

# Wnt/ $\beta$ -Catenin 신호조절에 의한 백악질 형성의 이해

유영재 · 양진영<sup>1†</sup>

전북대학교 치의학전문대학원 구강해부조직학교실, <sup>1</sup>대전과학기술대학교 치위생과

## Understanding of Cementum Formation by the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling

Young-Jae You and Jin-Young Yang<sup>1†</sup>

Department of Oral Anatomy and Histology, School of Dentistry, Chonbuk National University, Jeonju 54896,

<sup>1</sup>Department of Dental Hygiene, Daejeon Institute of Science and Technology, Daejeon 35408, Korea

Periodontal disease is one of the major dental diseases. Currently, various methods are used for healing and successful regeneration of periodontal tissue damaged by periodontal disease. The periodontal ligament and alveolar bone have received considerable interest for use in periodontal tissue regeneration and induction. However, as the functions of the factors required for tooth attachment and key regulatory factors for periodontal tissue regeneration in the cementum have recently been identified, interest in cementum formation and regeneration has increased. Dental cementum forms in the late phase of tooth development because of the reciprocal regulatory interaction between cervical loop epithelial cells and surrounding mesenchymal cells, which is regulated by various gene signaling networks. Many attempts have been made to understand the regulatory factors and cellular and molecular mechanisms associated with new cementum formation. In this paper, we reviewed the study outcomes to date on the regulatory factors that induce cementum formation and regeneration, focusing on understanding the roles and functions of Wnt signaling in the regulation of cementum formation. In addition, we aimed to obtain information on the useful reciprocal regulatory factors that mediate cementum formation and regeneration through a series of molecular mechanisms.

**Key Words:** Cementogenesis, Dental cementum, Epithelial mesenchymal transition, Wnt signaling pathway

### 서론

치주조직은 치아를 지지하고 감싸는 조직으로 치근 백악질과 치주인대, 치조골 및 치은을 포함하고 있으며 백악질은 치근표면에 인접한 치주인대의 삽입을 통해 치아를 치조골에 부착시키는 기능을 한다<sup>1)</sup>. 치주조직의 성공적 재생을 위한 다양한 방법들 중에서 최근 백악질의 치아부착 및 재생에 관한 주요 조절인자들의 기능함이 밝혀짐으로써 성공적인 백악질 형성과 재생에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>2,3)</sup>. 그러나 치아 발생과정 후기단계에 형성되는 치근 백악질의 발생기전에 대한 이해는 아직 많이 부족한 상태이다. 특히

백악질 형성 및 재생 연구에 있어 가장 큰 어려움은 백악질의 특이적 표지인자가 없기 때문에 백악모세포의 기원과 성질에 대한 이해가 부족하다는 것이다<sup>4)</sup>. 따라서 백악질 발생기전에 대한 이해와 재생에서의 응용이 보다 구체화 되려면 정교한 분자적 수준의 메커니즘 이해가 필수적이다.

다양한 신호인자들 중 Wnt는 치아 발생과정의 초기단계인 치아 형태 형성에서 필수적인 역할을 하고 치근이 형성하는 후기단계의 치주조직 형성과정에도 Wnt 신호는 중요한 기능을 한다는 것이 밝혀졌다<sup>5,6)</sup>. 본 논문에서는 백악질 발생과정을 전체적으로 설명함으로써 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호 조절에 의한 백악질 형성과 백악모세포에서 Wnt/ $\beta$ -catenin

Received: October 25, 2016, Revised: November 17, 2016, Accepted: November 26, 2016

ISSN 1598-4478 (Print) / ISSN 2233-7679 (Online)

†Correspondence to: Jin-Young Yang

Department of Dental Hygiene, Daejeon Institute of Science and Technology, 100 Hyecheon-ro, Seo-gu, Daejeon 35408, Korea  
Tel: +82-42-580-6446, Fax: +82-42-581-6301, E-mail: prime@dst.ac.kr

Copyright © 2016 by Journal of Dental Hygiene Science

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

신호조절에 따른 백악질 발생과정에 대하여 지금까지 보고된 연구 결과들을 통하여 이해하고자 하였다. 그리고 백악질 발생동안 상피-간엽간 상호적 신호조절에서의 기능 단백질들과 Wnt/ $\beta$ -catenin와 교차적 역할을 하는 다른 신호조절 경로에 대해서도 이해하고자 한다.

## 본 론

### 1. 백악질 종류 및 특징

백악질은 치근 상아질과 결합하여 치근표면을 덮고 있는 광화된 조직으로 치주조직을 구성하며 일생에 걸쳐 조직 두께가 증가하는 부가성장 패턴과 신경 및 혈관이 존재하지 않는 특성을 갖는다<sup>7)</sup>. 백악질은 법랑·백악질 경계부에서 치근 전체에 존재하며 주요한 백악질의 두가지 유형은 무세포성 백악질과 세포성 백악질이다. 무세포성 백악질은 치근의 치경부에 위치하며 치주인대로부터 교원섬유가 삽입해 치조골 주위의 부착을 증진시킨다. 세포성 백악질은 치아 맹출후 조정되며 치근단에 위치한다<sup>8)</sup>. 또한 백악질은 조직학적 특징으로 백악질내 세포 유무와 매립된 섬유 본질에 따라 분류되는데, 치아 법랑·백악질 경계부에 존재하는 무세포성 무섬유 백악질(acellular afibrillar cementum)과 치근의 치경부에서 치근 중간부까지 덮고 있는 무세포성 외인성 섬유 백악질(acellular extrinsic fiber cementum, AEFC), 그리고 치근단부위와 다근치의 치근 이개부에서는 세포성 내인성 섬유 백악질(cellular intrinsic fiber cementum, CIFIC)이 존재한다.

백악질 발생과정에서 백악세포를 포함하고 있는 세포성의 백악질(cellular cementum)은 다극성 모드로 형성되고 무세포성의 백악질(acellular cementum)은 하나의 극성모드로 형성된다. 두 백악질의 기반적 생성이 다르지만 전체적으로 내인성 섬유로 구성되어 있으며 다극성 모드의 세포성 백악질은 빠르게 진행되는 반면 단극성 모드의 무세포성 백악질은 느린 속도로 진행되어 발생한다<sup>9)</sup>. 백악질 형성과정에서 치아 부착의 측면에서 AEFC와 치주조직내 재생에 관여하는 세포군 측면에서 CIFIC는 단순히 백악질내 세포의 유무와 삽입된 교원섬유 본질의 조직학적 차이뿐만 아니라 특이적 환경에도 기능한다는 것이 백악질 과형성증(hypercementosis) 또는 저형성증(hypoplasia)과 같은 결과를 통해서 확인이 되었다<sup>10,11)</sup>. 이처럼 백악질의 조직학적 차이뿐만 아니라 백악질 형성에 관여하는 세포 및 형성 기전에 대한 차이점이 존재하는 것으로 보여진다.

### 2. 백악모세포의 기원 및 성질

백악질 형성을 조절하는 세포와 기전에 대한 이해가 많이 부족하며 특히 백악질을 형성하는 세포인 백악모세포의 기원에 대하여 아직까지 많은 논란이 있다. 일반적으로 치근 발생 동안 내법랑상피(inner enamel epithelium)와 외법랑상피(outer enamel epithelium)의 두 상피층으로 형성된 상피근초(Hertwig's epithelial root sheath, HERS)가 연속성을 잃고 그 사이로 치낭세포(dental follicle cell)의 이주로 상피-중간엽간 상호적 신호전달을 통해 백악질 형성에 관여하는 백악모세포로 분화하는 것으로 이해하였다<sup>12)</sup>. 하지만 최근에는 HERS가 백악질을 형성하는 세포로 직접 분화하여 백악질을 형성한다는 가능성이 제시되고 있으며<sup>13,14)</sup>, 중요한 점은 정상적인 치근 및 치주조직 형성동안 백악질은 상피-중간엽간 상호적 신호전달에 의해 형성되고 백악질 형성을 조절하는 세포들은 매우 복잡하고 정교한 시공간적 영향을 받으며 발생한다는 것이다.

### 3. 백악질 형성의 조절인자 발현 및 기능

발달 중인 치주조직은 무기인(inorganic phosphate, Pi)과 피로인산염(pyrophosphate, PPI) 정도에 민감하며 이러한 사실은 Pi/PPI 항상성 단백질의 조절기능이 상실된 백악질 표현형에 의해 확인되었다<sup>15)</sup>. 백악질 발생 동안 PPI 대사와 연관되어 저인산증 상태에서는 백악질 형성이상(aplasia) 및 저형성증을 야기하고 치주인대 부착 결핍으로 조기 치아 상실의 결과를 보여주었다<sup>16)</sup>. 그리고 백악질 형성동안 PPI 조절이 치근단 백악질 형성에는 영향을 받지 않거나 적게 받음을 보여주어 치근단 백악질 형성의 PPI 항상성에서는 다른 상호보완적이고 반대되는 조절인자의 개입 여부 또한 흥미로운 관심이 되고 있다.

세포외기질은 단순히 조직의 뼈대와 세포 조절공간의 기능뿐만 아니라 특정 세포의 부착과 유도, 분화, 분비 기능에 관여하는 중요한 과정의 역할을 제공한다. 즉, 백악질을 형성하는 세포들이 외부 신호에 대하여 어떻게 반응할 것인지를 결정하게 해주는 기능을 한다<sup>17)</sup>. 백악질은 골조직과 많은 특성을 공유하지만 실제로 아직 백악질에 대한 특정 표지자(specific marker)가 확인되지 않았지만 소수의 세포외기질 단백질들이 백악질을 이미징화하고 백악질의 발생학적 생리를 이해하는데 유용한 것으로 판명되었다<sup>18)</sup>. 백악질을 구성하는 유기질은 교원성 단백질(collagenous protein)과 비교원성 단백질(non-collagenous matrix protein)로 구분되며 교원성 단백질은 I형 교원질(type I collagen)이 주를 이루며 치주인대의 교원섬유로 백악질에 매립된 샤피섬유(Sharpey's fiber)에 의한 것으로 여겨진다<sup>19,20)</sup>. 비교원성 단

백질은 비록 적은 양이지만 백악질 발생과 재생에 있어 중요하게 관여하는데, RGD (Arg- Gly-Asp) 서열을 통해 세포 부착에 관여하는 small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLING) family의 구성 단백질로 OPN (osteopontin)과 BSP (bone sialoprotein), DMP (dentin matrix protein) 등이 포함된다. 백악질에 존재하고 있는 이 단백질들은 광화된 조직의 결정성장을 조절하는 데 중요한 역할을 한다<sup>21-23</sup>.

세포 표면의 proteoglycan은 세포-세포, 세포-기질 그리고 세포-성장인자와의 상호적 기능을 조절하는 구조 단백질이며, 무세포성 백악질의 교원섬유 형성과 광화를 조절하고 세포외기질에 성장인자의 저장과 활성을 조절하며 세포 부착 및 증식, 분화에 관여한다<sup>24</sup>. 이들은 백악질 형성 및 재생 동안 시공간적으로 조절되어 조직 항상성에 중요한 역할을 하는 인자로 여겨지고 있다.

백악질 재생연구에 있어서 상피 조절인자 또한 백악모세포로의 분화에 핵심요인으로 예상된다. HERS는 치아 상피로부터 유래되어 치근 발생 동안 백악질과 치주조직에 지속적으로 수반되어 치근 형성과 치주조직의 성장을 유도한다<sup>25,26</sup>. 임상의 일부 치근 형성부전증은 HERS 형성이 중단되어 발생되며, HERS는 상피-중간엽간 신호조절과 epithelial-mesenchymal transition (EMT)을 통해 치근 및 백악질 형성을 유도하여 직접 광화기질을 분비한다는 것이 많은 연구들에서 제시되었다<sup>27</sup>. 치주 재생의 중요한 요인으로 간주되고 있는 백악질 발생 및 HERS 형성의 신호조절 메커니즘을 이해하는 것 또한 치주질환과 백악질 재생연구에 기여할 것이다.

#### 4. Wnt 신호조절에 의한 백악질 형성

치아발생 과정은 다양한 신호분자들의 정교한 발현에 의해 조절된다. 발생과정뿐만 아니라 세포주기의 결정과 증식 및 분화도 조절하기 때문에 정교한 조절이 일어나지 않으면 다양한 질병이 유도된다. 최근 조직재생의 한 축이, 정교하게 조절되는 신호인자들 사이의 상호작용 기능을 이해하는 것이라고 할 만큼 특히 좁은 공간인 구강내의 치주조직 재생을 위한 정교한 신호인자조절은 매우 중요하다. 치주조직의 예측 가능한 재생을 위하여 치아구조의 발생 및 재생에 관련된 광화 조직 중 특히 백악질에서 보이는 비교원성 단백질은 치주조직의 상태나 백악질 종류 및 발생 단계에 따라 발현의 차이가 있기 때문에 백악질 발생과 재생에 있어 그 기능을 이해하는 데 어려움을 주고 있다. 최근 제시된 candidate 조절인자로 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호조절에 의한 백악질 형성과 백악모세포에서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호조절에 따른 백악질 발생과정에 대하여 지금까지 보고된 연구 결과들을

통하여 이해하고자 하였다.

##### 1) Wnt 신호

*Wingless (wg)*와 *int-1*을 합쳐서 Wnt라고 명명하게 되었으며, Wnt는 분비 단백질로서 세포의 운명을 결정하고 세포의 극성 및 증식과 분화를 조절하는 세포 신호전달경로이며 배아 발생과 항상성 유지에 필수적이다<sup>28</sup>. 마우스의 경우, 현재 밝혀진 Wnt 단백질의 종류가 19종이고 Wnt 신호전달에 관련된 수용체의 종류가 다양하고 발현되는 장소와 시간이 다르기 때문에 각각의 유전자가 제거되었을 경우, 서로 다른 발생의 이상이 나타나게 된다.

Wnt 신호에 대한 연구가 이전보다 많은 주목을 받는 이유는 Wnt 신호조절에 의해 유도되는 질병의 종류들이 많아지고 있기 때문이다. 골다골증과 알츠하이머, 당뇨 및 정신질환을 비롯하여 최근에는 노화 과정에서도 Wnt 신호의 적절한 조절이 필요하다고 보고되었다. 최근에는 Wnt 신호가 발생학적 측면뿐만 아니라 재생에 관여하는 분화세포로의 기능에 중요하다고 밝혀짐으로써 더 많은 관심을 받게 되었다. 그리고 Wnt 신호에 대한 민감도가 조직이나 기관별로 다르다는 사실은 Wnt 신호는 다양한 억제 조절자에 의해 조절되고 다른 신호조절경로와의 교차신호에 의해 조절되기 때문에 특정 질병의 치료를 위한 적용이 가능하다고 여겨지고 있다. Wnt 신호의 주요 매개인자인  $\beta$ -catenin 수준을 조절함이 밝혀짐으로써 Wnt/ $\beta$ -catenin에 의해 발현되는 유전자들의 역할을 이해하는 데 많이 시도되고 있다.

Wnt 신호는 세포의 운명을 결정하고 증식을 조절하는 canonical Wnt와 세포의 극성을 조절하는 non-canonical Wnt 신호로 분류할 수 있는데 canonical Wnt는 세포질에 존재하는  $\beta$ -catenin 정도에 의하여 목표 유전자의 전사를 유도하며 non-canonical Wnt는 칼슘 조절 또는 Rho/Rac 등의 small G-protein에 의해 조절된다<sup>29</sup>. 예로서 Wnt1, Wnt3a 등은 canonical Wnt이고 Wnt5a는 non-canonical Wnt로 여겨져 온 것인데, 최근에는 이런 구분보다 세포내의  $\beta$ -catenin 신호전달 여부에 따라 canonical Wnt와 non-canonical Wnt를 구별하고 있다<sup>30</sup>. Wnt/ $\beta$ -catenin에서 Wnt에 노출되지 않은 세포내  $\beta$ -catenin은 Axin/APC/GSK3 $\beta$ /CK1로 이루어진 복합체에 의해 인산화되며, 대신 Wnt 신호 존재하에서 GSK3 $\beta$ 는 비활성화될 수 있고 더는  $\beta$ -catenin이 인산화되지 않음으로써 세포질내  $\beta$ -catenin은 증가하게 된다. 이 조건에서  $\beta$ -catenin은 Wnt 표적 유전자의 전사 활성화에 기능하는 DNA 결합 단백질의 TCF/LEF와 상호작용하는 핵 안으로 들어가게 된다<sup>31,32</sup>. 따라서  $\beta$ -catenin은 세포내에서 세포의 서로 다른 사이트인 세포질과 세포막 그리고 핵에 위

치될 수 있으며  $\beta$ -catenin은 Wnt 생성과 결합에 독립적으로 일어날 수 있다. 특정 세포와 조직에서  $\beta$ -catenin의 세포내 위치와 인산화 여부는 다른 기능을 수행하는 데 밀접한 관련이 있다.  $\beta$ -catenin은 Wnt 신호와 cadherins에 의해 매개된 세포-세포 간 부착에 핵심 역할을 하며, cadherins은  $\beta$ -catenin/LEF1 신호의 기능 조절인자로 과발현시  $\beta$ -catenin의 전사활성을 억제하게 된다<sup>33,34</sup>. 연구결과에 따르면 Wnt에 의한  $\beta$ -catenin 안정화를 세포의 내재적인 수준에서 관찰했을 때 Axin/APC/GSK3 $\beta$ /CK1의 복합체 결합은 그대로 유지되고 세포내 위치가 바뀌므로써  $\beta$ -catenin 안정화가 유도된다고 밝혔다.

Wnt와 직접 결합하진 않지만 Wnt 신호의 억제를 유도하는 DKK1은 Wnt/ $\beta$ -catenin의 목표 유전자를 억제할 수 있다.

Axin 또한  $\beta$ -catenin을 조절함으로써 Wnt/ $\beta$ -catenin을 억제하게 된다<sup>35</sup>. 최근에는 Axin의 세포막 이동이  $\beta$ -catenin을 증가시켜 세포질에 축적된  $\beta$ -catenin이 핵내로 들어가 목표 유전자의 신호를 전달하게 되는 것이 정확하다고 제시되었다<sup>36</sup>.

## 2) Wnt 신호에 따른 백악질 발생 및 유도

Wnt/ $\beta$ -catenin 신호는 치아 발생의 다양한 시기에 걸쳐 발생되며 각 시기에서 서로 다른 역할을 수행한다<sup>37</sup>. 치주조직에는 상아모세포와 백악모세포 그리고 치주인대세포, 골모세포와 같이 Wnt 신호에 반응하는 주요 세포들이 존재하며 Wnt 신호는 이 세포들의 증식과 분화를 조절할 수 있다<sup>38,39</sup>. Wnt 신호는 in vitro에서 백악모세포의 분화를 억제하고 증식을 조장한다고 보여주었다<sup>40</sup>. 반면 백악세포와 백악모세포에서 canonical Wnt의 Wnt3a와  $\beta$ -catenin 발현은 증가되는 결과를 보인 반면 Axin2는 감소되었다<sup>41</sup>. Wnt 신호가 높은 마우스에서 백악질 두께가 증가한 연구결과와<sup>42</sup> excessive Wnt/ $\beta$ -catenin 마우스의 백악질 두께가 증가함을 보여준 연구결과는 Wnt 신호의 활성이 백악질 형성을 유도한다는 것을 시사한다<sup>43</sup>. 그리고 Wnt 억제자로 DKK1과 SOST의 발현 정도에 따른 치주조직에서의 역할이 확인되었고, 무세포성 및 세포성 백악질의 두께가 두꺼워지는 결과를 보여주었다<sup>44,45</sup>. Wnt 신호에 따른 백악모세포의 분화에 기능함을 시사하므로 Wnt 신호조절에 따른 목표 유전자의 발현과 세포 분열의 기능은 백악질 형성과 치주조직 재생연구에 기여할 것으로 여겨진다.

최근 Osx의 발현 패턴을 통하여 백악질 형성과 밀접한 관계를 확인하고 Osx가 DKK1을 활성화시켜 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호를 낮게 유지함으로써 백악모세포의 분화를 가속화시키는 연구결과는 Osx가 백악모세포 분화를 조절한다는 분

자 메커니즘에 대한 새로운 정보를 주었다<sup>46</sup>. 높은 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호는 세포 분화는 감소시키는 반면 세포 증식은 조장시킴으로써 미성숙한 백악질이 침착되었다. 이 결과를 바탕으로 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호는 백악모세포에서 낮게 유지되는 것이 틀림없다고 제안한다. 이러한 가설은 백악질 형성 초기에 Wnt 신호가 세포 정지에서 증식으로 조절하여 반대되는 것처럼 보이지만 백악질 형성 후기에서 Wnt 신호는 낮게 유지되어 세포 증식에서 세포 분화로의 전환을 조절하여 결국 백악모세포에서 Wnt 신호의 두 가지 기능을 갖는 특성에 의해 Wnt가 활성화되면 백악질 두께가 증가하지만 침착된 기질은 미성숙한 이유를 설명해 줄 것으로 보인다.

치근 발생 동안 상피-중간엽간 상호적 신호조절에 의해 HERS가 백악모세포로 분화 유도되었다는 가정하에 치낭세포는 HERS와 상호적 신호반응하여 백악질 형성과 치아 발생을 조절하게 된다<sup>47</sup>. 최근 보고된 연구에서 Wnt3a는 Wnt/ $\beta$ -catenin을 통해 치낭세포의 백악모세포로의 분화를 자극하는 HERS 세포의 잠재적 역할을 언급하며 이 세포는 Runx2와 Osterix를 유도한다고 제시한 바 있다<sup>48</sup>. Wnt3a는 osterix-dependent 경로에 의해 치낭세포가 백악모세포 및 골모세포로의 분화를 유도한다는 연구결과는 앞에 기술한 내용을 지지하는데 이것은 Wnt3a는 치낭세포에 의해 BMP2가 유도되어 광화 결정형성을 억제하는 골모세포와 유사하게 치아 발생과정의 Wnt 기능 또한 세포 분화단계에 의존적인 백악모세포에서 Wnt가 다른 반응을 수행할 것으로 제안한다<sup>49</sup>. 또한 Wnt3a는 BMP2와 다른 치낭세포의 백악모세포로의 분화를 유도할 수 있다는 것이며, 반대로 중간엽에서  $\beta$ -catenin 신호를 높은 마우스 백악질의 두께가 증가한 것은<sup>50</sup> 기질 침착단계에서 백악질 형성을 조절하는 Wnt 신호 메커니즘으로 백악모세포의 분화를 조절하는 Wnt 신호와는 다르며 치주조직 항상성은 내생적인 Wnt 신호에 의존적이라고 제시한 의견과 비슷하다<sup>51</sup>.

치아 발생후기 과정에서 Wnt10a는 HERS 주위의 분화중인 상아모세포와 상아질을 따라 분비된 상아모세포에 발현되며, Wnt10a를 제거한 마우스는 치근 형성이상과 taurodontism과 같은 치아형성을 보여주었다<sup>52</sup>. Wnt-3, -4, -6, -7b, -10a, 그리고 10b와 같은 Wnt ligand 유전자들은 주로 치아 상피조직에서 발현되며 이렇게 상피로부터 유래한 Wnt ligand는 syndecan-1 발현을 조절한다<sup>53</sup>. Syndecan은 세포 외기질 요소와 성장인자 활성을 조절하는 세포표면 단백질 (cell surface heparan sulfate proteoglycans)로 syndecan-1은 상피-중간엽간 상호적 신호조절에 의한 초기 치아 발생 조절과 치아 발생 동안 중간엽에서 syndecan-1의 발현은 인접한 치아 상피로부터 Wnt 신호에 의해 조절될 것이라는 연

구가 보고되었다<sup>54,55</sup>). 또한 치낭세포와 HERS에 발현하는 syndecan-1 사이의 밀접한 관계는 HERS와 상호 작용하는 치근 형성에서의 연관성을 제시하였다.

Wnt5a는 사람과 마우스의 중간엽세포인 치유두에서 강하게 발현되며 치아 발생 동안 상피-간엽간 상호작용하여 세포 증식과 세포 사멸의 균형을 조절하는 역할을 하며 Wnt5a 돌연변이 마우스에서 교두 형성이상과 맹출 지연의 결과는 Wnt5a가 치관과 치근 발생 모두에 기능한다는 것을 시사한다<sup>56</sup>). 그리고 Wnt5a를 Knock down한 세포에서 Wnt3a는 ALP를 증가시킴으로써 Wnt5a는 초기 치낭세포의 분화를 조절하는 Wnt/ $\beta$ -catenin을 억제 조절한다는 것을 보여주었으며, 반대로 Wnt5a는 BMP2 유도에 의한 치낭세포 분화 조절자로 기능함으로써 Wnt5a는 세포 상태에 따라 달라질 수 있음을 보여주었다. 이러한 결과는 치낭세포의 분화시기에 Wnt/ $\beta$ -catenin와 non-canonical Wnt 사이의 feedback 메커니즘이 존재하는 것을 시사한다<sup>57</sup>). 이처럼 치주조직에서 non-canonical Wnt 신호인 Wnt5a는 치아 맹출 및 교정에서의 잠재적 기능과 함께 치낭모세포 발생을 조절하고 치주조직의 항상성 및 재생에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다<sup>58</sup>).

치아 상피에서 Wnt/ $\beta$ -catenin과 BMP가 서로 길항작용함으로써 치근 혈통의 분화와 EMT를 조절함을 보여준 연구에서<sup>59</sup>) 세포 분화시기에 BMP의 신호중지가  $\beta$ -catenin dependent 매너로 치관 상피가 치근 혈통으로 분화하도록 조장하여 백악질 같은 광화된 조직을 형성한다는 것이다. Epirofin(SP6)는 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호 조절아래 외배엽에서 발현되며 내법랑상피보다 분비하는 법랑아세포에서 강하게 발현되어 Wnt/ $\beta$ -catenin과 BMP 사이의 신호 조절 및 BMP 신호의 길항자인 follistatin의 발현을 조절함으로써 법랑질 형성을 조장시킨다<sup>60</sup>).

치아 발생과정의 다른 시기동안 Wnt/ $\beta$ -catenin 기능과 관련하여 Epfn/SP6, BMP, FGF와 같은 다른 하위 신호들의 발현 변화를 보여준 연구 결과는 치아 발생과정에서 Wnt 신호와 관련된 다른 신호조절인자 사이의 관계를 확인할 수 있었다<sup>61</sup>).

Wnt/ $\beta$ -catenin 신호의 활성화는 광화 조절에 실패한 백악질 과형성증을 일으키고 조직내 국소적으로 작용하는 세포의 효소들의 항상성 유지가 상실되면 광화 조절에 실패한 과도한 백악질 침착의 결과가 확인되었다. 이처럼 백악질 형성의 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호를 조절하는 세포의 인산화 단백질의 기능에 대한 연구는 확실하게 밝혀지지 않았지만, 정상적인 치주조직형성과 백악질 재생을 조장하는 데 기능할 것으로 여겨진다.

본 논문에서 고찰한 다양한 연구 결과들의 백악질 형성과

정에서 Wnt 신호조절의 기능은 필수적이라고 생각된다. 또한 초기 백악질 형성과정에서 상피세포와 간엽세포의 상호적 조절에 의한 백악모세포로의 분화에서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호조절기능과 백악질 침착의 형성 후기단계에서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호조절에 대한 기능이 다르게 존재하는 것으로 보여진다. 이처럼 백악질 형성과 재생에 있어 Wnt/ $\beta$ -catenin은 백악모세포의 분화를 포함하여 기질 침착에 영향을 주는 분자적 조절 메커니즘으로 이해된다.

## 결론

백악질의 재생 연구에 있어서 가장 큰 어려움은 백악질의 특이적 표지인자가 없다는 것인데 백악모세포로의 분화나 증식, 광화와 같은 기능에 대한 연구가 제약을 받게 되어 Wnt 신호전달경로에 의한 백악질 형성에 대하여 논란이 많은 이유 중 하나로 여겨진다. Wnt 신호와 상호 조절하는 새로운 단백질의 발견뿐만 아니라 다른 신호전달경로와의 교차적 역할을 통한 백악질 형성에 관계된 조절인자를 규명하는 단계의 관심과 이해가 필요할 것이다. 또한 치주조직, 특히 백악질 재생의 연구들에 있어 생체의 재생에서 생체내 국소적 미세환경을 재현하는 것이 매우 어렵기 때문에 백악질 형성 조절인자들의 정확한 세포 및 분자적 수준의 이해와 생체가 내재적으로 갖고 있는 재생능력을 파악하여 많은 연구가 이뤄져야 할 것이다.

## References

1. Bosshardt DD, Schroeder HE: Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodent molars. *Anat Rec* 245: 267-292, 1996.
2. Grzesik WJ, Narayanan AS: Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 13: 474-484, 2002.
3. Bae SS, Ku Y: The prevalence of enamel projection on molar teeth extracted from dental patients. *J Dent Hyg Sci* 7: 207-211, 2007.
4. Arzate H, Zeichner-David M, Mercado-Celis G: Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol* 2000 67: 211-233, 2015.
5. Rooker SM, Liu B, Helms JA: Role of Wnt signaling in the biology of the periodontium. *Dev Dyn* 239: 140-147, 2010.
6. Duan P, Bonewald LF: The role of the Wnt/ $\beta$ -catenin

- signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *Int J Biochem Cell Biol* 77: 23-29, 2016.
7. Popowics T, Foster BL, Swanson EC, Fong H, Somerman MJ: Defining the roots of cementum formation. *Cells Tissues Organs* 181: 248-257, 2005.
  8. Chatterjee S: Cementogenesis and its significance. *Ann Dent Res* 2: 51-56, 2012.
  9. Bosshardt D, Schroeder HE: Evidence for rapid multipolar and slow unipolar production of human cellular and acellular cementum matrix with intrinsic fibers. *J Clin Periodontol* 17: 663-668, 1990.
  10. Gao J, Symons AL, Haase H, Bartold PM: Should cementoblasts express alkaline phosphatase activity? Preliminary study of rat cementoblasts in vitro. *J Periodontol* 70: 951-959, 1999.
  11. Foster BL, Nagatomo KJ, Bamashmous SO, et al.: The progressive ankylosis protein regulates cementum apposition and extracellular matrix composition. *Cells Tissues Organs* 194: 382-405, 2011.
  12. Ten Cate AR: The development of the periodontium--a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol* 2000 13: 9-19, 1997.
  13. Terling C, Heymann R, Rozell B, Obrink B, Wroblewski J: Dynamic expression of E-cadherin in ameloblasts and cementoblasts in mice. *Eur J Oral Sci* 106 Suppl 1:137-142, 1998.
  14. Jung HS, Lee DS, Lee JH, et al.: Directing the differentiation of human dental follicle cells into cementoblasts and/or osteoblasts by a combination of HERS and pulp cells. *J Mol Histol* 42: 227-235, 2011.
  15. Bruckner RJ, Rickles NH, Porter DR: Hypophosphatasia with premature shedding of teeth and aplasia of cementum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15: 1351-1369, 1962.
  16. Beertsen W, VandenBos T, Everts V: Root development in mice lacking functional tissue non-specific alkaline phosphatase gene: inhibition of acellular cementum formation. *J Dent Res* 78: 1221-1229, 1999.
  17. Grzesik WJ, Cheng H, Oh JS, et al.: Cementum-forming cells are phenotypically distinct from bone-forming cells. *J Bone Miner Res* 15: 52-59, 2000.
  18. Fisher LW, Fedarko NS: Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1: 33-40, 2003.
  19. Narayanan AS, Ikezawa K, Wu D, Pitaru S: Cementum specific components which influence periodontal connective tissue cells. *Connect Tissue Res* 33: 19-21, 1995.
  20. Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ: Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000 24: 73-98, 2000.
  21. McKee MD, Zalzal S, Nanci A: Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anat Rec* 245: 293-312, 1996.
  22. Saygin NE, Tokiyasu Y, Giannobile WV, Somerman MJ: Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. *J Periodontol* 71: 1591-1600, 2000.
  23. Bae HS, Cho YS: The effect of over-expression and inactivation of nuclear factor I-C on the dentin matrix gene expression of MDPC-23 odontoblasts. *J Dent Hyg Sci* 9: 427-433, 2009.
  24. Worapamorn W, Li H, Pujic Z, Xiao Y, Young WG, Bartold PM: Expression and distribution of cell-surface proteoglycans in the normal Lewis rat molar periodontium. *J Periodontal Res* 35: 214-224, 2000.
  25. Chen J, Sasaguri K, Sodek J, Aufdemorte TB, Jiang H, Thomas HF: Enamel epithelium expresses bone sialoprotein (BSP). *Eur J Oral Sci* 106 Suppl 1: 331-336, 1998.
  26. Choi JM, Moon DH, Lee JH: Expression of dynamin II in ameloblast during mouse tooth development. *J Dent Hyg Sci* 12: 486-492, 2012.
  27. Thesleff I, Tummers M: Tooth organogenesis and regeneration. Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, 2008.
  28. Cadigan KM, Liu YI: Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 119: 395-402, 2006.
  29. Huelsken J, Behrens J: The Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 115: 3977-3978, 2002.
  30. Veeman MT, Axelrod JD, Moon RT: A second canon. Functions and mechanisms of beta-catenin-independent Wnt signaling. *Dev Cell* 5: 367-377, 2003.
  31. Behrens J, von Kries JP, Kühl M, et al.: Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 382: 638-642, 1996.
  32. Hämmerlein A, Weiske J, Huber O: A second protein kinase CK1-mediated step negatively regulates Wnt signalling by disrupting the lymphocyte enhancer factor-1/beta-catenin complex. *Cell Mol Life Sci* 62: 606-618, 2005.

33. Clevers H, Nusse R: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell* 149: 1192-1205, 2012.
34. Willert K, Brink M, Wodarz A, Varmus H, Nusse R: Casein kinase 2 associates with and phosphorylates dishevelled. *EMBO J* 16: 3089-3096, 1997.
35. Niida A, Hiroko T, Kasai M, et al.: DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. *Oncogene* 23: 8520-8526, 2004.
36. Cong F, Varmus H: Nuclear-cytoplasmic shuttling of Axin regulates subcellular localization of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 2882-2887, 2004.
37. Wang B, Li H, Liu Y, et al.: Expression patterns of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling molecules during human tooth development. *J Mol Histol* 45: 487-496, 2014.
38. Han P, Wu C, Chang J, Xiao Y: The cementogenic differentiation of periodontal ligament cells via the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway by Li<sup>+</sup> ions released from bioactive scaffolds. *Biomaterials* 33: 6370-6379, 2012.
39. Zhang R, Yang G, Wu X, Xie J, Yang X, Li T: Disruption of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in odontoblasts and cementoblasts arrests tooth root development in postnatal mouse teeth. *Int J Biol Sci* 9: 228-236, 2013.
40. Nemoto E, Koshikawa Y, Kanaya S, et al.: Wnt signaling inhibits cementoblast differentiation and promotes proliferation. *Bone* 44: 805-812, 2009.
41. Han P, Ivanovski S, Crawford R, Xiao Y: Activation of the canonical Wnt signaling pathway induces cementum regeneration. *J Bone Miner Res* 30: 1160-1174, 2015.
42. Lim WH, Liu B, Cheng D, Williams BO, Mah SJ, Helms JA: Wnt signaling regulates homeostasis of the periodontal ligament. *J Periodontol Res* 49: 751-759, 2014.
43. Bae CH, Lee JY, Kim TH, et al.: Excessive Wnt/ $\beta$ -catenin signaling disturbs tooth-root formation. *J Periodontol Res* 48: 405-410, 2013.
44. Jäger A, Götz W, Lossdörfer S, Rath-Deschner B: Localization of SOST/sclerostin in cementocytes in vivo and in mineralizing periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontol Res* 45: 246-254, 2010.
45. Kuchler U, Schwarze UY, Dobsak T, et al.: Dental and periodontal phenotype in sclerostin knockout mice. *Int J Oral Sci* 6: 70-76, 2014.
46. Cao Z, Liu R, Zhang H, et al.: Osterix controls cementoblast differentiation through downregulation of Wnt-signaling via enhancing DKK1 expression. *Int J Biol Sci* 11: 335-344, 2015.
47. Foster BL, Popowics TE, Fong HK, Somerman MJ: Advances in defining regulators of cementum development and periodontal regeneration. *Curr Top Dev Biol* 78: 47-126, 2007.
48. Nemoto E, Sakisaka Y, Tsuchiya M, et al.: Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway. *J Periodontol Res* 51: 164-174, 2016.
49. Silvério KG, Davidson KC, James RG, et al.: Wnt/ $\beta$ -catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells. *J Periodontol Res* 47: 309-319, 2012.
50. Kim TH, Lee JY, Baek JA, et al.: Constitutive stabilization of  $\beta$ -catenin in the dental mesenchyme leads to excessive dentin and cementum formation. *Biochem Biophys Res Commun* 412: 549-555, 2011.
51. Yin X, Li J, Salmon B, et al.: Wnt signaling and its contribution to craniofacial tissue homeostasis. *J Dent Res* 94: 1487-1494, 2015.
52. Yang J, Wang SK, Choi M, et al.: Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in Wnt10a null mice and human kindreds. *Mol Genet Genomic Med* 3: 40-58, 2015.
53. Sarkar L, Sharpe PT: Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev* 85: 197-200, 1999.
54. Shibata S, Dias RA, Hashimoto-Uoshima M, Abe T, Yanagishita M: Immunohistochemical localization of syndecan-1 in the dental follicle of postnatal mouse teeth. *J Periodontol* 78: 1322-1328, 2007.
55. Dias RA, Shibata S, Hashimoto-Uoshima M, Podyma-Inoue KA, Ishikawa I, Yanagishita M: Syndecan-1 expression during the formation of junctional epithelium. *J Periodontol* 76: 696-704, 2005.
56. Lin M, Li L, Liu C, et al.: Wnt5a regulates growth, patterning, and odontoblast differentiation of developing mouse tooth. *Dev Dyn* 240: 432-440, 2011.
57. Sakisaka Y, Tsuchiya M, Nakamura T, Tamura M, Shimauchi H, Nemoto E: Wnt5a attenuates Wnt3a-induced alkaline phosphatase expression in dental follicle cells. *Exp Cell Res* 336: 85-93, 2015.
58. Xiang L, Chen M, He L, et al.: Wnt5a regulates dental follicle stem/progenitor cells of the periodontium. *Stem Cell Res Ther* 5: 135, 2014.

59. Yang Z, Hai B, Qin L, et al.: Cessation of epithelial Bmp signaling switches the differentiation of crown epithelia to the root lineage in a  $\beta$ -catenin-dependent manner. *Mol Cell Biol* 33: 4732-4744, 2013.
60. Ruspita I, Miyoshi K, Muto T, Abe K, Horiguchi T, Noma T: Sp6 downregulation of follistatin gene expression in ameloblasts. *J Med Invest* 55: 87-98, 2008.
61. Aurrekoetxea M, Irastorza I, García-Gallastegui P, et al.: Wnt/ $\beta$ -Catenin regulates the activity of epiprofin/Sp6, SHH, FGF, and BMP to coordinate the stages of odontogenesis. *Front Cell Dev Biol* 4: 25, 2016.