

# 토끼 두개골 결손부의 골재생에 대한 poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)의 영향

박재영, 황우진, 정성념, 김운상, 피성희, 유형근, 신형식\*

원광대학교 치과대학 치주과학교실

## Effect of poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) on bone regeneration in rabbit calvaria

Jae-Young Park, Woo-Jin Hwang, Seong-Nyum Jeong, Yun-Sang Kim, Sung-Hee Pi,

Hyung-Keun You, Hyung-Shik Shin\*

Department of Periodontology, School of Dentistry, Wonkwang University

### ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study is to histologically and histomorphometrically evaluate the effect of PLGA on bone regeneration compared with bone graft material.

**Methods:** The experimental study was conducted in 10 rabbits with 2 different healing periods of 2 and 4 weeks. Following surgical exposure of the calvarium, 4 circular bone defects with a diameter of 4.6mm were formed. Rabbits were divided into control group, test groups I, and II. 10 defects assigned to the test group I were grafted with Nu-oss and other 10 defects assigned to the test group II were grafted with PLGA. The rest of the defects were in the negative control group. At 2nd and 4th week after surgery, 10 rabbits were sacrificed through intracardiac perfusion and then specimens were obtained. Histological analysis was performed following staining with trichome and transversal sectioning of the calvarial bone.

**Results:** A group which used PLGA showed tissue reactions characterized by severe inflammation, rather than distinctive new bone formation.

**Conclusions:** The present experimental investigations have failed to prove any beneficial effects of PLGA. PLGA used in this study exhibited foreign body reactions and a less favorable pattern of new bone formation in comparison to control group. Conclusion: PLGA did not function as scaffold. Further investigations of many types of micro PLGA that could improve its potential in GBR procedures are needed. (*J Korean Acad Periodontol* 2009;39:167-176)

**KEY WORDS:** polyglycolic acid; lactic acid; bone substitutes; bone regeneration.

## 서론

치주질환이나 외상으로 인하여 발치를 하게 되는 경우 치조골의 흡수가 일어나게 되어 보철치료와 임플란트 치료에 문제를 야기하게 된다. 특히 성공적인 임플란트를 위해서는 일정한 길이와 직경의 매식체가 식립되어야 하는데 치조골이

부족한 경우에는 임플란트 식립이 제한될 수 있다. 이와 같은 부위에는 치조골의 높이와 폭을 증가시키기 위한 골이식술이 필요하며, 이를 위해 여러 재생적 치료법이 발달되었다.

골이식재를 사용하는 경우에는 전통적으로 자가골, 동종골 그리고 이종골을 이용하는 골이식술이 많이 이용되었다. 자가골을 이용할 경우 아주 높은 성공률을 보였지만 골채취 부위에 대한 추가적인 수술이 필요하고 이에 따른 술 후 불편감과 채취 양에 제한이 있다.

동종골은 골 형성가능성이 높은 것으로 보고되고 있으나<sup>1)</sup>, 조작이 쉽지 않고, 질환 보유자로부터 채취한 골의 감염 여부가 논란이 되고 있다. 이종골은 인간 이외의 동물로부터 얻은 골조직을 처리하여 이식재로 사용하는 것으로 우골이

\* Correspondence: Dr. Shin Hyung-Shik

Department of Periodontology, School of Dentistry, Wonkwang University #344-2, Sinyong-Dong, Iksan City, Jeollabukdo, South Korea, 435-035

E-mail: periohs@wonkwang.ac.kr, Tel: 82-63-859-2967,

Fax: 82-63-857-6364

\* 본 연구는 2007년 원광대학교 교보지원에 의한 연구임.

Received: Apr. 21, 2009; Accepted: Jun. 2, 2009

널리 사용되고 있다. 이중골이 지니고 있는 항원성과 감염의 가능성을 제거하기 위한 탈단백과정을 거친 우골은 치과 영역의 골이식술에 널리 사용되고 있다.

흡수성 차단막은 비흡수성 차단막과는 달리 2차 수술이 필요 없어 사용이 편리하며, 성견을 이용하여 흡수성 poly-lactic/polyglycolic copolymer(PLGA) 차단막과 비흡수성 Millopore 차단막을 비교한 결과 흡수성 차단막에서 신부착과 골 재생 효과가 우월하게 나타났다고 하여 흡수성 차단막의 편리성과 술 후 높은 예견성을 보여주었다<sup>2)</sup>. PLGA는 4~6주경 흡수가 시작되며 8개월에 완전히 흡수가 일어나며, 조직 내에서는 비활성적이고, 비항원성이며, 염증반응은 최소화이다. 또한 비흡수성 차단막과 비교하여 임상지수에서 유사한 효과를 보이고 있음을 보고하였다<sup>3,4)</sup>.

이러한 흡수성 차단막도 몇 가지 제한점이 있는데, 2차 수술의 불편감이나 세균의 집락 등을 감소시킬 수는 있으나 흡수속도가 부적절하고 염증 반응을 유발하고, 조직 노출시 제거가 용이하지 않으며, 막을 통해 세균이 막 하방의 재생 조직을 감염시키는 것을 방지할 수 없다<sup>5)</sup>.

이와 같이 재료에 따라 골이식재와 차단막의 임상적 사용은 아직까지 여러 부분에서 한계를 보여주고 있다. PLGA는 외과영역에서 생체친화성 때문에 흡수성 봉합사, plate, screw로 사용되었다. PLGA는 물리적 및 화학적 수정을 통해 좀 더 개선된 형태와 물성으로 골결손부에 적용될 수 있다. PLGA에 다공성을 부여 하는 경우에는 조직재생을 위한 비계로 사용할 수 있다. 분해시간을 조절하거나, 성장인자, cytokine과 호르몬 같은 생활성분자의 분비를 촉진할 있는 기능을 첨가한다면 보다 양호한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 또한 생체 내에서의 기능을 다하는 경우 PLGA는 가수분해에 의해 분해되고 잔존대사물 없이 호흡과 배출을 통해

CO<sub>2</sub>와 물로 마지막으로 배출되기 때문에 제거가 필요없다.

기존의 연구들은 생체친화적인 물성을 가진 PLGA를 차단막으로서만 사용했고 골이식재로서 사용된 연구는 없었다. 이에 PLGA의 골전도능을 가진 골이식재로서의 사용가능 여부에 대해 연구하고자 토끼 두개골에 결손부를 형성하여 이중골인 NU-Oss<sup>®</sup>(bovine bone, USA)와 PLGA를 비교하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

본 실험에는 흡수성 차폐막인 PLGA copolymers(50/50, Purac Co., USA), 그리고 탈단백우골 (NU-Oss<sup>®</sup>, Purac Co, USA)을 이식재로써 사용하였다.

### 2. 실험 동물

본 실험에 사용된 실험동물은 생후 1년 이상된 10마리의 수컷 토끼(New Zealand white)로 평균 무게는 약 2kg이었다.

### 3. 실험 방법

모든 수술은 근육 내 전신 마취 하에서 이루어졌다. 술전 투약은 Xylazine HCl(Rompun<sup>®</sup>, 한국 바이엘) 0.2 ml/kg과 Ketamine HCl(Ketalar<sup>®</sup>, 유한양행, 한국) 0.3 ml/kg을 뒷다리에 근육 내 주사를 하였고 추가 마취는 Ketamine 0.2 ml/kg을 최대 5회까지 실시하였다. 두개골의 부위의 털을 면도날을 이용하여 깎은 다음 Povidone-

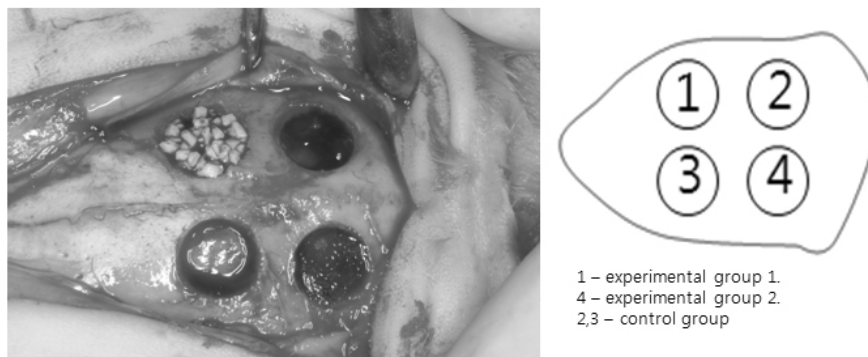


Figure 1. NU-Oss<sup>®</sup> and PLGA graft in Calvarial bony defect.

iodine 용액으로 소독하여 수술 준비를 하였다. Lidocaine (1:100,000)으로 국소 마취를 시행하고 정중선을 따라 절개를 하고 피부 및 골막을 박리하여 두개골을 노출시켰다. 트레핀 버(외경 4.6 mm)를 이용하여 인위적인 골결손을 형성하였는데, 정중선을 중심으로 상하 좌우에 모두 4개의 골결손부를 약 1 mm 정도의 깊이로 형성하였다. 대조군에는 아무 처치 없이 비워두었으며, 실험 1군은 Nu-Oss<sup>®</sup>를 사용하였으며, 실험 2군에는 PLGA를 사용하였다(Fig. 1). 실험동물은 2주군과 4주군으로 나누어 각각 5마리씩 사용하였다. PLGA를 결손부에 들어갈 수 있을 정도의 크기(반경 2 mm)로 자른 후 결손부에 삽입하였다. 수술부위 봉합은 Vicryl 5.0 (Johnson & Johnson/Ethicon, Summerville NJ)을 이용하여 단속 봉합으로 이루어졌다. 술 후 투약은 2일 동안 근육 내로 투여하였으며 항생제는 Gentamycine 5 mg/kg을 하루에 1회 근육 내로 투약하였다.

#### 4. 조직 표본 제작

수술 후 2, 4주의 치유 기간이 지난 후 Kcl 3 g/20 ml 2 cc를 급속 정맥주입하여 희생시킨 후, 사각형의 피부절개를 하고 oscillating autopsy saw를 이용하여 해당 두개골을 절제하였다. 조직 시편제작을 위하여 1% calcium과 4% formaldehyde 용액에 절제편을 즉시 고정하였다. 염색은 trichrome 염색법을 사용하였다.

#### 5. 조직계측학적 관찰

골결손부의 골성 회복 정도를 파악하기 위해 Masson trichrome 염색을 시행한 표본을 연구용 현미경(BX-51T, Olympus, Japan)으로 관찰하고, 광학 현미경에 부착된 디지털 영상 촬영 장치를 이용하여 관찰부위를 40배 배율의 영상을 채득한 다음, photoshop 프로그램을 이용하여 전체 사진으로 재구성하였다. 이를 iSolution DT(iMTechnology, Korea)를 이용하여, 골결손부 영역의 면적을 측정하고, 새롭게 골형성이 이루어진 면적을 측정한 다음, 골결손부에 대한 신생골 형성 정도를 백분율로 표현하였다(New bone area/골결손부 total area×100= %).

#### 6. 통계

실험에서 얻어진 자료들의 평균값 및 표준편차를 구하였

으며, 일원배치분산분석(ANOVA)으로 유의성 검사를 하였고, t-test(Tukey)로 사후 검정하였다.

## 결과

### 1. 임상적 결과

가토 8마리를 2주군(5마리), 4주군(5마리)로 나누어 실험을 진행하였으며, 술 후 1주 발사 이후에는 모든 창상부의 외형상 염증반응 없이 양호한 치유 과정을 보여주었다. 희생 시 형성된 두개골 골결손부의 제거 시 하부의 뇌조직과 상부의 피부조직과는 쉽게 분리되었다.

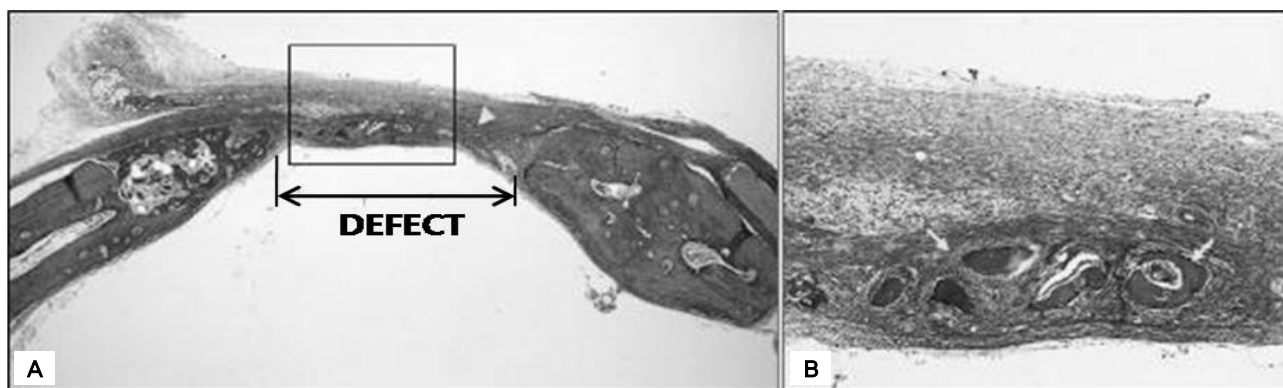
### 2. 조직학적 결과

#### 1) 2주 실험결과

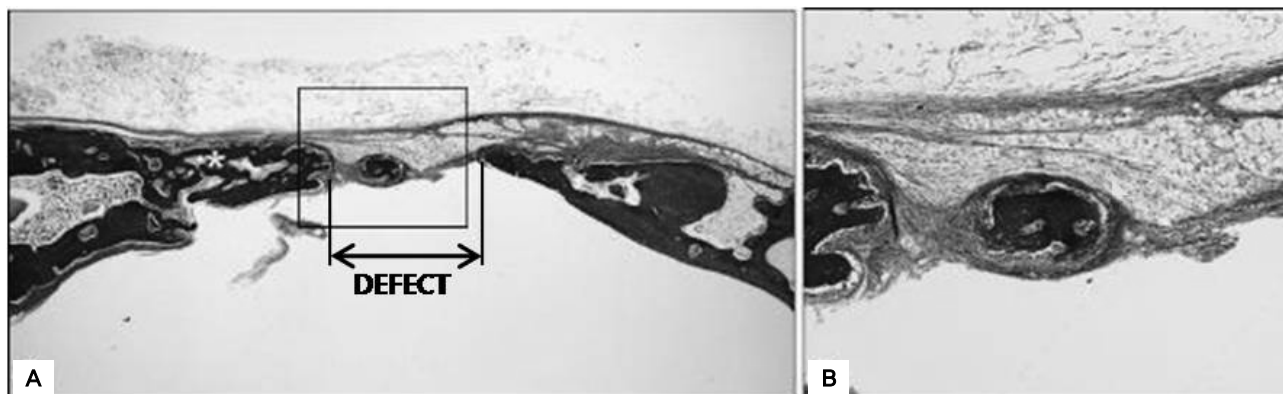
대조군에서 골결손부는 경계부로부터 신생골의 성장이 부분적으로 이루어졌으나, 상당부의 골결손부는 모세 혈관을 다수 함유한 치밀한 섬유성 결체조직으로 회복되었으며, 미약한 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2). 실험 1군인 NU-Oss<sup>®</sup> 이식군에서 골결손부에 이식된 이식골편들은 뚜렷한 염증 및 이물반응 없이 섬유성 결체조직에 의해 둘러싸여 있다. 골결손부 경계 영역에 위치한 골이식편의 일부는 새롭게 형성되어 중심을 향해 성장된 골조직과 양호한 유합을 이루고 있으나 이식체 주위에서의 신생골 형성은 미미하여 전반적인 골성 회복은 미약하였다(Fig. 4). 실험 2군인 PLGA이식군에서 골 결손부에 삽입된 PLGA 막은 염증 소견이 뚜렷하지 않은 치밀한 섬유성 결체조직으로 피개되었다. PLGA 막내부로 다수의 다핵거대세포들이 침윤되어 막성분들을 분해 탐식하였으며, 흡수된 영역으로 부분적인 섬유성 결체조직이 유입되었다. 골결손부 경계로부터 성장된 신생골조직이 막내부로 일부 유입되었으나 골성회복 정도는 미약하였다(Fig. 6).

#### 2) 4주 실험결과

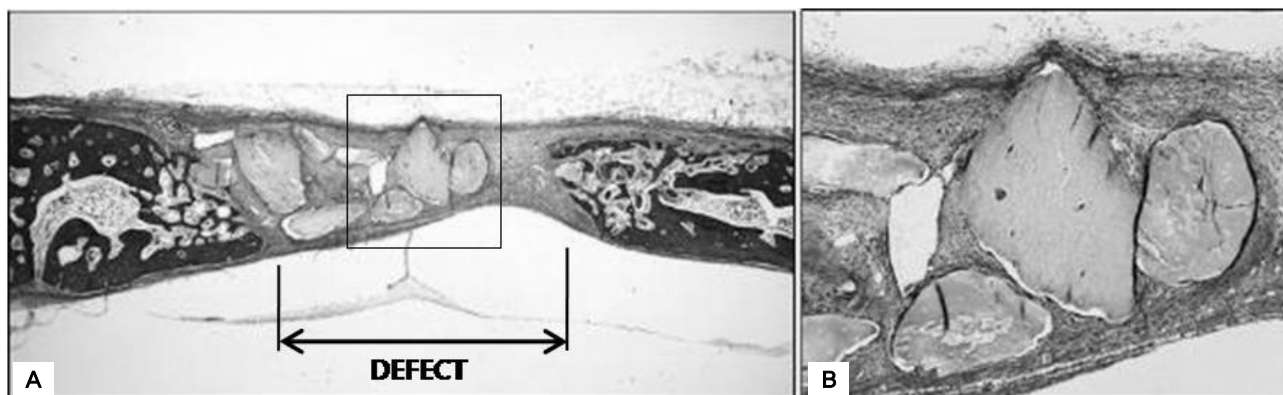
대조군에서는 골결손부의 경계부로부터 신생골의 성장이 2주 소견보다 진전되었으며, 보다 성숙된 골조직으로 구성되었다. 중심부에서 부분적으로 신생골의 형성이 이루어졌으나 판상의 골조직에 의한 완전한 피개는 이루어지지 않았으며, 많은 영역이 염증소견이 없는 치밀한 섬유성 결체



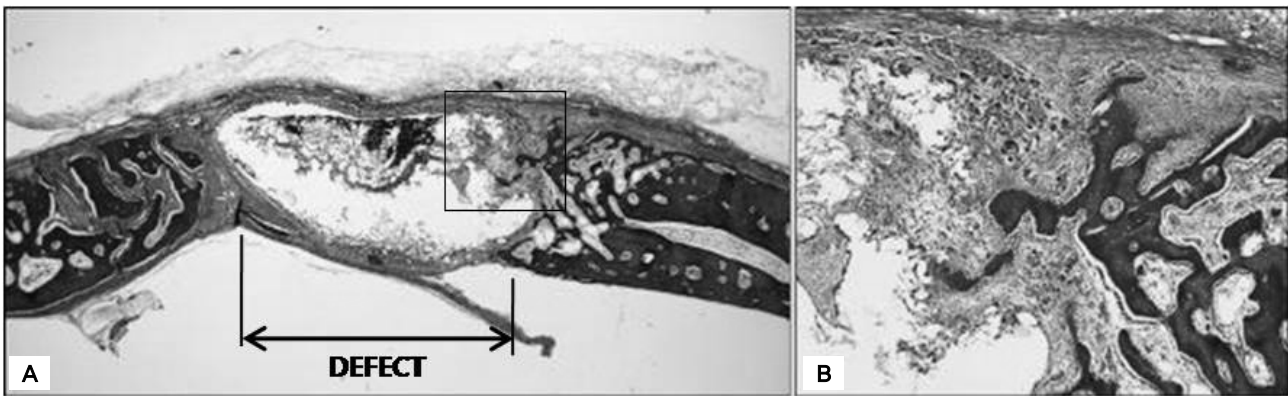
**Figure 2**, control group, 2 weeks post-surgery : The bone defect was partially recovered by newly formed bone tissue, but the central part was changed into fibrous connective tissue. There are unfused ossicles in the fibrous connective tissue. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).



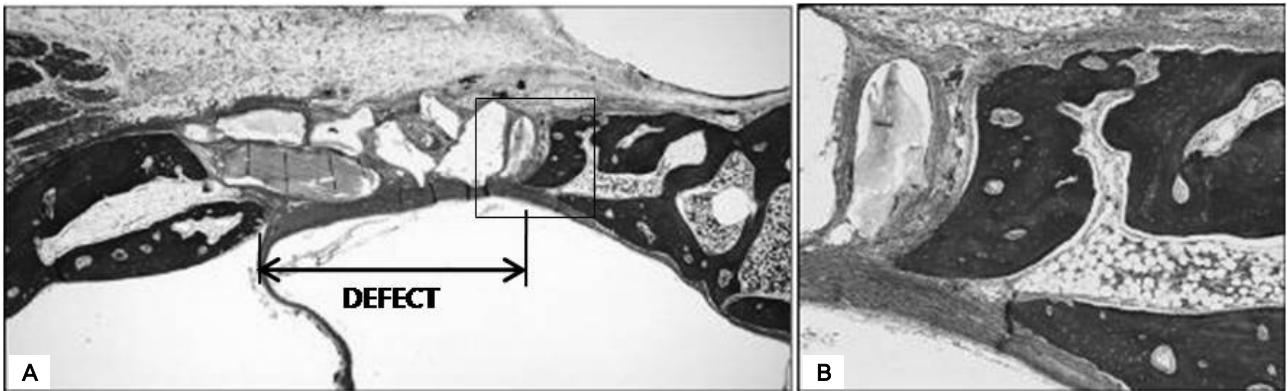
**Figure 3**, control group, 4 weeks post-surgery: The new bone tissue regeneration made rapid progress, but still the central part of it was composed of fibrous connective tissue. The bone tissue that is recovering into bone looked like it matured more than it had 2 weeks ago. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).



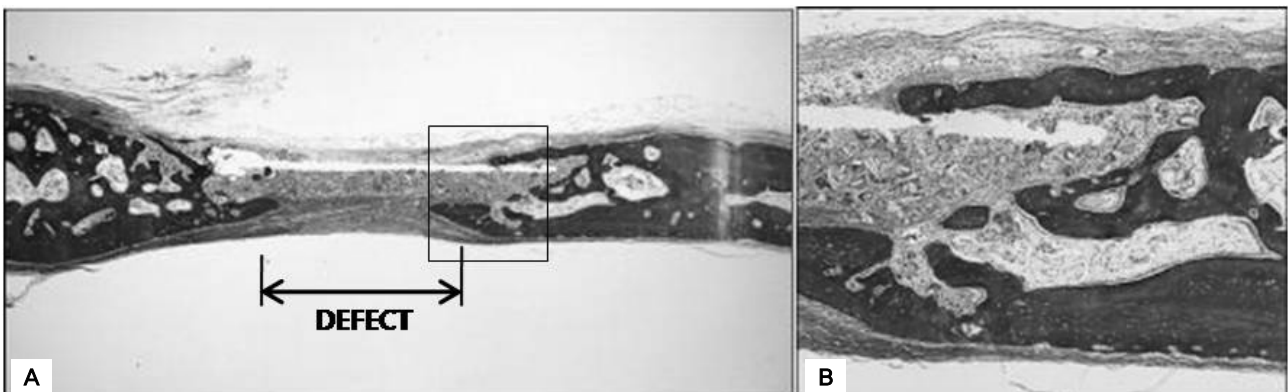
**Figure 4**, experimental group, 1, 2 weeks post-surgery; Some part of bone graft at the boundary of the bone defect was newly formed and agglutinated well. But still, majority of implant is covered by a fibrous tissue, not by a bony tissue. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).



**Figure 5.** experimental group, 1, 4 weeks post-surgery; The bone tissue showing bony change was far matured but bone growth through bone graft was slight. It is observed that a small number of multinuclear cells exist around the graft bone in the fibrous tissue. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).



**Figure 6.** experimental group, 2, 2 weeks post-surgery; The PAL membrane which has been inserted into the bony defect was covered by a fibrous connective tissue, and a great number of multinuclear cells infiltrated densely in it. Fibrous connective tissue and new bone tissue inflowed partially. There was no specific bony change. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).



**Figure 7.** experimental group, 2, 4 weeks post-surgery ; A number of multinuclear cells and chronic inflammatory cells were infiltrated in the PLA membrane. The membrane was widely absorbed away, and the surrounding fibrous tissue did not show specific inflammatory state. A growth of new bony tissue is observed around the PLA graft, but still there is no bony change. (Trichrome staining, A: x20, B: x100).

조직으로 구성되었다(Fig. 3). 실험 1군인 NU-Oss<sup>®</sup> 이식군에서 골결손부 경계 주변에서 새롭게 형성된 골조직은 2주에 비해 보다 성숙된 양상이었으나 중심을 향한 골전도성 골성장은 미미하였고, 다수의 이식골편들은 여전히 섬유성 결체조직에 의해 둘러싸여 골성회복은 미약하였다(Fig. 5). 실험 2군인 PLGA이식군에서 골 결손부에 삽입된 PLGA 막은 다핵거대세포와 만성 염증세포들에 의해 현저히 흡수 소실되었다. 막내부는 다핵거대세포들이 조밀하게 침윤되었다. 골결손부 경계로부터 보다 성숙된 골주의 성장이 관찰될 뿐, 많은 부분은 치밀한 교원성 결체조직으로 채어져 있어 2주에 비해 뚜렷한 골성 회복은 이루어지지 않았다(Fig. 7).

### 3. 조직계측학적 소견

#### 1) 2주 실험결과

대조군에서는 섬유성 결체조직이 골결손부의 79.30%를 채우고 있으며, 신생 골조직은 20.70%를 나타내었다(Table 1). 실험 1군인 NU-Oss<sup>®</sup> 이식군에서는 섬유성결체조직이 골결손부의 47.2%를 채우고 있으며, 잔존 이식골편이 35.1% 그리고 신생 골조직이 17.70%를 나타내었다(Table 1). 실험 2군인 PLGA 이식군에서는 유성결체조직이 골결손부의 53.3%를 채우고 있으며, PLA막성분이 28.1% 그리고 신생 골조직이 18.6%를 나타내었다(Table 1).

#### 2) 4주 실험결과

대조군에서는 섬유성 결체조직이 골결손부의 76.75%를 채우고 있으며, 신생 골조직은 23.25%를 나타내었다(Table 1). 실험 1군인 NU-Oss<sup>®</sup> 이식군에서는 섬유성 결체조직이 골결손부의 54.2%를 채우고 있으며, 이식골편이 18.8% 그리고 신생 골조직이 27.0%를 나타내었다(Table 1). 실험 2군인 PLGA 이식군에서는 섬유성 결체조직이 골결손부의 59.2%를 채우고 있으며, PLA막성분이 23.1% 그리고 신생 골조직이 17.7%를 나타내었다(Table 1).

## 고찰

골이식재는 질병이나 외상으로 인한 골결손부를 치료하기 위해 널리 사용되어져 오고 있다. 골이식재는 기원에 따라 자기골, 동종골, 이종골, 그리고 합성골로 구분된다. 자기골은 직접 골형성을 할 수 있는 골세포가 포함하고 있고, 거부반응이 없는 최고의 골이식재이지만, 제한적인 채취량, 부가적인 수술이 필요하다는 단점을 가지고 있어 임상에서는 자기골을 대체하기 위한 골이식재에 대한 요구가 증가하고 있다. 동종골은 자기골의 대체재로 널리 사용되고 있으나, 일관된 골재생의 결과를 보여주지 못하고 골재생에 있어 실패를 초래하거나, 질병을 전파할 가능성이 있다. 그러므로 골결손부의 효과적인 수복을 위한 새로운 골이식재를 개발하는 것이 조직공학에서 중요한 목표이다.

비흡수성 차단막의 단점을 보완하기 위해 collagen, polylactic acid, lactide와 glycolide의 공중합체 등을 재료로 한 흡수성 차단막이 개발되었으며 그 치유효과에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 흡수성 차단막 중 polylactic acid와 polyglycolic acid의 합성공중합체로 이루어진 차단막이 수년 전에 개발되어 사용되고 있으며 이 공중합체는 오래 전부터 흡수성 봉합사와 surgical mesh로 사용되어 오면서 그 안전성이 입증되었다<sup>6)</sup>. 이것은 조직 내에서 가수분해되어 안전하게 흡수되며, 그 과정에서 어떤 항원반응이나 발열반응도 일으키지 않으며 단지 경미한 조직반응만을 유발한다고 보고되었다. 흡수성 차단막 중 polylactic acid와 polyglycolic acid의 합성공중합체로 이루어진 차단막이 수년 전에 개발되어 사용되고 있으며 이 공중합체는 오래 전부터 흡수성 봉합사와 surgical mesh로 사용되어 오면서 그 안전성이 입증되었다<sup>7)</sup>. 이것은 조직 내에서 가수분해되어 안전하게 흡수되며, 그 과정에서 어떤 항원반응이나 발열반응도 일으키지 않으며 단지 경미한 조직반응만을 유발한다고 보고되었다<sup>20)</sup>. Polylactic acid(PLA),

**Table 1.** Percent Newly Formed Bone Occupying the Defects as Shown by Histomorphometric Analysis(%) (Mean±S.D.; n=5)

	2 weeks	4 weeks
Control	20.70±2.61	23.25±4.58
Experimental 1	17.70±3.16	27.00±5.54
Experimental 2	18.60±1.46	17.70±4.35 *

\* Statistically significant difference compared to control group (p<0.05).

polyglycolic acid (PGA)와 같은 poly-hydroxyacids와 그 copolymer는 다양한 사용처 중 골재생에 가장 많이 쓰이는 고분자이다. PLGA는 물리화학적 변형을 통하여 결손부의 형태에 적합될 수 있거나, 분해 시간이 조절될 수 있거나, 성장 효소 cytokine 호르몬과 같은 생활성 분자의 방출에 적합하도록 조절될 수 있다<sup>8)</sup>. 이와 같은 성질은 인체에서 다양하게 요구되는 조직재생의 필요에 효과적으로 대응할 수 있게 한다.

본 연구에서는 PLGA 삽입 시 결손부에 이식된 PLGA 막 내부로 다수의 다핵 거대세포와 만성 염증세포들의 침윤되며 막의 상당부가 흡수 소실되었으며, 주위를 싸고 있는 섬유성 결체조직은 특기할 염증소견을 보이지 않고 있다. PLGA 이식체 주위로 신생골주의 성장이 부분적으로 관찰되나 골성 회복은 미약하다.

이런 결과가 나온 이유를 고찰해 보면 지난 10년 동안, PLGA와 같은 생분해성의 aliphatic polyester는 골조직 형성과정에서 분해산물이 자연의 대사경로로 제거될 수 있기 때문인 것으로 사료된다. 하지만 PLGA의 분해산물이 국소적으로 pH를 감소시켜 결과적으로 염증성 반응을 유도하고 이식부위의 골세포 건강을 손상시킨다는 것이다<sup>9)</sup>.

또한, 대부분의 합성 polymer biomaterial은 그 비극성 원소의 구성에 의하여 낮은 표면 젖음성을 가진다. 이러한 소수성 표면은 골형성세포에 불리하기 때문에 친수성 표면보다 증식률이 낮고 자멸사율이 높아진다<sup>10)</sup>. 게다가 이 polymer biomaterial은 골형성에 생물학적으로 비활성인 표면을 가지고 있어서 최소한의 조직반응을 유발한다. 골형성에 필수적인 요소는 골이식체의 표면의 생물학적으로 활성화된 골과 유사한 apatite layer의 형성을 통한 살아있는 숙주의 골과 함께 골을 형성하는 능력이다. 생물학적으로 비활성인 골 대체물은 종종 섬유조직으로 피막화되는데, 이는 골형성에 방해가 된다<sup>11)</sup>.

이로 인하여 실험결과에서 골성회복이 미약한 것으로 판단된다. 그래서 이런 문제점으로 인해 nanofiber 기술을 이용하여 개선된 골아세포반응을 유도하거나 calcium phosphate ceramics을 첨가하여 골전도성을 증진하고 표면젖음성을 더 좋게 하였다<sup>12)</sup>.

알카라인 포스파타아제의 발현에 의해 평가되는 것처럼 세포의 분화는 순수한 PLA에 비하여 nanocomposite 상에서 유의성 있게 개선되었다. 게다가 세포에 의한 광화된 부산물은 순수한 PLGA에 비하여 nanocomposite상에서 유의

성있게 높은 것으로 관찰되었다<sup>13,14)</sup>. 새롭게 개발된 생활성의 나노파이버와 흡수성의 고분자로 구성된 nanocomposite이 훌륭한 생활성과 골아세포 반응으로 매우 유망한 골재생 matrix로 생각된다.

생의학 재료분야에서 최근 두개골 결손의 재생에 높은 가능성을 가진 다양한 골 대체물질 개발이 많이 되었다. 이들 중 calcium phosphate와 silica-based bioactive glass 등의 생활성 세라믹이 떠오르고 있으며 임상 사용 단계에 접어들었다. 비록 이러한 생활성 세라믹이 여전히 물성은 떨어져서 개선되어야 하지만, 생체 기능성과 세포 친화성, 생활성, 골전도성 등은 우수하여 골결손부 충전재와 재생재료로서 각광받고 있다<sup>15)</sup>.

생체적으로 유사한 매체 하에서 골과 유사한 광물을 합성함으로써 확인된 바와 같이 나노파이버가 존재하므로 PLA의 생활성은 상당히 개선되었다.

Poly(glycolic acid), poly(L-lactic acid), poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)(PLGA)와 같은 생물 분해성 고분자에 calcium phosphate ceramics를 첨가하는 것은 골전도성을 증진시킬 뿐만 아니라 표면 젖음성을 더 좋게 한다<sup>16)</sup>.

생활성 글래스 나노파이버와 PLA로 구성된 우수한 nanocomposite은 골재생 matrix로서 개발되었다<sup>17)</sup>. 나노파이버는 평균 320 nm 직경의 electrospun이며 제조과정에서 PLA 용액과 섞인다. 나노파이버-PLA는 글래스 나노파이버가 균일하게 PLA 기질에 분산되어 있는 전형적인 nanocomposite 구조를 보인다. nanocomposite은 생체와 유사한 매체 하에서 그 표면에 골과 유사한 apatite mineral의 침전을 유도하며 우수한 생활성을 증명하였다. 골아세포는 nanocomposite 상에서 우수한 세포 부착과 증식양상을 보였다<sup>18)</sup>.

순수한 PLA에 비하여 nanofiber-PLGA nanocomposite은 유의성있게 개선된 골아세포 반응을 나타내었다<sup>19)</sup>. nanocomposite은 세포 부착이 증가하였으며 부착된 세포는 nanocomposite상에서 더 빠르게 증식하였다. 게다가 콜라겐 합성도 특히 초기 배양기(3~5일)에 빨랐고 이것은 nanocomposite상에서 관찰된 높은 증식 능력과 직접적으로 관련 있는 것이다<sup>20)</sup>.

생활성 글래스 나노파이버와 PLA로 구성된 우수한 nanocomposite은 골재생 matrix로서 개발되었다<sup>17)</sup>. 나노파이버는 평균 320nm 직경의 electrospun이며 제조과정에서 PLA용액과 섞인다<sup>21)</sup>. 나노파이버-PLA는 글래스 나노파이

버가 균일하게 PLA기질에 분산되어 있는 전형적인 nano-composite 구조를 보인다<sup>22)</sup>. Nanocomposite은 생체와 유사한 매체 하에서 그 표면에 골과 유사한 apatite mineral의 침전을 유도하며 우수한 생활성을 증명하였다. 골아세포는 nanocomposite 상에서 우수한 세포 부착과 증식 양상을 보였다<sup>18)</sup>. 게다가 생활성 Nanofiber는 세포의 분화와 광물화 양상을 추가적으로 유의성 있게 개선시켰다<sup>23)</sup>. 새롭게 개발된 nanofiber-filled nanocomposite은 골재생 영역에서 매우 유용할 것으로 기대된다.

향후 이러한 PLGA의 골아세포반응을 개선시키거나 표면 젖음성을 개선하는 많은 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

PLGA(poly lactide-co-glycolide)가 골재생에 미치는 영향을 평가하기 위해 가토의 두개골에 골결손부를 형성하고 PLGA와 NU-Oss<sup>®</sup>를 이식하여 2주와 4주에 각각 희생하여 조직학적 소견을 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험 2, 4주째 PLGA를 이식한 실험군은 대조군과 NU-Oss<sup>®</sup>를 이식한 실험군에 비해 신생골 형성이 적었다.

2. 실험 2, 4주째 PLGA를 이식한 실험군은 대조군에 비해 섬유성 결체조직 형성이 적고 NU-Oss<sup>®</sup>를 이식한 실험군에 비해 많았다.

3. 실험 2, 4주째 PLGA를 이식한 실험군은 대조군, NU-Oss<sup>®</sup>를 이식한 실험군에 비해 다핵거대세포와 만성 염증세포들에 의해 현저히 흡수 소실되었다.

이상과 같은 실험결과로 PLGA를 가토의 두개골에 이식한 경우 PLGA의 분해산물이 국소적으로 PH를 감소시켜 결과적으로 염증성 반응을 유도하고 이식부위의 골재생을 방해한다는 것을 보여주었다. 향후 PLGA의 이런 단점을 개선시킬 수 있는 골전도성과 표면젖음성을 증진시키는 골재생 관련 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Urist MR, Dowell TA, Hay PH, Strates BS. Inductive substrates for bone formation. Clin Orthop Relat Res. 1968;59:59-96.
2. Von Arx T, Broggini N, Jensen SS et al. Membrane Durability and Tissue Response of Different Bioresorbable Barrier Membranes: A Histologic Study in the Rabbit Calvarium. INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS 2005;20:843-853.
3. Hurzeler MB, Quinones CR, Hutmacher D, Schupbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. Clin Oral Implants Res 8 1997;8:323-331.
4. Gher ME, Quintero G, Assad D, Monaco E, Richardson AC. Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. J Periodontol 1994;65:881-891.
5. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoro-ethylene membranes for guided bone regeneration around implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1995;10:67-73.
6. Price RL, Waidb MC, Haberstroha KM, Webstera TJ. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. Biomaterials 2003;24:1877-1787.
7. Sakabe H, Ito H, Miyamoto T, Noishiki Y, Ha WS. In vivo blood compatibility of regenerated silk fibroin. Sen-i Gakkaishi 1989;45:487-490.
8. Athreya SA, Martin DC. Impedance spectroscopy of protein polymer modified silicon micromachined probes. Sensors Actuators 1999;72:203-216.
9. Khil MS, Cha DI, Kim IS, Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. J Biomed Mater Res 2003;67B: 675-679.
10. Bhattarai SR, Bhattarai N, Yi HK et al. Novel biodegradable electrospun membrane: scaffold for tissue engineering. Biomaterials 2004;25:2595-2602.
11. Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F. The intracellular degradation of poly(epsilon-caprolactone). J Biomed Mater Res 1985;19:437-444.
12. Hutmacher DW, Garcia AJ. Scaffold-based bone engineering by using genetically modified cells. Gene 2005;347:1-10.
13. Yohko G, Masuhiro T, Norihiko M. J Biomed Mater. Effect of the chemical modification of the arginyl residue in Bombyx mori silk fibroin on the attachment and growth of fibroblasts cells. J Biomed Mater Res 1998;39:351-357.
14. Yohko G, Masuhiro T, Norihiko M, Yohji I. Synthesis of poly(ethylene glycol)-silk fibroin conjugates and surface in-



- teraction between L-929 cells and the conjugates. *Biomaterials* 1997;18:267-271.
15. Minoura N, Aiba S, Gotoh Y, Tsukada M, Imai Y. Attachment and growth of cultured fibroblast cells on silk protein matrices. *J Biomed Mater Res* 1995;29:1215-1221.
16. Cai K, Yao K, Cui Y et al. Influence of different surface modification treatments on poly(d,l-lactic acid) with silk fibroin and their effects on the culture of osteoblast in vitro. *Biomaterials*. 2002;23:1603-1611.
17. Cai K, Yao K, Lin S et al. Poly(d,l-lactic acid) surfaces modified by silk fibroin: effects on the culture of osteoblast in vitro. *Biomaterials* 2002;23:1153-160.
18. Chen CS, Mrksich M, Huang S, Whitesides GM, Ingber DE. Science. Geometric control of cell life and death. *Science* 1997;276:1425-428.
19. van Kooten TG, Whitesides JF, von Recum AF. *J Biomed Mater Res*. Influence of silicone (PDMS) surface texture on human skin fibroblast proliferation as determined by cell cycle analysis. *J Biomed Mater Res* 1998;43:1-14.
20. Min BM, Jeong L, Nam YS et al. Formation of silk fibroin matrices with different texture and its cellular response to normal human keratinocytes. *Int J Biol Macromol* 2004;34:223-230.
21. Kim KH, Jeong L, Park HN et al. Biological efficacy of silk fibroin nanofiber membranes for guided bone regeneration. *J Biotechnology* 2005;120:327-339.
22. Becker W, Becker BE, Berg L et al. New attachment after treatment with root isolation procedures; report for treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988;8:8-23.
23. Hutmacher DW, Kirsch A, Ackermann KL, Hürzeler MB. A tissue engineered cell-occlusive device for hard tissue regeneration-A preliminary report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:49-59.

