

실험적 당뇨 백서에서 교정력에 의한 치조골의 Cyclic AMP의 변화에 관한 연구

연세대학교 치과대학 교정학교실

백 일 수·손 병 화

I. 서 론

치아를 이동시키기 위하여 교정력을 가하게 되면 치아 주위조직에 세포반응이 야기되는데 교정치료의 궁극적 목표는 생리적인 치아의 이동에 있으므로 교정 시술시 기계적인 힘을 가하기만 하는 것 보다는 치아 이동에 있어서의 생리학적 및 생화학적인 지식이 뒷받침될 때, 보다 효과적인 교정 치료가 행해질 수 있다²⁵⁾.

골조직은 외부 환경의 변화에 쉽게 적응할 수 있는 능력을 가진 조직으로서 기계적 화학적 또는 전기적 자극에 대하여 용이하게 반응한다. 치아 이동을 목적으로 행하여지는 교정력은 치조골에 가해지는 대표적인 기계적 자극으로써 골조직의 흡수 또는 생성반응을 일으키게 되어 치아 이동에 따른 골 재형성이 일어나게 된다⁴⁹⁾.

20세기 초반 Oppenheim³⁹⁾의 연구 보고를 필두로 Schwartz⁴⁷⁾, Noyes³⁸⁾, Gottlieb²²⁾, Reitan⁴³⁾, Storey⁴⁰⁾ 등이 치아 이동시 주로 조직의 형태학적인 변화에 초점을 둔 연구를 하였다.

그 후, 1960년대에 들어서 조직세포 대사의 기능적인 면에 관하여 연구되기 시작하였는데 Gottlieb²²⁾, Oppenheim³⁹⁾, Reitan⁴³⁾, Schwartz⁴⁷⁾ 등의 보고에 의하면 교정력이 치조골 세포의 기질과 기능에 변화를 일으킨다고 한 바 있고 Baumrind³⁾, Buck⁹⁾, Rygh⁴⁵⁾, Takimoto 등⁵¹⁾은 교정 치료기간 동안에 치아 주위조직에서 화학적 변화 및 효소의 변화를 관찰 보고하였으며 King 등²⁹⁾은 흰 쥐의 치아 이동에

서 골흡수의 화학적 중개에 관하여 보고하였고 prostaglandin과 cyclic AMP에 관하여는 Murad 등³⁶⁾, Goldhaber²¹⁾, Mathe 등³⁵⁾, Rao 등⁴²⁾, Dziak 등¹³⁾의 보고가 있었으며 Marcus 등³⁴⁾은 부갑상선 호르몬, prostaglandin과 cyclic AMP에 관하여, Drazek¹²⁾, Gianelly 등¹⁹⁾은 부갑상선 호르몬과 교정 치료시의 치아 이동에 관하여 보고한 바 있었다.

특히 1960년 Sutherland와 Rall⁵⁰⁾은 세포 대사의 생화학적 조절의 이해에 도움을 주는 획기적인 연구 보고를 하였는데 그들은 보고에서, 표적 세포를 자극하는 세포외 자극 요소를 일차중개자라 하고 이에 반응하는 물질을 이차 중개자라 하고 이것을 adenosine 3' 5'-monophosphate(cyclic AMP)라 하였다. 이 cyclic AMP가 호르몬에 의해 유도되어 골 재형성에 많은 역할을 한다는 것은 그 후에 많은 연구로 인해서 밝혀지고 있는데, 즉, Gustafson 등²⁴⁾은 치아 맹출시 치주 조직들의 cyclic AMP 변화를 보고하였고 Davidovitch 등⁸⁾은 교정 치료시의 치조골의 cyclic AMP 농도에 관하여, Brin 등⁴⁾은 정중 구개 봉합의 급속 확대시 cyclic nucleotide에 관하여, Davidovitch 등¹⁰⁾은 교정 치료와 골 재형성에 전류가 치주조직의 cyclic nucleotide에 미치는 영향에 관하여 발표한 바 있다.

또한 Schambeian 등⁴⁶⁾의 보고에 의하면 유도된 당뇨를 가지고 있는 쥐의 다른 장기에서 prostaglandin의 생성이 증가되었다고 하였으며 Makino 등³³⁾은 유도 당뇨를 가진 쥐의 다른 세포에서 투여된 인슐린에 대해 insulin-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase의 증가를 보고한 바 있다. 이에 저자는 국소

자극에 의하여 cyclic AMP의 농도 변화가 일어나는 지 전신적인 골흡수 질환은 이에 어떠한 효과를 주는 지 등을 관찰하고자, 전신 상태가 양호한 상태에서 단지 국소 자극만 가해진 경우와 국소 자극과 더불어 실험적으로 유도된 당뇨가 있어 전신적인 골흡수의 양상을 갖고 있는 경우, 또 이 당뇨 상태에 인슐린을 투여하여 당뇨 상태를 완화 내지는 회복시킨 경우에서 cyclic AMP와 골세포의 작용기전의 변화 상태를 비교 연구하여 치아 이동시에 다소의 도움이 될 수 있는 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 실험 재료 및 방법

가. 실험 재료

(1) 실험 동물

체중 130gram 내외의 정상인 자성 백서(Sprague-Dawley strain) 120마리를 건강군 30마리와 당뇨군 90마리로 나누어 시판 배합사료로 3일간 식이에 적응시킨 후 당뇨군은 alloxan monohydrate(Sigma사 제품)를 체중 1kg당 40mg을 생리 식염수 0.1ml에 용해하여 꼬리 정맥에 주사하여 당뇨병을 유발시켰으며 건강군은 생리 식염수 0.1ml를 꼬리 정맥에 주사하였다. 건강군과 당뇨군의 실험 동물을 18시간 금식시킨 후 alloxan 투여 백서에서 당뇨병 유발 여부를 확인하기 위하여 Uristix(Ames사 제품)로 백서의 소변을 검사하여 색반응이 +++ 이상인 백서를 선택하여 당뇨군으로 하였으며 당뇨 유발 과정에서 십여마리의 실험 동물이 자연 회생되었다. 3주 후 당뇨가 유발된 백서를 나누어 받은 당뇨 유발군으로 사용하기 위하여 매일 오전 식전에 0.5ml의 생리 식염수를 주사하였고 나머지 받은 인슐린 투여군으로 사용하여 일주일간 매일 오전 NPH 인슐린 1unit를 생리 식염수 0.5ml에 희석하여 피하 주사하였으며 실험 4주째부터 실험 1시간 경과군을 비롯하여 28일 경과군까지 각 군 4마리씩 희생시켰다.

(Table 1, Table 2 참조).

(2) Blood glucose level 측정

Ophthalmic venus plexus를 침자하여 혈액을 채취한 후에 응고 및 해당작용을 막기 위하여 혈액 1ml당 sodium fluoride를 10mg씩 가하여 잘 섞은 후 혈액 0.2ml를 취하여 Folin-Wu 방법¹⁰⁾으로 혈당을 다음과 같이 측정하였다. 즉, 혈액 0.2ml를 1/12N 황산 1.6ml가 들어 있는 원침관으로 옮겨 혈액을 완

전히 용혈시킨 후 10% sodium tungstate 0.2ml를 넣어 잘 섞고 나서 international centrifuge 3000 R-PM으로 10분간 원침하여 단백질을 침전시켰다. 상층액 0.5ml를 8ml 눈금이 있는 sugar tube에 옮기고 alkaline copper 용액 0.5ml를 가하여 끓는 물에 8분간 방치한 다음 냉각시키고 phosphomolybdic acid 0.5ml를 가하여 섞은 후 재증류수로 8ml까지 채워 Spectronic 20으로 파장 420nm에서 혈당을 정량하였다. 표준 용액은 포도당 용액 100μg/ml를 사용하여 위와 같은 방법으로 정량하였으며 계산은 다음 식에 준하였다.

$$\frac{\text{optical density of unknown}}{\text{optical density of standard}} \times \text{mg of glucose} \times \frac{100}{0.05}$$

나. 실험방법

(1) 교정장치 장착

치아에 가해지는 교정력은 각 군 균일하게 치아 사이에 elastic separating ring(R. M. 사 제품)을 사용하여 rubber band separator(R. M. 사 제품)로 이개시켜 우측 제 1 대구치와 제 2 대구치의 치간 부위에 장착시켰으며, 실험기간 동안 이 elastic separating ring의 탈락 여부를 확인하였다. 실험측으로는 우측 제 1 대구치와 제 2 대구치를 사용하였으며 대조측으로는 좌측 제 1 대구치와 제 2 대구치를 사용하였고 교정장치 장착 후 1시간, 1일, 7일, 14일, 21일 및 28일 경과군으로 구분하여 각 군에 4마리씩 배정하였다.

각 실험기간 경과 후 단수 희생시켜 머리 부분을 즉시 액체 질소로 급속 냉동하였다. 치아 주위의 연조직을 제거하고 압박측으로는 제 2 대구치의 원심치조정에서 견인측으로는 제 2 대구치의 근심치조정에서 골감자로 치조골을 채취하여 습중량을 정확히 측정한 후 액체 질소로 냉동하였다.

(2) Cyclic AMP 정량

치조골 내의 cyclic AMP를 정량하기 위하여 채취한 악골편을 Shanfeld 등¹¹⁾과 Honma 등¹²⁾의 방법을 변형하여 처리하였다. 냉동 보관시켜 놓았던 치조골을 -70℃에서 미리 냉각시킨 유발에 넣고 유봉으로 분쇄하여 분말화하고 이 분말에 0.1N HCl, 10mM theophyllin 용액을 가하여 phosphodiesterase의 작용을 억제하여 cyclic AMP의 파괴를 억제시킨 후 치조골 10mg당 1ml의 비율로 용액을 조절한 후 glass homogenizer에서 teflon pestle을 10회 상

하 운동하여 균질화한 후 끓는 물에서 3분간 증탕하였다. 이 용액을 실온 상태에서 방치하여 냉각시킨 후 1000×g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 모아 cyclic AMP 정량에 사용하였다. cyclic AMP 정량은 Radioimmunoassay법으로 측정하였으며 본 실험에서는 cycle AMP RIA Kit(Immuno Nuclear Co. 제품)을 이용하여 측정하였다. 즉, total count를 위하여는 ¹²⁵I cyclic AMP 200 μl를 넣고 gamma scintillation counter = 섬광 계수기(Packard 사 제품)에서 계산하였다. non-specific binding을 제거하기 위하여 0 standard용액 100 μl를 가하였으며 blank를 위하여는 0 standard용액 100 μl와 Ra-

bbit anti-cyclic AMP serum 200 μl를 가하였고 sample은 상층액을 적당히 희석한 용액 100 μl와 Rabbit anti-cyclic AMP serum 200 μl를 가하였다.

Total count를 제외한 모든 시험관에 ¹²⁵I cyclic AMP 200 μl를 가한 후 잘 혼합하고 4℃에서 18시간 배양하였다. 배양 후 각 시험관에 goat anti-Rabbit precipitating complex(GAR-PPT) 500 μl를 가하고 다시 잘 혼합한 후 25℃에서 760×g으로 20분간 원심분리하여 상층액을 버리고 침전물을 gamma scintillation counter에서 1분간 count하여 계산하였다.

Table 1. Number of experimental animals of each group

Durations of treatment period	No. of experimental animals in group of;		
	NORMAL	DIABETES	INSULIN TREATED
1 hour	4	4	4
1 day	4	4	4
7 days	4	4	4
14 days	4	4	4
21 days	4	4	4
28 days	4	4	4
Total	24	24	24 (72)

Table 2. Body weight changes of each groups

(mean ± S.E.)

Groups / Durations	NORMAL	DIABETES	INSULIN TREATED
1 hour	156 ± 11	135 ± 10	128 ± 13
1 day	158 ± 13	140 ± 13	135 ± 21
7 days	165 ± 14	128 ± 15	140 ± 13
14 days	178 ± 12	131 ± 18	148 ± 23
21 days	184 ± 18	121 ± 13	156 ± 18
28 days	192 ± 16	128 ± 16	161 ± 21

Unit: gram

Ⅲ. 실험 성적

Folin-Wu 방법¹⁰⁾으로 측정한 실험 동물의 혈당량 측정치는 Table 3과 같다.

건강군의 경우 교정장치 시술 1시간 경과군의 cyclic AMP의 농도는 대조측에서 0.857 ± 0.185 p mole/mg bone (습중량)이고 견인측에서는 0.793 ± 0.213 , 압박측에서는 0.832 ± 0.275 였으며 교정장치

시술 1일 경과군의 대조측은 0.836 ± 0.204 , 견인측은 0.705 ± 0.281 , 압박측은 0.615 ± 0.268 로 각 군 공히 하강하였고 교정장치 시술 7일 경과군의 견인측을 제외하고는 각 항목 공히 시간의 경과에 따라 상승하였다 (Table 4, Fig. 1참조).

당뇨 유발군의 경우 교정장치 시술 1시간 경과군의 대조측에서 cyclic AMP의 농도는 1.356 ± 0.350 , 견인측에서 1.028 ± 0.302 , 압박측에서는 1.373 ± 0.453 이고 교정장치 시술 1일 경과군에서는 건강군에서의와 마찬가지로 대조측의 cyclic AMP 농도는 1.287 ± 0.384 , 견인측의 수치는 $0.987 \pm$

Table 3. Blood glucose levels of each group

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	NORMAL	DIABETES	INSULIN TREATED
1 hour	98.1 \pm 5.8	225.1 \pm 19.2	148.3 \pm 13.0
1 day	95.4 \pm 6.6	231.4 \pm 12.6	151.5 \pm 10.8
7 days	101.8 \pm 7.9	252.6 \pm 16.7	135.7 \pm 8.8
14 days	98.9 \pm 9.2	265.4 \pm 21.3	128.8 \pm 7.2
21 days	105.4 \pm 8.4	258.9 \pm 20.5	121.5 \pm 9.1
28 days	103.2 \pm 9.0	259.1 \pm 12.8	112.8 \pm 12.8

Unit: mg/dl

Table 4. Cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL rats treated by orthodontic forces

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	NORMAL- CONTROL	NORMAL- TENSION	NORMAL- COMPRESSION
1 hour	0.857 \pm 0.185	0.793 \pm 0.213	0.832 \pm 0.275
1 day	0.836 \pm 0.204	0.705 \pm 0.281	0.615 \pm 0.268
7 days	0.848 \pm 0.193	0.623 \pm 0.301	0.789 \pm 0.231
14 days	0.863 \pm 0.212	0.862 \pm 0.295	0.984 \pm 0.302
21 days	0.860 \pm 0.251	0.898 \pm 0.312	1.035 \pm 0.287
28 days	0.838 \pm 0.248	0.975 \pm 0.327	1.356 \pm 0.453

Unit: p mole/mg bone (Wet Wt.)

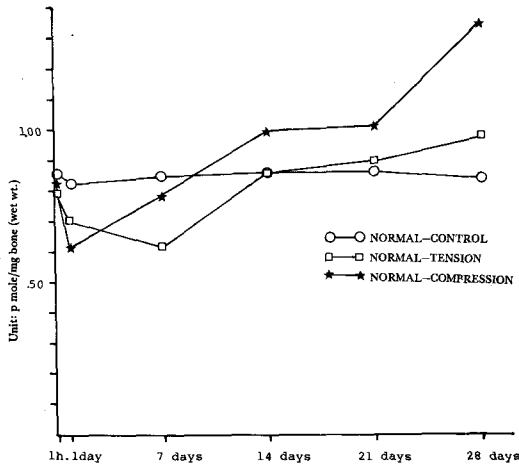


Fig. 1. Cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL rats treated by orthodontic forces

0.431, 압박측에서는 1.048 ± 0.381 로 하강하고 있으며 그 후에는 시간의 경과에 따라 cyclic AMP 농도가 증가되어 가는 경향을 보였다 (Table 5, Fig 2참조). 인슐린 투여군의 경우 교정장치 시술 1시간 경과군의 cyclic AMP 농도는 대조측에서 0.912 ± 0.205 , 견인측에서는 0.897 ± 0.185 , 압박측에서는

1.256 ± 0.316 이고 교정장치 시술 1일 경과군에서는 역시 견강군 및 당뇨 유발군에서와 같이 하강하는 추세를 보여 대조측의 cyclic AMP 농도는 0.901 ± 0.236 , 견인측은 0.756 ± 0.193 , 압박측은 0.937 ± 0.354 였으며 2주 경과 후에는 시간이 지남에 따라 cyclic AMP의 농도가 증가되는 경향을 보여주었다 (Table 6, Fig. 3참조).

앞의 실험 결과를 대조측, 압박측, 견인측을 중심으로 견강군, 당뇨 유발군 및 인슐린 투여군에 대해 cyclic AMP 농도를 관찰하였다. (Table 7, 8, 9 및 Fig. 4, 5, 6 참조).

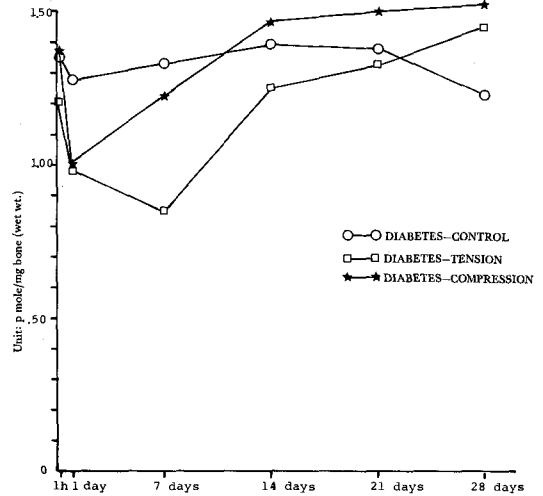


Fig. 2. Cyclic AMP levels in alveolar bone of DIABETES rats treated by orthodontic forces

Table 5. Cyclic AMP levels in alveolar bone of DIABETES rats treated by orthodontic forces

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	DIABETES- CONTROL	DIABETES- TENSION	DIABETES- COMPRESSION
1 hour	1.356 ± 0.350	1.028 ± 0.302	1.373 ± 0.453
1 day	1.287 ± 0.384	0.987 ± 0.431	1.048 ± 0.381
7 days	1.336 ± 0.414	0.853 ± 0.317	1.231 ± 0.253
14 days	1.394 ± 0.381	1.256 ± 0.293	1.458 ± 0.211
21 days	1.386 ± 0.437	1.431 ± 0.419	1.497 ± 0.203
28 days	1.234 ± 0.186	1.448 ± 0.393	1.514 ± 0.453

Unit: p mole/mg bone (Wet Wt.)

Table 6. Cyclic AMP levels in alveolar bone of INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	INSULIN TREATED- CONTROL	INSULIN TREATED- TENTION	INSULIN TREATED- COMPRESSION
1 hour	0.912 \pm 0.205	0.897 \pm 0.185	1.256 \pm 0.316
1 day	0.901 \pm 0.236	0.765 \pm 0.193	0.937 \pm 0.354
7 days	0.987 \pm 0.218	0.658 \pm 0.238	0.986 \pm 0.327
14 days	0.954 \pm 0.302	1.056 \pm 0.211	1.321 \pm 0.404
21 days	0.998 \pm 0.239	1.114 \pm 0.301	1.378 \pm 0.423
28 days	0.965 \pm 0.312	1.189 \pm 0.381	1.481 \pm 0.357

Unit: p mole/mg bone (Wet Wt.)

Table 7. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats in control sites

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	NORMAL- CONTROL	DIABETES- CONTROL	INSULIN TREATED- CONTROL
1 hour	0.857 \pm 0.185	1.356 \pm 0.350	0.912 \pm 0.205
1 day	0.836 \pm 0.204	1.287 \pm 0.384	0.901 \pm 0.236
7 days	0.848 \pm 0.193	1.336 \pm 0.414	0.987 \pm 0.218
14 days	0.863 \pm 0.212	1.394 \pm 0.381	0.954 \pm 0.302
21 days	0.860 \pm 0.251	1.386 \pm 0.437	0.998 \pm 0.239
28 days	0.838 \pm 0.248	1.234 \pm 0.186	0.965 \pm 0.312

Unit : p mole/mg bone (Wet Wt.)

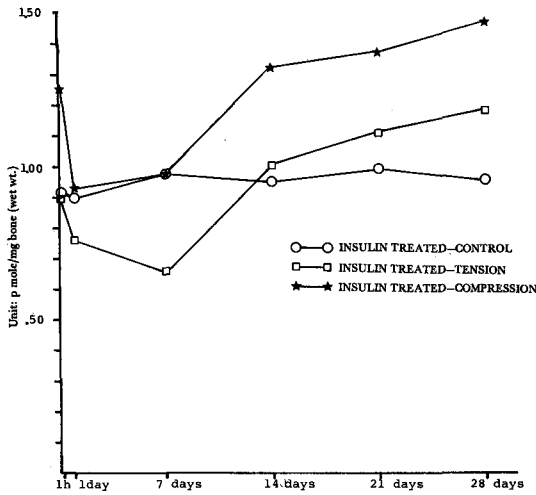


Fig. 3. Cyclic AMP levels in alveolar bone of INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces

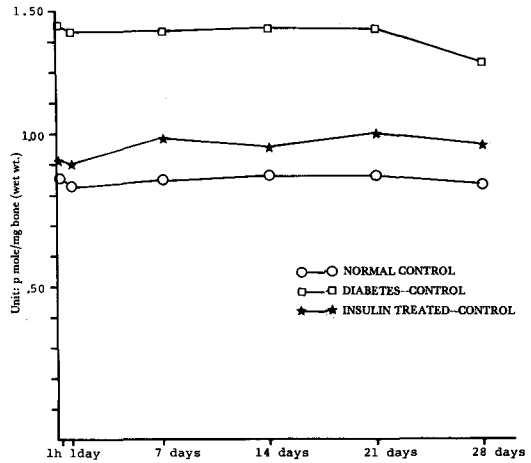


Fig. 4. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats in control sites

Table 8. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces in tension sites

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	NORMAL-TENSION	DIABETES-TENSION	INSULIN TREATED-TENSION
1 hour	0.793 \pm 0.213	1.028 \pm 0.302	0.897 \pm 0.185
1 day	0.705 \pm 0.281	0.987 \pm 0.431	0.765 \pm 0.193
7 days	0.623 \pm 0.301	0.853 \pm 0.317	0.658 \pm 0.238
14 days	0.862 \pm 0.295	1.256 \pm 0.293	1.056 \pm 0.211
21 days	0.898 \pm 0.312	1.431 \pm 0.419	1.114 \pm 0.301
28 days	0.975 \pm 0.327	1.448 \pm 0.393	1.189 \pm 0.381

Unit: p mole/mg bone (Wet Wt.)

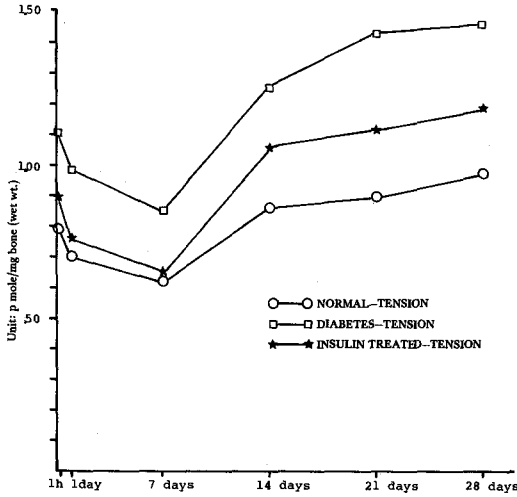


Fig. 5. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces in tension sites

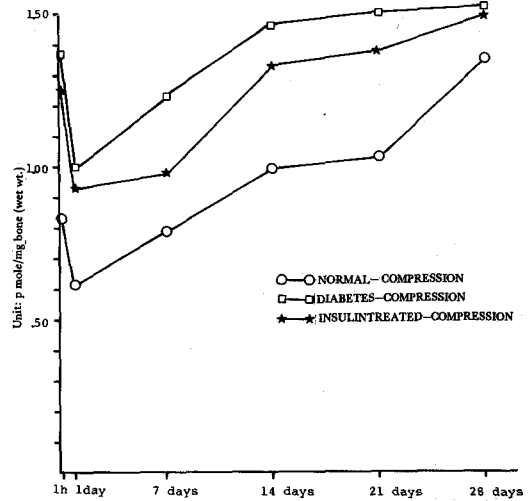


Fig. 6. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces in compression sites

Table 9. Comparison of cyclic AMP levels in alveolar bone of NORMAL, DIABETES and INSULIN TREATED rats treated by orthodontic forces in compression sites

(mean \pm S.E.)

Groups Durations	NORMAL- COMPRESSION	DIABETES- COMPRESSION	INSULIN TREATED- COMPRESSION
1 hour	0.832 \pm 0.275	1.373 \pm 0.453	1.256 \pm 0.316
1 day	0.615 \pm 0.268	1.048 \pm 0.381	0.937 \pm 0.354
7 days	0.789 \pm 0.231	1.231 \pm 0.253	0.986 \pm 0.327
14 days	0.984 \pm 0.302	1.458 \pm 0.211	1.321 \pm 0.404
21 days	1.035 \pm 0.287	1.497 \pm 0.203	1.378 \pm 0.423
28 days	1.356 \pm 0.453	1.514 \pm 0.453	1.481 \pm 0.357

Unit: p mole/mg bone (Wet Wt.)

IV. 총괄 및 고찰

치아 이동에 있어서는 생리적인 치아 이동을 목

표로 삼아야 하는 것이므로 기계적인 힘을 가할 때 생리학적 및 생화학적인 지식을 뒷받침시키는 것이 보다 효과적일 수가 있다.

치아에 어떤 기계적인 힘을 가하면 압박측과 견

인축이 생기게 되고 압박측에서는 골의 흡수가 견인축에서는 골의 형성이 일어나서 치아 이동에 따른 골 재형성이 이루어지게 된다.

Rygh⁴³⁾에 의하면 압박측의 치주 인대에 가장 심한 조직 변화가 초래되어 압력을 받은 치주 인대의 대부분 세포들의 초기 미세 구조 변화는 소포체의 확장, 핵막의 팽화, 사립체의 변성, 모세혈관 및 내피 세포의 변성 등이 일어난다고 하였다. 압박측의 세포의 변성 내용을 보면 세포질의 팽화 및 공포화가 일어나고 대다수의 세포들은 파괴되어 유리핵 상태로 존재하였다.

Packman 등⁴⁰⁾에 의하면 압박측에서는 가해진 힘의 크기에 비례하여 혈액량이 감소하며 이에 의한 치근막의 혈액량 변화가 국소 조직의 산소 분압 등에 영향을 주게 된다고 하였다.

골흡수의 기전은 몇 가지로 생각하여 볼 수 있는데 1973년 Little³²⁾은 산소 분압 증가가 골흡수를 일으킨다고 하였고 압박측의 인대 간격의 혈관과 간질액에 의하여 생기는 hydrostatic pressure가 골흡수를 유도하고 piezoelectric 현상으로 돌출부에 생기는 양하전도 골흡수를 일으킨다고 Gianelly³⁰⁾도 보고한 바 있다.

Klein 등³⁰⁾, Raisz 등⁴¹⁾에 의해 시험관 및 생체내 실험을 통해 골조직의 흡수를 촉진시키는 prostaglandin의 작용이 알려진 이래 Feldman 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 이 prostaglandin은 파골 세포의 새로운 형성을 자극하고 기존 파골 세포의 기능을 항진시키는 작용을 한다고 하였으며 Davidovitch 등⁸⁾은 치조골의 prostaglandin 함량도 교정력에 의해 증가하여 견인축에는 초기에 일시적으로 압박측에는 지속적으로 작용함으로써 치조골의 재형성 과정에 관여하고 있다고 보고한 바도 있다.

cyclic AMP 및 intracellular calcium 등이 prostaglandin의 활동에 관여하여 상승작용을 하게 되어 골흡수를 촉진시킨다는 가정 아래 행한 Yamasaki³⁸⁾ 등의 생체 실험 내용을 보면 이동시키려는 치아 주위에 prostaglandin을 주사하여 파골 세포의 증가를 보았고 골흡수가 보다 빨랐다고 보고되어 있다.

Murad 등³⁶⁾과 Shanfeld 등⁴⁰⁾은 교정력만 가했을 때의 치조골 흡수 속도에 비하여 부갑상선 호르몬을 투여하는 경우의 골흡수가 더 빠르다고 하였는데 이 호르몬은 파골 세포를 활성화시키고 혈중의 칼슘 농도를 높이며 cyclic AMP의 증가를 보인다 고 하였다.

Aurbach²⁾ 등에 의하면 여러 prostaglandin의 골 흡수 기전은 아직 확실하지 않으나 prostaglandin의 작용과 골의 cyclic AMP의 증가가 관계가 있는 것으로 알려지고 있다.

강⁵⁰⁾ 등에 의하면 기계적인 힘이 치주 조직에서 치조골의 흡수를 촉진시키는 것은 기계적인 힘이 치주조직에 가해지면 교란된 치주조직의 세포들의 세포막으로부터 prostaglandin이 합성되어 분비되고 이러한 prostaglandin은 생물학적으로 파골 세포의 수와 cyclic AMP의 양을 증가시켜서 골흡수가 일어남으로서 치아 이동이 발생한다고 보고한 바 있다.

Storey⁴⁰⁾, 임⁴¹⁾ 등에 의하면 견인축에는 힘이 가해지면 혈액량이 증가하고 수일 후 치조골과 치근막 경계면에서 조골 세포가 출현하여 이 세포의 수와 크기가 증가하여 새로운 골조직을 형성하게 되는데 이 때의 골형성에 물론 골흡수가 수반되며 지나치게 강한 힘은 오히려 견인축의 골형성을 지연시키거나 억제하면서 파골 세포의 형성을 자극한다고 했다.

또한 Gianelly³⁰⁾는 교정력이 가해질 때에 견인축에서는 piezoelectric 현상이 치조골의 합물부에서 현저하게 되어 음하전을 띠게 하고 골형성을 자극한다고 했다.

Sutherland⁵⁰⁾에 의하면 교정 시술에 필수적으로 야기되는 치아의 이동은 치조골의 재형성을 가져오는데 골세포의 작용을 일으키는 cyclic AMP를 이차 중개자라 하며 이를 자극하는 일차 중개자의 성질은 아직 밝혀지지 않았다고 보고한 바 있다.

Davidovitch⁸⁾, 안⁴¹⁾ 등의 고양이를 이용한 치아 이동 실험에서 초기에 견인축 및 압박측 모두에서 cyclic AMP의 농도가 감소하는데 압박측에서의 감소 이유는 치주 인대의 hyalinization으로 추정하고 있다. Reitan 등^{43,44)}에 의하면 hyalinization은 광범위한 세포의 사망이며 이에 의해 nucleotide level이 감소된다고 보고한 바 있다.

또한 견인축에서는 치주 인대가 팽창되고 인대 간격이 증가되는 현상을 보이게 되며 이곳에는 세포의 사망이 없는 데도 cyclic AMP의 농도가 감소되는 원인을 치주 인대 세포의 성장에 두고 있다.

1972년 Johnson과 Pastan²⁷⁾은 세포의 성장 속도와 cyclic AMP 농도와와의 관련성에 관하여 보고한 바 있는데 이에 의하면 세포의 성장시 cyclic AMP의 농도가 감소한다고 되어 있다. 즉, 세포 분열에 의한 급격한 숫적 팽창이 일어나게 되는 초기에는 cycl-

ic AMP의 농도가 감소했다가 점차 세포분열은 속도가 줄고 세포의 성숙이 일어나면서, 다시 cyclic AMP가 증가된다고 추정하는데 본 실험에서 건강군, 당뇨 유발군 및 인슐린 투여군에서 공히 견인측 7일 경과군까지 cyclic AMP의 농도가 감소하는 이유도 여기에 있다고 볼 수 있겠다.

1968년 Willoughby⁵²⁾가 보고한 바에 의하면 prostaglandin E는 혈관 투과성을 증가시키고 cyclic AMP를 증가시킨다고 하였는데 blood glucose level이 당뇨 유발군, 인슐린 투여군, 건강군의 순인 것으로 보아 인슐린 투여군에서도 건강군과 같은 정도의 회복은 이루어지지 않았다고 추정된다.

1983년 Schambeian⁴⁶⁾ 등의 보고에 의하면 실험적으로 유도된 당뇨를 가진 쥐의 glomeruli에서 hyperglycemia의 정도에 비례해서 prostaglandin이 형성되었다고 하였는데 치조골에서도 같은 이론을 적용한다면 prostaglandin과 cyclic AMP의 상호 관계 즉, prostaglandin의 증가시 cyclic AMP가 증가하는 특성으로 보아 blood glucose level과 같이 cyclic AMP level도 당뇨 유발군, 인슐린 투여군, 건강군의 순일 것으로 유추할 수 있는데 본 실험의 결과로 확인할 수 있었다.

또한 실험 초기를 제외하고는 건강군, 당뇨 유발군, 인슐린 투여군에서 각기 다 대조측에 비하여 압박측 및 견인측의 cyclic AMP 농도가 높은 것으로 보아 아마도 cyclic AMP는 조골 및 파골 세포를 활성화하는 이중작용을 가지고 있는 것으로 사료된다.

본 실험의 결과와 지금까지 보고되어 온 결과들을 종합해 보면 기계적인 힘이 치주 조직에서 치조골의 흡수를 촉진시키는 것은 기계적인 힘이 치주 조직에 가해지면 교란된 치주조직의 세포들의 세포막으로부터 prostaglandin이 합성되어 분비되고 이러한 prostaglandin은 생물학적으로 파골 세포의 수와 cyclic AMP의 양을 증가시켜서 골흡수가 일어남으로서 치아 이동이 일어난다는 하나의 기전을 추측할 수 있다.

이때 당뇨가 있어 blood glucose level이 높은 경우에는 이에 유관한 prostaglandin 및 cyclic AMP의 농도가 높았으며 인슐린 투여군에서는 Makino³⁰⁾의 실험 결과를 치조골에서도 적용한다면 인슐린에 의해 phosphodiesterase의 활성도가 증가되므로 cyclic AMP도 증가된 상태임을 알 수 있겠다.

지금까지의 교정 치료는 기계적인 힘에 의한 치아 이동이 주요 내용이었으나 장래의 교정 치료는 세

포 생물학의 개념과 기본적인 생화학적 정보를 응용하여 특정 세포들을 활성화시킬 수 있도록 기계적인 힘과 생화학적인 방법을 함께 이용할 수 있는 차원에서의 연구가 더욱 더 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

극소 자극에 의해 cyclic AMP의 농도 변화가 일어나는지, 전신적인 골 흡수 질환은 이에 어떠한 효과를 주는지 등을 관찰하기 위하여 체중 130gram 내외의 정상 자성 백서 72마리를 건강군, 당뇨 유발군, 인슐린 투여군으로 나누어 교정장치를 장착하는 실험측으로는 우측 제 1대구치와 제 2대구치를, 대조측으로는 좌측 제 1대구치와 제 2대구치를 사용하였으며 rubber band separator(R. M.사 제품)을 이용하여 우측 제 1대구치와 제 2대구치의 치간 부위에 elastic separating ring(R. M.사 제품)을 장착하였고 이 시술 후 1시간, 1일, 7일, 14일, 21일 및 28일 경과 후에 실험 동물을 희생시켜 치조골을 채취하였다.

실험 동물에서 혈액을 채취하여 혈당량을 측정하였고 냉동 보관하였던 치조골에서는 cyclic AMP RIA Kit (Immuno Nuclear사 제품)를 이용하여 골조직 1mg(습중량)에 포함된 cyclic AMP를 정량하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 치조골의 압박측과 견인측의 cyclic AMP 농도는 건강군, 당뇨 유발군 및 인슐린 투여군 각군 공히 실험 초기에는 하강하였다가 시간 경과에 따라 증가하였다.
2. 당뇨 유발군에서는 cyclic AMP의 농도가 매우 높았으며 cyclic AMP의 농도는 blood glucose level에 비례하여 당뇨 유발군, 인슐린 투여군, 건강군 순으로 나타났다.
3. 인슐린 투여군에서의 cyclic AMP 농도는 대조측과 견인측에서는 건강군의 대조측과 견인측에 가까운 수치를 보여주었으나 압박측에서는 당뇨 유발군의 압박측에 가까운 수치를 보여주었으며 실험이 끝날 때까지 건강군과 유사한 수치를 보여주지 못하였다.

REFERENCES

1. Ackerman, J.L., Cohen, J., and Cohen, M.I.: The Effects of quantified pressures on bone. *Am. J. Orthod*, 52: 34-46, 1966.
2. Aurbach, G.D., and Chase, I.R.: Cyclic 3'5' adenylic acid in bone and the mechanism of action of parathyroid hormone. *Fed. Proc.* 29: 1179-1182, 1970.
3. Baumrind, S., and Buck, D.L.: Rate changes in cell replication and protein synthesis in the periodontal ligament incident to tooth movement. *Am. J. Orthod.* 57: 109, 1970.
4. Brin, L., Hirshfeld, Z., Shanfeld, J.L. and Davidovitch, Z.: Rapid Palatal Expansion in cats: Effect of age on sutural cyclic nucleotides. *Am. J. Orthod.* 79: 162, 1981.
5. Brodows R.G. et al: Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984: 252: 3378-3381.
6. Buck, D.L., Griffith, D.A., and Mills, M J.: Histologic evidence for lipids during human tooth movement. *Am. J. Orthod.*, 64: 619, 1973.
7. Chambers, T.J., Fuller, K. and Athanasou, N.A.: The effect of prostaglandins I₂, E₁, E₂ and dibutrye cyclic AMP on the cytoplasmic spreading of rat osteoclasts. *Br. J. exp. Path.* (1984) 65: 557-566.
8. Davidovitch, Z., and Shanfeld, J.L.: Cyclic AMP levels in alveolar bone of orthodontically treated cats. *Arch. Oral. Biol.* 20: 567, 1975.
9. _____: Prostaglandin E₂ levels in alveolar bone of orthodontically treated cats. *IADR Abstract No. 362*, 1980.
10. Davidovitch, Z., Fenkelson, M.D., Steigman, S., Shanfeld, J.L. Montgomery, P.C. and Korostoff, E.: Electric currents bone re-modelling and orthodontic tooth movement: II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *Am. J. Orthod*, 77: 33, 1980.
11. Davidovitch, Z., 이기수, Zwilling, B.S., Lanese, R.R., Schanfeld, J.L.: The effect of parathyroid hormone on cyclic AMP level and distribution in periodontal cells in tension sites during orthodontic treatment. *대한치과 교정학회지* Vol. 16. No. 1. 1986.
12. Drazek, L.J.: Histologic investigation of alveolar bone in the albino rat in areas of tooth movement associated with a hyperparathyroid condition. *Am. J. Orthod.* 54: 933, 1968.
13. Dziak, R., Hausmann. E. and Chang, Y.W.: Effects of lipopolysaccharides and prostaglandins on rat bone cell calcium and cyclic AMP. *Arch. Oral Biol.* 24: 347, 1979.
14. Epker, B.N. and Frost, H.M.: Correlation of bone resorption & formation with the physical behavior of loaded bone. *J. Dent-Res.* 44: 33-41, 1965.
15. Elattar, T.M.A., Hsien S. Lin: The relationship between inflammation and cAMP level in human gingiva *J. Dent Res* 60(3): 674-676, March 1981
16. _____: Biosynthesis of prostaglandin E₂ and F in gingiva of patients with chronic periodontitis *J. Dent Res* 60(3): 748-750, March 1981.
17. Feldman, R.S. and Acs. G.: Prostaglandin E₂ stimulation of osteoclast formation in vitro. *AADR Abstract No. 134*, 1980.
18. Folin. O. Wu: Two revised copper methods for blood sugar determination. *J. Biol. Chem.* 82: 83, 1929.

19. Gianelly, A.A. and Schnur, R.M.: The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod.* 55: 305, 1969.
20. Gianelly, A.A. & Goldman, H.M.: Biologic basis of Orthodontics. p. 86-123 Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
21. Goldhaber, P., Rabadjija, L., Beyer, W.R. and Kornhausen, A.: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *J.A.D.A. Special issue* 87: 1027, 1973.
22. Gottlieb, B.: Some orthodontic problems in histologic illumination. *Am. J. Orthod., Oral Surg.* 32: 113, 1946.
23. Gronenborn, A.M. et al: Visualization of cAMP receptor protein-induced DNA kinking by Electron Microscopy. *J. Mol. Biol.* (1984) 179: 751-757.
24. Gustafson, G.T., Eckerdal, O., Leever, D.L., Shanfeld, J.L., Montgomery, P., and Daviaovitch, Z.: Cyclic AMP in dental and periodontal tissues during tooth eruption in kittens. *J. Dent. Res.* 56: 407, 1977.
25. Hayashi, R.K., Chaconas, S.J. and Caputo, A.A.: Effects of force direction on supporting bone during tooth movement. *J.A.D.A.* 90: 1012, 1975.
26. Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J, and Ui, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood & tissue. *Biochem Med.* 18: 257, 1977.
27. Johnson G.S. and Pastan I.: Role of 3'5'-adenosine monophosphate in regulation of morphology and growth of transformed and normal fibroblasts. *J. natn. canc. Inst.* 48: 1377-1383, 1972.
28. Justus, R and Luft, L.H.: A mechanohistochemical hypothesis for bone remodelling induced by mechaniced stress. *Arch. Oral Biol.* 20: 567, 1975.
29. King, G.J. and Thiems, S.: Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Arch. Oral Biol.* 24: 811, 1979.
30. Klein, D.C. and Raisz, L.G.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86: 1436, 1970.
31. Lerner, U. and Gustafson, G.T.: The inhibitory effect of cyclic J. *Dent. Res.* 58 (Special issue D.) 2293, Abst. No. 13, 1980.
32. Little, K.: Bone behavior p. 179-181 Academic Press, London, 1973.
33. Makino, H., Osekawa, M.: Increased sensitivity of insulin-sensitive phosphodiesterase to insulin in fat cells from streptozotocin diabetic rats. *Endocrinology* 113: 646, 1983.
34. Marcus, R. and Orner, F.B.: Cyclic AMP production in rat calvaria in vitro: Interaction of prostaglandins with parathyroid hormone. *Endocrinology* 101: 1570, 1977.
35. Mathe, A.A., Yen S.S., Sohn, R. and Hedqvist, P.: Release of prostaglandins and histamine from sensitized and anaphylactic guinea pig lungs-changes in cyclic AMP levels. *Biochem. Pharmacol.* 26: 181, 1977.
36. Murad, F., Brewer, Jr. H.B. and Vaughn, M.: Effect of thyrocalcitonin on adenosine 3'5'-cyclic phosphate formation by rat kidney and bone. *Proc. natn. Acad.*
37. Naik, S.R.: Increased cyclic AMP-phosphodiesterase activity during inflammation and its inhibition by anti-inflammatory drugs. *European Journal of Pharmacol.* 1984 Sep. 17: 104 (3-4) 253-259.
38. Noyes, F.: Histology of bone related to

- orthodontic treatment. *Am. J. Orthod. Oral Surg.* 28: 760-769, 1942.
39. Oppenheim, A.: Tissue changes particularly in the bone incident to tooth movement. *Am. J. Orthod.* 3: 113, 1911.
 40. Packman, H., Shoher, I. and Stein, R.S.: Vascular responses in the human periodontal ligament photoelectric plethysmography: The effect of force application to the tooth. *J. Periodontol.* 48: 194, 1977.
 41. Raisz, L.G., Dietrich, J.W., Simmons, H.A., Seyberth, H.W., Hubbard, W.H. and Oates, J.A.: Effect of prostaglandin endoperoxides and metabolites on bone resorption in vitro. *Nature* 267: 532, 1977.
 42. Rao, L.G., Moe, H.K. and Hearshe, J.N.: In vitro culture of porcine periodontal ligament cells: Response of fibroblast-like and epithelial-like cells to prostaglandin E., parathyroid hormone and calcitonin and separation of a pure population of fibroblast-like cells. *Arch. Oral Biol.* 23: 957, 1978.
 43. Reitan, K.: Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod.* 46: 881, 1960.
 44. Reitan, K.: Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. *Angle Orthod.* 34: 244, 1964.
 45. Rygh, P. and Selvig, K.A.: Erythrolytic crystallization in rat molar periodontium incident to tooth movement. *Scand. J. Dent. Res.* 81: 62, 1973.
 46. Schambeian et al: Increased Prostaglandin production by Glomeruli isolated from Rats with Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest* 85 Feb: 75(2): 404-12 (78 Ref.)
 47. Schwartz, A.M.: Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *Int. J. Orthod.* 18: 331, 1932.
 48. Shanfeld, J., Shapiro, I. and Davidovitch, Z.: The Measurement of adenosine 3'5'-monophosphate in bone. *Analyt. Biochem.* 66: 450, 1975.
 49. Storey, E.: The nature of tooth movement. *Am. J. Orthodont.* 63: 292, 1973.
 50. Sutherland, E.W. and Rall, T.W.: The Relation of adenosine 3'5'-phosphato and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 12: 265, 1960.
 51. Takimoto, K., Deguchi, T. and Mori, M.: Histochemical detection of acid and alkaline phosphatases in periodontal tissue after experimental tooth movement. *J. Dent. Res.* 47: 340, 1968
 52. Willoughby, D.A.: Effects of prostaglandins PG F & PG E on vascular permeability. *J. Path.* 96: 381, 1968.
 53. Yamasaki
 54. Yu, J., Wells, H., Ryan, I.W. and Lloyd, W.: Effects of prostaglandins and other drugs on the cyclic AMP content of cultured cells. *Prostaglandins* 12: 501-513, 1976.
 55. Zengo, A.N., Bassett CAL, Pauuk R.J., Prountozos G.: In vivo bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am. J. Orthod.* 66: 130-139, 1974.
 56. 강봉기, 서정훈 : Prostaglandin E₂가 백서의 치아이동시 치조골 흡수에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한치과교정학회지, Vol. 13, No. 2. 1983.
 57. 김경진, 최상묵 : 염증의 치은의 Prostaglandin E와 F₂의 농도에 관한 연구. 대한치주과학회지 12 : 42-50, 1982.
 58. 김혜경, 이종훈, 양원식 : 교정력에 의한 고양이 치조골의 칼슘 및 인의 분포에 관한 연구.

대한치과교정학회지 Vol. 11, No. 1.
1981.

59. 민상기, 김종관 : Prostaglandin E가 백서 치주 조직에 미치는 영향에 관한 실험적 연구.
60. 박금수, 고재승 : Prostaglandin E₂가 시험관 내에서 백서 태아 두개관의 파골 세포에 미치는 영향에 관한 연구.
서울치대논문집 6(2) : 31-43, 1982.
61. 안대식, 이종훈, 양원식 : 교정력에 의한 치조 골의 Cyclic AMP에 관한 연구.
대한치과교정학회지 Vol. 11 : 7-14, 1981.
-

62. 이인환, 유영규 : 백서의 실험적 치아 이동에 따른 치주조직의 조직학적 연구.
대한치과의사협회지 19, No. 2, 141, 1981.

63. _____ : Guinea Pig에서 실험적 치아 이동에 따른 압박측 치아주위 조직의 변화에 관한 전자 현미경적 연구.
대한치과교정학회지, Vol. 13, No. 2, 165, 1983.

64. 임진환 : 실험적 치아이동시 나타나는 백서 치주조직의 변화에 대한 조직학적 및 조직화학적 연구.
대한치과교정학회지, Vol. 6 : 33, 1976.
-

— ABSTRACT —

**A STUDY ON THE CYCLIC AMP IN THE ALVEOLAR
BONE OF RATS APPLIED BY ORTHODONTIC FORCES
IN EXPERIMENTAL DIABETES AND INSULIN TREATMENT**

Il Soo Baek, Byung Hwa Sohn

Department of Dental Science, Yonsei University

The physical tooth movement by orthodontic force is based upon alveolar bone resorption at compression site and new bone formation at tension site of the alveolar socket.

The function of the cyclic AMP is to participate not only in initial action of bone cells by mechanical forces but also in the continuous cellular response leading to bone remodelling.

This experiment was performed to clarify the role of cyclic AMP in bone remodelling by mechanical force in the NORMAL group, the DIABETES group and the INSULIN TREATED group.

The 72 rats were divided into the NORMAL group, the DIABETES group and the INSULIN TREATED group. The same orthodontic forces were applied to the rats of 3 groups. These rats were treated for periods of time ranging from 1 hour, 1 day, 7 days, 14 days, 21 days and 28 days.

The samples of alveolar bones were obtained from compression and tension sites surrounding the tipping teeth from NORMAL, DIABETE and INSULIN TREATED rats. The samples were assayed for cyclic AMP by the cyclic AMP RIA kit.

The results were as follows:

1. The cyclic AMP levels of alveolar bone in compression and tension sites showed initial decrease, then increased and remained elevated by the time consuming.
2. The highest cyclic AMP level showed in the DIABETES group and the lowest level was in the NORMAL group.
3. The cyclic AMP levels in the INSULIN TREATED group was similar with the NORMAL group in control and tension sites, but in the compression sites it was similar with the DIABETES group.