계적 힘으로 변형되면, 세포와 분자수준의 반응이외에 표면 곡면(surface curvature)이 달라진다(그림 3). 왼쪽 피질의 바깥쪽 부위는 길게 늘어나면서 인장력이 발생하는 반면에 안쪽 표면은 압축력이 형성된다. 물론 반대 효과가 오른쪽 바깥 면과 안쪽 면에 나타난다. 한편 전기적으로 오목한 면(concavity)에서는 음성(electronegativity), 볼록한 면

(convexity)에서는 양성(electropositivity)을 띠면서 각각 뼈형성과 뼈흡수가 일어난다. 이런 현상은 Bassett와 Becker(1962)에 의하여 발견되었으며, 이를 stress-generated electrical potential 혹은 strain-generated electrical potential이라고 부른다. OTM과정에서도 교정력을 받은 뼈의 오목한 부분은(전기적으로 electronegativity를 띤다) 뼈모세포가 활성화되는 반면에, 볼록한 뼈표면(전기적으로 electropositivity 혹은 중성을 띤다)에서는 뼈파괴세포의 활성이 두드러지게 나타난다.

#### 4. Streaming potential과 fluid flow에 의한 골재형성

뼈조직의 기계적 변형에 의해서 생성되는 전기적 효과와 관련하여, 현재 두 가지 종류의 stress-generated electrical potential이 거론되고 있다. 하나는 압전기력(piezoelectricity)이고 다른 하나는 흐름전압(streaming potential)이다. 먼저

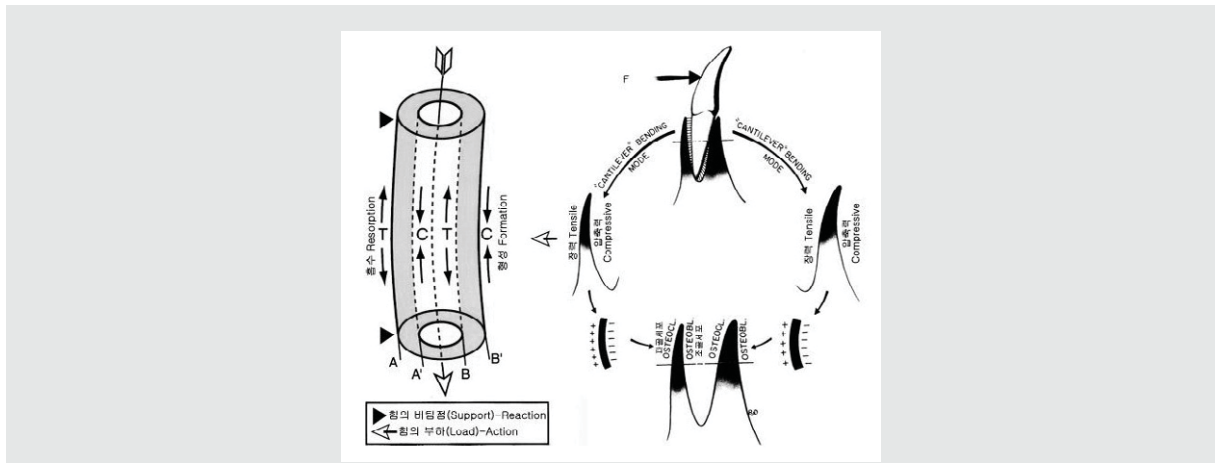


그림 3. 기계적 자극으로 변형된 긴뼈(왼쪽 그림). A와 B는 피질골(cortical bone)의 표면으로 볼록하게 튀어나온 부위이고(convex), A'과 B'은 오목하게 들어간 곳이다(concave). 화살표는 stress 부여 즉, C(compression)와 T(tension) side에는 각각 압축력과 인장력이 작용한 부위이다. 오른쪽 화살표 방향에서 힘이 가해져 뼈가 휘면 뼈형성과 흡수가 일어난다. 즉, 압축력을 받는 곳에서는 뼈형성이, 반면에 인장력이 작용하는 부위에서는 뼈흡수가 일어나 전체적으로 뼈형성이 오른쪽으로 이동하게 된다(이렇게 함으로써 변형이 사라진다). 교정력에 의한 치아 이동시 이틀뼈 재형성을 조절하는 생전기(stress-induced bioelectric potential)의 역할을 오른쪽 그림에 나타냈다. 아래턱 앞니 입술 쪽에서 가한 힘(F)에 의하여 치아가 이동하게 된다. 이때 힘을 이끌어 가는 leading edge(cantilever bending에 의하여 이틀뼈가 치근 쪽으로 볼록하게 튀어나옴)와 반대로 뒤따라오는 trailing edge(cantilever bending에 의하여 이틀뼈가 치근 쪽으로 오목하게 됨)에서 이틀뼈의 변형이 온다. 오목한 곳(전기적으로 음)에는 뼈모세포(osteob)의 활성이, 볼록한 곳(전기적으로 양 혹은 중성)에는 뼈파괴세포(osteoc)의 활성이 증가된다.

압전기력(피에조전기, piezoelectricity)은 결정구조를 가지고 있는 모든 물질에서 나타난다. 이는 결정구조의 변형으로 전자가 결정의 한 부위에서 다른 부위로 이동하여 발생하는 전류의 흐름이다. 무기물질로 이루어진 결정구조 이외에 유기물질 결정구조의 변형에 의해서도 압전기력이 발생될 수 있다(치주조직에 교원질, 인회석, 혹은 뼈세포 표면과 같은 구조물의 변형). 그러나 압전기력 결과 발생된 전기적 현상이 1) 뼈모세포 혹은 뼈파괴세포의 대사성 활성을 바꿀 만큼 선택적인지 의문이 제기되고 있으며, 2) 살아있는 뼈조직인 wet bone 이외에 dry bone에서도 형성되는 점으로 미루어, OTM을 압전기력 현상으로 설명하기에는 충분치 않다. 이러한 점들을 감안할 때 치아에 가해진 힘으로 물리적 현상인 뼈조직의 변형(bending의 의미)이 생기고, 이 결과 발생된 stress-generated electrical potential에 의하여 뼈재형성이 조절된다고 보는 견해가 지배적이다. 압전기력과는 달리 흐름전압은 기계적으로 stress를 받은 조직 자체에서 전류가 만들어져 지속적으로 남아 있다. 따라서 흐름전압은 stress와 관련된 간질액 흐름(fluid flow)에 의하여 생성되어, 세포막과 인접한 거대분자의 전하에 영향을 미치는 것으로 보아야 한다(Masella, 2006).

#### IV. 교정력에 의한 치아이동과 염증

치아에 교정력을 가하면 치아주위조직에 즉각적인 변화가 생긴다. 교정력으로 발생된 외부 strain을 세포가 인식(mechanosensing), 이를 chemical signal으로 바꾸고(transduction), 치아주위조직의 세포반응을 이끌어내는 mechanotransduction이 유도된다(Yamaguchi et. al., 2012) 위와 같은 과정 때문에 치아주위인대, 치은 그리고 이틀뼈내 혈관계, 세포외기질이 재형성된다(그림 7). 즉 교정력으로 뼈세포들을 포함하여 국소적으로 존재하는 세포들

의 사멸, 증식 그리고 세포들의 이동(특히 백혈구의 이동)이 일어나 뼈재형성을 결정하게 된다. 이와 같은 관점에서 볼 때 OTM 초기에는 무균성 급성염증(aseptic acute inflammation) 반응이 동반되며, 이후 무균일과성 만성염증(aseptic transitory inflammation)이 이어진다. 그렇지만 주어진 교정력에 의하여 조직이 받는 strain은 부위에 따라 균일하지 않다. 이처럼 부위에 따라 압축력 혹은 인장력이 발생하기 때문에, 다양한 염증 반응이 일어나면서 조직의 재형성도 다르게 나타날 수 있다(Krishnan and Davidovitch, 2006, 2009).

#### 1. 교정력에 의한 뼈흡수

압축력이 가해지면 치아주위인대세포에서 IL-1과 IL-6 같은 cytokine을 합성한다. 이는 자가분비 혹은 주변분비(paracrine)를 통하여 치아주위인대세포와 뼈모세포로부터 RANKL과 MMP 발현을 촉진하고, 이어 뼈모세포에서 나온 MMP는 뼈조직의 유골(osteoid) 혹은 유골층(osteoid layer)을 분해한다. 반면에 치주인대세포에서 만들어진 MMP는 세포외기질을 파괴한다. 이후 RANKL이 뼈파괴세포 형성을 촉진하고 뼈표면에 접근하여 뼈조직을 분해한다. 이렇게 만들어진 이틀뼈의 변형이 뼈표면에 인접한 뼈세포에서 MMP 발현을 증가시키면서 뼈흡수가 진행된다.

이외에 교정력으로 발생된 압축력은 국소적으로 저산소증(hypoxia)과 mechanotransduction을 일으킨다. 저산소증은 치아주위인대 섬유모세포에서 IL-1 $\beta$  IL-6, IL-8 tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) 그리고 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor) 등의 발현을 촉진한다. Physical strain 또한 PDL 세포를 자극하여 PGE<sub>2</sub>, chemokine 등을 유리시킬 뿐 아니라, stress를 받은 PDL내 말초신경에서 혈관을 확장시키는 신경전달물질, 즉 calcitonin gene-related peptide(CGRP)와 substance P를 나오게 한다.

이미 유리된 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 는 adhesion 분자인 VCAM-1과 ICAM-1, 그리고 chemokine 발현을 증가시킨다. 이들은 백혈구 이동에 관여하고 궁극적으로 백혈구를 혈관 밖으로 내보내는 역할을 한다. 이런 일련의 변화가 급성 염증을 유도하고, 뒤이어 백혈구, 뼈파괴전구세포들이 strain을 받은 치아주위 조직으로 계속 이동하는 만성염증 반응으로 이어지면서 뼈재형성을 조절한다(Andrade et. al., 2012, 그림 4).

압축력을 받은 부위에 섬유모세포, 뼈모세포 그리고 PDL 세포들이 PGE2, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  그리고 IL-11을 유리한다. 이런 중간물질들 가운데 IL-1과 TNF- $\alpha$ 는 뼈모세포를 자극하여 CCL2, CCL3 그리고 CCL5와 같은 chemokine을 생산한다. 특히 CCL12와 더불어 RANKL, TNF- $\alpha$ 는 뼈파괴전구세포를 골을 흡수할 곳으로 불러들이는 역할을 한다. 여기서 뼈모세포와 뼈파괴전구세포간의 정보교환을 통해 뼈파괴전구세포가 성숙한 뼈파괴세포로 분화된다. 그 밖에 PGE2와 IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  같은 시토카인들은 뼈모세포와 기질세포를 자극하여 M-CSF(macrophage-colony stimulating factor)와 RANKL을 만든다. 이들은 뼈파괴전구세포에 있

는 각각의 수용체 c-Fms와 RANK와 결합한다. 손상을 받은 뼈세포 역시 RANKL과 M-CSF를 만들어내며, 그 밖에 시토카인(IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-11), 성장인자(섬유모세포 성장인자-2; fibroblast growth factor-2, epidermal growth factor) 들도 뼈파괴세포 분화, 생존 그리고 활성을 증가시킬 수 있다. 그러나 OPG가 많아지면 이물질이 RANKL과 결합하여, RANKL/RANK에 의한 정보 흐름을 차단한다. 이 결과 뼈파괴세포형성(osteoclastogenesis)을 줄일 수 있다(그림 5).

## 2. 교정력에 의한 뼈형성

OTM 과정에 인장력을 받는 부위에서는 먼저 PDL 세포가 늘어나면서 chemokine, cytokine 그리고 성장인자들이 유리된다. 이 물질들이 세포 복제에 관여한다. 더욱이 인장력에 의하여 줄기세포인 혈관주위세포(pericyte)는 혈관 벽에서 부터 이동하고, 중간엽줄기세포는 뼈모전구세포로 분화된다. 동시에 PDL 세포에서 나온 CCL3, CCL5, CCL10, CCL12 그리고 CCL13들은 뼈모전구세포를 불러 모으고, 이들의 증식, 분화를 촉진한다. 국소적으로는 뼈모세포와 뼈세포에서 성장인자 TGF- $\beta$ 와 IGF-1

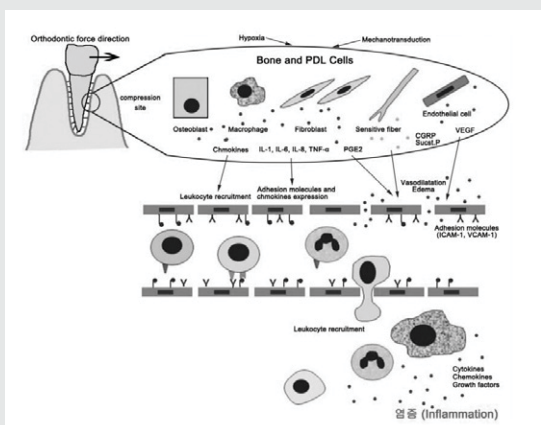


그림 4. 압축력(compression)으로 야기되는 치아주위조직의 변화(자세한 내용은 본문 참조).

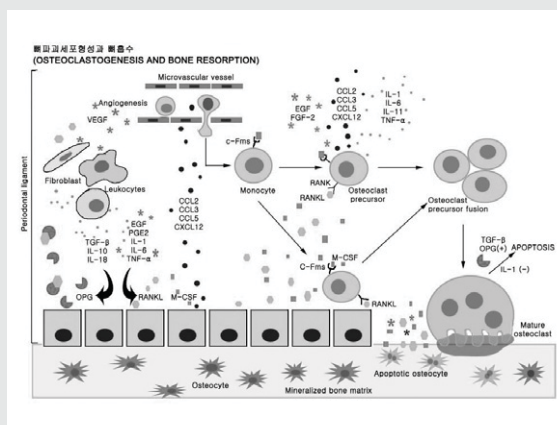


그림 5. 압축력(compression)이 작용하는 부위에서 일어나는 뼈파괴세포형성과 뼈흡수(자세한 내용은 본문 참조).



임상가를 위한 특집 2

이 발현되면서 신생골이 광화됨과 동시에 뼈모전구세포가 분화, 증식된다. 그밖에 BMP, EGF 그리고 IL-11은 뼈모전구세포 분화와 기능을 향진시키며, 뼈모세포와 PDL 섬유모세포에서는 VEGF가 나와 혈관형성(angiogenesis)을 촉진한다. TGF-β, IGF-1도 아교질 합성이외에 뼈모세포와 PDL 세포

의 분화와 증식에 관여한다(그림 6).

V. 결론

조직에 기계적인 힘을 가하면, 세포, PDL의 세포외기질(extracellular matrix; ECM), 그리고 이들

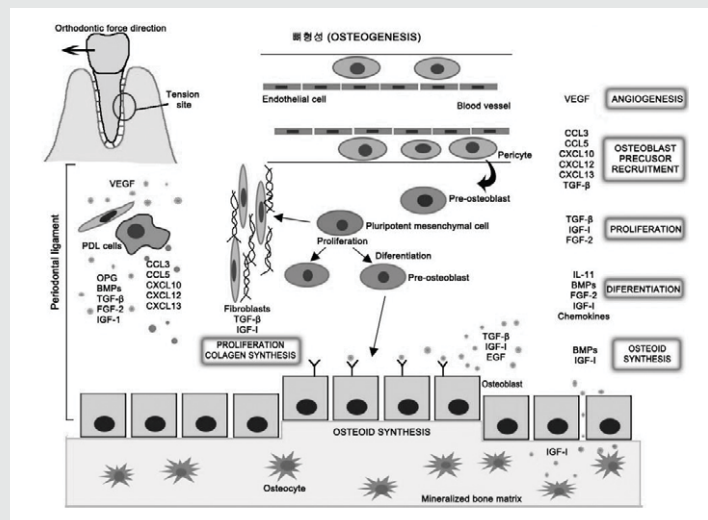


그림 6. 인장력(tension)이 작용하는 부위에서 일어나는 뼈모세포분화와 골형성(자세한 내용은 본문 참조).

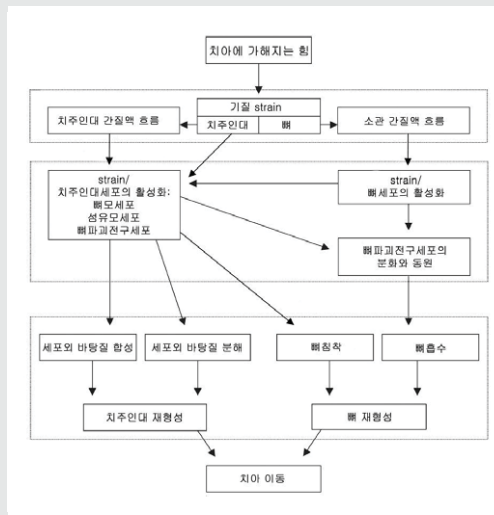


그림 7. 교정력에 의하여 치아가 이동되는 기전의 개요. 치아에 가해진 힘은 일차 기질의 변형, 즉 strain 변화를 야기한다. 이어 PDL과 뼈세포관액 흐름(뼈에서는 canalicular fluid, 일반조직에서는 interstitial fluid flow로 부른다. 그림에서는 소관 간질액으로 나타냄)이 만들어지면서 각각 뼈의 재형성과 PDL의 재형성을 이끌어내 치아가 이동한다.

뼈 등이 동시에 반응하여 조직이 재형성된다. 치아에 가해진 힘은 기질의 strain(일종의 변형)을 일으키고, strain이 PDL과 뼈세관액 흐름(canalicular fluid flow)을 만들어낸다. 이 뼈세관액 흐름이 뼈조직과 PDL에 재형성을 유도하여 치아가 이동된다. 이 과정에 다양한 세포로부터 형성된 cytokine, chemokine, growth factor, colony-stimulating factor, 그리고 vasoactive neurotransmitter 등이 유리되어 PDL 및 뼈를 재형성한다.

결론적으로 치아에 기계적 부하를 가하면 뼈와 PDL 재형성에 관여하는 다양한 종류의 성장인자들이 발현

된다. 이는 압축력과 인장력 부위 모두에서 일어난다. 따라서 앞으로 하나 혹은 다양한 조합의 성장인자를 투여함으로써 치아이동 속도를 안정적으로 조절할 수 있을 것으로 기대된다. 현재 치아이동 속도를 증가시킬 목적으로 피질골절제술(corticotomy), 저준위 레이저시술(low-level laser therapy), 전류(electrical current), 박동성 전기자장(pulsed electromagnetic field) 그리고 dentoalveolar 혹은 periodontal distraction 등이 시도되고 있지만, 피질골절제술만이 효과적인 방법으로 알려져 있다.

## 참 고 문 헌

1. Bassett CA. and Becker RO. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science* 1962; 28: 1063-1064,
2. Henneman et al., *Mechanobiology of tooth movement*. *Eur J Ortho* 2008; 30(3), 299-306
3. Ildeu Andrade Jr. Silvana RA Taddei and Paulo EA Souza. *Inflammation and Tooth Movement: The Role of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors*. *Seminars in Orthodontics* 2012; 18(4): 257-269
4. Krishnan V. and Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 469e1-469e32, .
5. Krishnan V. and Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2009; 88(7): 597-608
6. Long H. Pyakurei U. Wang Y. Liao L. Zhou Y. and Lai W. *Interventionas for accelerating orthodontic tooth movement. A systematic review*. *Angle Orthod*. 2013; 83: 164-171
7. Masella SC. Meister M. *Current concepts in the biology orthodontic tooth movement*. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 458-468
8. Meikle MC. *The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement. : 100 years after Carl Sandstedt*. *Eur J Orthod* 2006; 28: 221-240
9. Peter ten D. Carola Krause, David JJ, de Gorter, Clemens WGM. Loewik, and Rutger L. van Bezooijen. *Osteocyte-Derived Sclerostin Inhibits Bone Formation; Its Role in Bone Morphogenetic Protein and Wnt Signaling*. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 31-35, .
10. Yamaguchi M. Nakajima R. and Kasai K. *Mechanoreceptors, Nociceptors, and Orthodontic Tooth Movement*. *Seminars in Orthodontics* 2012; 18(4): 249-256
11. 전국치과대학(원) 교수협의회. *치의학을 위한 생리학 제2판* 대한나래출판사 2009. 423-439