

가토 상악동 점막 거상 후 DBBP를 이식재로 사용시 BMP4, BMP6의 발현

이현석* · 허현아** · 표성운*** · 이 원***

*가톨릭대학교 임상치과대학원 구강악안면외과학과, **가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

EXPRESSION OF BMP4, BMP6 FOLLOWING SINUS ELEVATION WITH DBBP IN RABBIT

Hyun Suk Lee*, Hyun A Heo**, Sung Woon Pyo***, Won Lee***

*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Graduate School of Clinic Dental Science, The Catholic University of Korea

**Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea

The most important factor for successful implantation is osseointegration between the implant and bone. The expression of bone morphogenetic proteins (BMPs) inducing bone formation would differ after maxillary sinus elevation. And within the same graft material, the expression of BMPs would change with time after graft. The aim of this study was to compare the relative expressions of BMP4 and BMP6 using real-time RT-PCR when maxillary sinus elevation was performed using deproteinated bovine bone powder (DBBP) as the graft material or absorbable gelatin sponge (AGS) as the filler without any graft material.

Fifteen rabbits, each weighing between 3.0 to 3.5 Kg, were divided randomly into 5 groups of 3 animals each based on their time of sacrifice (1, 3, 5, 7 and 9 days).

After exposure of the maxillary sinus bilaterally, bone graft was performed in the right maxillary sinus using DBBP (BBP® Oct Inc., Cheonan, Korea) and only AGS (Gelfoam® Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI, U.S.A) was placed into the left without any graft material. Each group of rabbits was sacrificed at 1, 3, 5, 7, or 9 days after operation and all specimens were harvested. And the following results were obtained using real-time RT-PCR from isolated total RNA of the samples.

1. The expression of BMP4 increased at postoperative 1 and 3 days in both DBBP group and AGS group. In AGS group, it decreased at postoperative 5 days, increased again at postoperative 7 days, and decreased at postoperative 9 days. In DBBP group, it increased until postoperative 7 days and decreased at postoperative 9 days. Although the expression of BMP4 was higher in DBBP group compared with AGS group, it was not statistically significant ($p>0.05$).
2. The expression of BMP6 increased at postoperative 1 and 3 days in both DBBP group and AGS group. In AGS group, it decreased at postoperative 5 days, increased again at postoperative 7 days, and decreased at postoperative 9 days. In DBBP group, it increased until postoperative 7 days and decreased at postoperative 9 days. Although the expression of BMP6 was higher in AGS group compared with DBBP group, it was not statistically significant ($p>0.05$).
3. There was no statistically significant difference in BMP expression in both groups during same period of time. It's probably because DBBP and AGS both functioned as a space retainer so that the BMP expression in blood clot seemed to be similar.
4. Thus, DBBP would not offer many benefits for early bone regeneration compared with AGS. The expression of BMP in early bone formation seems to be more influenced by physical carrier rather than the graft type.

Key words: Sinus elevation, BMP4, BMP6, Deproteinated Bovine Bone Powder (DBBP), Absorbable Gelatin Sponge (AGS)

I. 서 론

현대 치과계에서의 가장 큰 사건을 들자면 임플란트의 개발이라고 할 수 있다. 그러나 임플란트의 가장 큰 문제점은 충분한 골이 있어야만 시술이 가능하고 성공률을 높일 수 있다^{1,2)}는 점이다. 그 중 상악동이 확장되어 임플란트를 유지하기에 충분한 골이 없는 경우에는 다른 여러 경우와 마찬가지로 임플란트 식립이 어렵거나 불가능 할 수 있다. 이 문제를 해결하기 위해 상악동 점막을 거상하고 골이식을 하는 방법^{3,4)}이 몇 가지 선보였고 이식재에 대한 연구도 활발하게 이루어졌다. 이식재로는 자가골을 구강내^{5,6)} 혹은 구강외^{7,8)}에서 이식하는 경우가 가장 좋지만 자가골을 채취하기 위해서는 부가적인 수술을 해야 한다는 단점이 있고 부가적인 수술을 최소화 하기 위해서 구강내 인접부위에서 채취하는 경우 양이 충분하지 않다는 문제가 있다. 따라서 일부의 자가골을 동종골 혹은 이종골과 섞거나^{9,10)}, 이종골에 골형성에 관여 하는 물질인 Bone Morphogenic Protein (BMP)을 첨가하거나 Platelet rich plasma (PRP)와 함께 시술하여 최대한의 골이 형성되는데 도움이 될 수 있게 하고 있다¹¹⁾.

BMP는 1965년 Urist¹²⁾에 의해 처음으로 명명된 이후 많은 연구가 이루어져왔으며 비골격성 중배엽 세포들로부터 연골과 골형성을 유도할 수 있는 능력을 가지고 있다. 또한 BMP는 기질내에서 처음으로 확인된 다기능성 성장인자로서 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)군에 속하는

골유도 성장인자로 알려져 있고 단백질 구조에 따라 아파(subfamily)로 구분된다. BMP군과 같은 다양한 기능을 가진 신호전달 분자(pleiotropic signaling molecules)는 세포의 농도차에 따라 세포의 무수한 반응을 조절하는 것으로 보고되고 있다. 즉 BMP는 고농도에서는 세포분화와 골형성 기능을, 저농도에서는 화학주성(chemotaxis), 세포 증식 기능을 촉진한다¹³⁾. BMP-4와 BMP-6의 경우는 골과 연골을 유도하는 기능이 있는 것으로 알려져 있다^{14,15)}.

이 실험은 상악동 점막 거상술 후 이식재에 의한 BMP 발현의 차이와 같은 이식재 내에서 BMP 발현의 시간에 따른 변화를 보기 위한 것이다. 특히 부가적인 수술이 필요없고 골전도성이 있는 것으로 알려져 임상에서 쉽게 사용하는 Deproteinized Bovine Bone Powder (DBBP)를 사용하여 상악동 거상술부위에 이식 하였을때와 Absorbable Gelatin Sponge (AGS)만을 사용하였을 때와 비교하여 BMP4와 6의 발현양상을 보고자 한다.

II. 실험대상 및 방법

1. 실험대상

체중 3.0-3.5 kg 의 가토 15마리를 사용하였으며 예비실험을 시행하여 가토의 상악골을 채취하고 상악동의 정상해부학적 구조를 인지하였다 (Fig. 1).

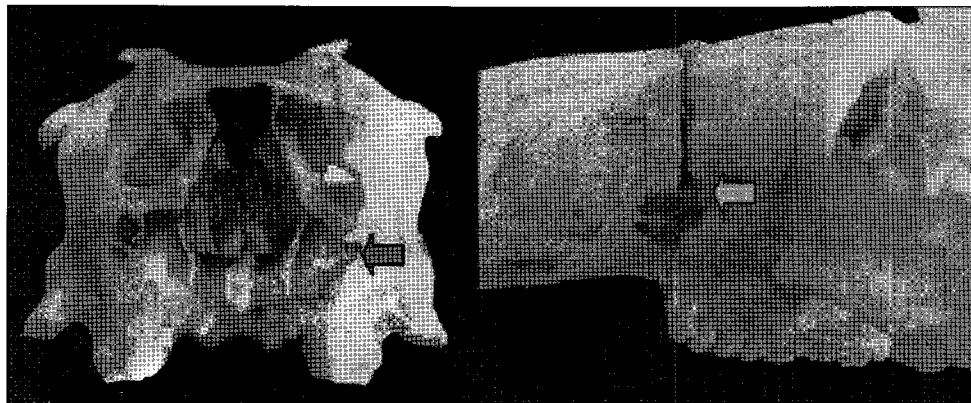


Fig. 1. Anatomy of Rabbit skull ; coronal section view(Lt.) and sagittal view(Rt.) maxillary sinus(left arrow) and window for sinus elevation(right arrow).

2. 실험방법

1) 실험

우측은 실험군으로 DBBP(BBP® Oct Inc., Cheonan, Korea)를 이용하여 골 이식을 시행하고 좌측은 대조군으로 상악동 점막 거상 후 이식재를 사용하지 않고 점막거상이 유지 될 수 있도록 AGS(Gelfoam® Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI, U.S.A)만을 넣어주었다.

2) 수술방법 (Fig. 2)

전신마취를 위하여 Ketamin(Ketalar®, 유한양행, 한국) 30mg/Kg와 xylaxine(Rompun®, 바이엘 코리아, 한국) 10mg/Kg를 혼합하여 근육 주사 하였다. 마취된 가토를 양와위로 수술대에 고정하고 가토의 구강내를 베타딘용액으로 소독하고 수술포를 덮은 뒤 국소마취와 지혈목적으로 1:100,000 epinephrine을 함유한 2% lidocaine(유한양행, 한국)을 점막 하로 침윤마취를 시행하였다. 상악골 소구치부의 전상방 부위 협측 치은에 절개선을 가한 후 골막을 골과 분리시켰다. round bur와 임플란트 엔진을 이용하여 저속으로 충분히 생리식염수로 주수하면서 직경 약 5mm 정도의 창을 형성하였다. 통상적인 상악동 점막 거상술법에 의거 surgical currett과 sinus elevation 기구를 이용하여 상악동의 점막을 거상하였다. 점막 거상 후 상악동 점막의 천공을 확인하기 위해 2-3회 호흡하는 동안 점막의 움직임이 있는지 관찰하였다. 점막의 천공이 없다고 여겨지면 우측에는 DBBP를 이식하였다. 주변부를 생리 식염수를 이용하여 세척한 뒤 6-0 흡수성 봉합사를 이용하여 봉합하였다. 반대편인 좌측의 경우에도 같은 방법으로 수술하고 AGS를 이식하여 점막 거상술식 시행 후에도 점막이 거상된 채로 혈병이 차있을 수 있게 하였다. 모든 동물은 술 후 감염에

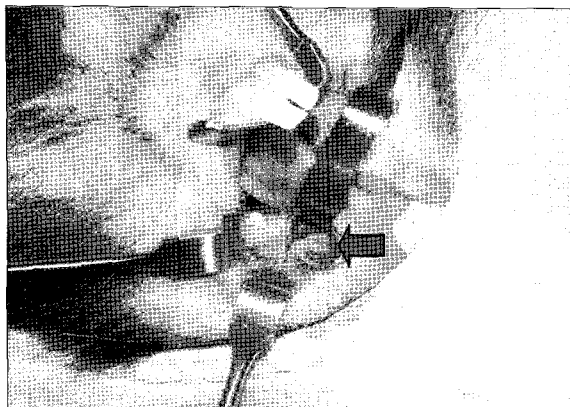


Fig. 2. Surgical technique. Exposure of maxilla and make the window for sinus elevation(arrow).

방을 위해 Gentamycine(근화제약, 한국) 20mg/Kg을 근육 주사 하였다. 가토는 1일, 3일, 5일, 7일, 9일에 각각 3마리씩 희생하여 봉합된 부위에 다시 절개선을 가하고 골을 노출시켜 currett을 이용하여 시편을 채취하였다. 채취된 시편은 액화 질소통에 보관하였다.

3) RNA 추출 및 정제

골 형성에 관여하는 것으로 알려진 BMP4, BMP6의 발현양상을 보기 위해 다음과 같이 시편을 처리하였다. 액화상태의 조직시편에서 total RNA를 추출하기 위해 조직 0.1g 당 1ml의 Trizol(Gibco/BRL, Life Technologie Inc., Gaithersburg, USA)과 함께 조직을 잘게 부수고 200 µl의 chloroform을 가하여 약 15초가량 세게 흔들어서 잘 섞이게 한 뒤 상온에서 2-3분간 놓아두었다. 4°C에서 15000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 조직과 분리된 상층액을 얻은 뒤 새로운 튜브에 옮기고 500µl의 isopropyl alcohol을 첨가하여 섞은 뒤 상온에서 10분간 놓아두었다. 다시 4°C에서 15000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 RNA pellet을 얻기 위해 상층액은 버리고 75% ethanol을 가한 뒤 4°C에서 1000 rpm으로 5분간 원심분리하고 공기 중에 건조 시켰다. 얻어진 RNA pellet은 20µl DEPC-treated water에 녹인 후 260nm에서 Ultrospec® 3000 (Pharmacia Biotech Inc., Uppsala, Sweden) 흡광도를 측정하여 순도검사와 농도 측정을 하였다.

4) Real-time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

제조사(AMV, Boeringer Mannheim, Mannheim, Germany)의 추천방법에 따라 정량 RT-PCR 을 시행하였다. 5µl의 추출된 RNA를 10X reaction buffer 2µl, 25mM MgCl₂ 4µl, dNTPs mixture 2µl, random primer 2µl, RNase inhibitor 1µl and AMV Reverse transcriptase 0.8µl와 함께 섞었다. 25°C 에서 10분간 배양 후 48°C에서 30분간 reverse transcription(RT)을 시행하고 5분 간 역전사효소의 작용을 중지 시켰다. 상대적인 정량을 구하기 위해 real-time RT-PCR을 제조사(Bio-Rad?, Bio-Rad laboratories Inc., USA)의 추천방법으로 시행하였다. Real-time PCR은 각 PCR primer의 sense 와 antisense 50 pmol과 50X SYBR® Green I(Molecular Probe, Eugen, USA) PCR Buffer 0.3µl, dNTP 2µl, Taq 0.5µl(5U/µl)에 역전사의 산물 10µg의 혼합물을 섞고 반응시켰다. PCR조건은 95°C 3분간, 95°C 10초간, 53°C 30초간 반응을 35회 시행하였다. Fluorescent data를 72°C step에서 모았다. 얻은 결과는 iCycler iQ™ optical system software version 3.0a(Bio-Rad laboratories Inc., USA)을 이용하여 분석하였다.

Table 1. List of the PCR Primer

Type of Gene		Oligonucleotide sequence
GAPDH	Sense	ACCACGGTGCACGCCATCAC
	Antisense	TCCACCACCCTGTTGCTGTA
BMP-4	Sense	GCTGGCCATTGAGGTGAC
	Antisense	GAATGGCGACGGCAGTTC
BMP-6	Sense	CAGCTTGCAAGAAGCATGAG
	Antisense	GGAAGTAAAGAACCGAGATG

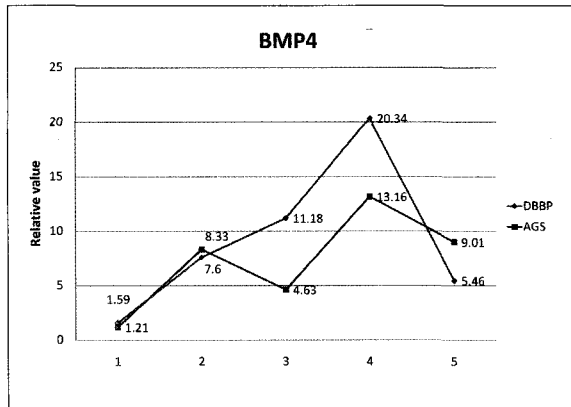


Fig. 3. Graph of expression of BMP4 mRNA.

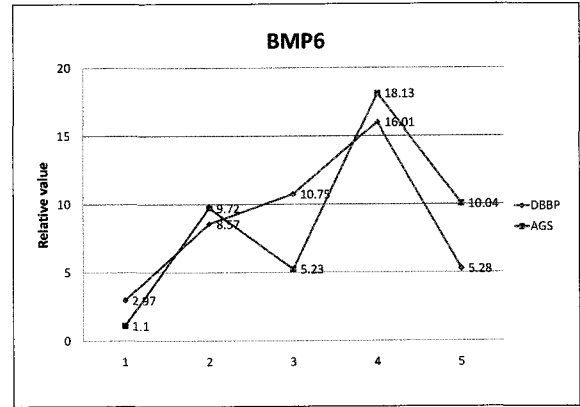


Fig. 4. Graph of expression of BMP6 mRNA.

사용된 Primers는 Table 1과 같다. (Table 1)

5) 통계분석

얻어진 값은 모두 취합하여 Excel®(Microsoft, WA, USA) 상에서 iCycler iQ™ optical system software version 3.0a(Bio-Rad laboratories Inc., USA)에서 추천하는 방법에 따라 ΔCt값과 ΔΔCt 값을 구하여 상대값을 얻었다. 얻어진 상대값의 각군 평균과 분산을 구하고 시간에 따른 BMP4, BMP6의 상대적인 발현량을 T-test하고 그래프로 그렸다.

Ⅲ. 결 과

1. 육안적 소견

모든 실험동물은 이식재를 이용한 상악동 점막 거상술 후 회생될 때까지 체중감소 등의 별다른 이상 없이 건강하였다. 시술부위를 재절개 하였을 때 일부 AGS를 넣은 곳에서는 치즈상과 같이 보였으나 이는 AGS의 흡수 소견으로 보였다.

2. Realtime RT-PCR 소견

모든 채취된 이식재부에서 GAPDH, BMP4와 BMP6는 발현되었다.

1) BMP4 (Fig. 3)

BMP4의 경우 처음 1일째와 3일째의 경우 DBBP군과 AGS군 모두 일정하게 증가하였으나 5일째 AGS군에서 감소하다가 7일째 다시 증가하였으며 9일째 다시 감소하였다. DBBP군에서는 7일까지 계속하여 증가하다가 9일째 감소하였다. DBBP군이 AGS군에 비해 발현의 양이 많은 경우가 많았지만 유의성은 없었다 (p>0.05).

2) BMP6 (Fig. 4)

BMP6의 경우 처음 1일째와 3일째의 경우 DBBP군과 AGS군 모두 일정하게 증가하였으나 5일째 AGS군에서 감소하다가 7일째 다시 증가하였으며 9일째 다시 감소하였다. DBBP군에서는 7일까지 계속하여 증가하다가 9일째 감소하였다. AGS군이 DBBP군에 비해 발현의 양이 많은 경우가 많았지만 유의성은 없었다 (p>0.05).

IV. 고 찰

Realtime RT-PCR은 형광물질을 이용하여 PCR 과정 중에 특정 primer에 붙은 형광물질의 증폭량을 항상 검사하여 역치값 (critical threshold Ct)을 넘는 순간까지 이루어진 증폭횟수를 계수하여 상대적인 양을 계산해낼 수 있으며 이 실험에서는 발현의 상대값은 다음과 같이 측정하였다. ΔCt 값은 시편의 Ct값에서 housekeeper의 Ct값을 빼 값이다. 이 값에서 가장 높은 값 하나를 골라 기준 시편을 만들고 다른 시편의 ΔCt 값에서 기준 시편의 ΔCt 값을 빼다. 이를 $\Delta\Delta Ct$ 라고 정한다. 이 $\Delta\Delta Ct$ 값은 기준 시편의 양과 2($\Delta\Delta Ct$) 만큼의 상대적인 차이를 갖게 된다. 본 실험에서는 House keeper gene으로 GAPDH를 사용하였다.

DBBP는 bovine bone으로부터 얻어진 자연적, 다공성의 골재료로 열처리하여 골의 구조는 그대로 유지하며 유기질을 제거한 상태이다. 골결손에 대한 inorganic bovine bone의 임상적, 조직학적 연구는 DBBP의 사용을 증가시켰다. Valentini^{16,17)} 들은 상악동 점막 거상술 후 bovine bone mineral을 이식한 후의 골형성에 대해 보고하였다. DBBP는 interconnected porous system으로 내부표면적이 크고 다공성이 높아 초기 혈병의 안정과 혈관이 내부로 성장하는데 도움을 주어 osteoblast의 이동을 증가시켜 새로운 골형성을 촉진시킨다^{18,19)}.

Gelfoam은 absorbable gelatin sponge(AGS)로 주로 지혈에 사용되며 그 기전이 확실히 밝혀지지는 않았지만 platelet과 coagulation factor를 위한 framework로 작용하여 육아조직 형성에 유리한 환경을 제공한다고 알려져 있다^{20,21)}. AGS의 경우 상악동 내에 사용될 때는 BMP carrier로 사용되는 경우가 대부분이나 본 실험에서는 상악동막을 거상한 후 임플란트를 식립하지 않은 상태로 거상된 막을 지지하는 용도로 사용하였다.

Morone¹⁴⁾은 가토의 spine fusion 시에 BMP의 mRNA발현을 조사 하였다. BMP4의 경우에는 술 후 1주 일째 최고의 발현을 보였으며 BMP6의 경우는 2일째에 최고의 발현을 보였다고 보고하였다. 따라서 BMP4의 경우 본 실험의 소견과 유사하나 BMP6의 경우는 7일째 최고발현을 한 본 실험과 다른 양상을 보였다.

BMP가 골형성에 도움이 된다는 연구를 토대로 BMP를 주입하여 골 증대를 시도한 논문들이 발표되었다. Wozney²²⁾과 Boyne²³⁾은 구강 악안면 영역에서 rh-BMP를 사용하여 골형성을 유도 하였으며 Terheyden²⁴⁾은 BMP7으로 불리는 Osteogenic protein-1을 DBBP와 같이 임플란트를 상악동에 심어 DBBP 단독으로 이식할 때보다 더 좋은 골유착을 보였다고 보고하였다. Hanisch 등²⁵⁾은 영장류에서 Absorbable type I bovine collagen sponge(ACS)

에 rh-BMP를 섞어 한쪽 상악동 점막하에 넣어주고 다른 한쪽은 아무것도 섞지 않고 ACS만 넣어준 다음 3개월 후 CT를 찍어 비교하여 rh-BMP-2를 주입한 부위에서 수직적인 골성장을 확인하였다. Nevins²⁶⁾과 Kirker-Head²⁷⁾의 실험에서도 비슷한 결과를 얻었고 Wikesjo²⁸⁾은 상악동 골이식술에서 자가골이나 골대체물의 필요성이 없다고 하였다. Ueki²⁹⁾은 가토의 과두부 절단후 poly(lactic acid)/poly(glycolic acid) copolymer와 gelatin sponge complex(PGS)를 rhBMP와 섞은 군과 섞지 않은 두 군을 아무것도 넣지 않은 대조군과 비교하여 본 결과 rh-BMP의 존재 유무와 상관없이 PGS를 넣어준 군이 대조군에 비해 과두부에 새로운 골과 연골과 유사한 조직을 재생하였다고 결론짓고 이는 PGS 자체가 골형성 중에 space retainer로 작용한 결과로 여겼다.

전체적으로 보았을 때 5일째 AGS군의 값이 감소한 것은 결과값의 편차가 심하여 일어났으며 전체적인 추세는 7일까지 발현이 증가 하다가 9일째 발현의 양이 감소된 것으로 여겨진다. BMP4의 경우는 DBBP의 경우가 약간 발현이 더 많이 되었다가 9일째 급격히 감소하고 BMP6의 경우 BMP4와 달리 AGS군이 약간 발현이 더 많이 되는 것으로 여겨지나 유의성은 없었다.

두 군간에 동일시기에 BMP발현이 유의할 만한 차이를 보이지 않는 것은 DBBP와 AGS 모두 space retainer로서 작용을 하여 혈병 중의 BMP 발현의 양상이 비슷하기 때문으로 여겨진다. 따라서 DBBP가 AGS에 비해 초기 골 재생에 크게 유리한 점은 없는 것으로 여겨지며 초기 골 형성에서 BMP의 발현은 이식재의 종류가 아니라 물리적인 carrier로서의 작용이 더 중요한 것으로 여겨진다.

본 실험상에서 각 군의 개체수가 작아 동물실험 상에서 나타날 수 있는 편차가 심해 mRNA 발현의 차이가 유의하지 않았고($p>0.05$) 초기 BMP의 발현이 골형성과 직접적으로 연결되지 않을 수 있기 때문에 장기적인 조직학적 검사 및 분자 생물학적 연구가 이루어져야 할 것으로 여겨진다. 또한 AGS의 사용만으로도 우리가 원하는 임플란트를 유지할 수 있을 만큼의 강도와 양을 지닌 골을 얻을 수 있을지도 연구해야 할 것으로 생각된다.

V. 요 약

이 실험은 이식재로 Deproteinized Bovine Bone Powder (DBBP)를 사용하였을 때와 골 이식재를 사용하지 않고 단순히 Absorbable Gelatin Sponge(AGS)만을 사용하였을 때의 BMP4와 BMP6의 상대적인 발현량을 real-time RT-PCR을 이용하여 비교해 보기 위한 것으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. BMP4의 경우 처음 1일째와 3일째의 경우 DBBP군과 AGS군 모두 일정하게 증가하였으나 5일째 AGS군에서 감소하다가 7일째 다시 증가하였으며 9일째 다시 감소하였다. DBBP군에서는 7일까지 계속하여 증가하다가 9일째 감소하였다. DBBP군이 AGS군에 비해 발현의 양이 많은 경우가 많았지만 유의성은 없었다 ($p>0.05$).
2. BMP6의 경우 처음 1일째와 3일째의 경우 DBBP군과 AGS군 모두 일정하게 증가하였으나 5일째 AGS군에서 감소하다가 7일째 다시 증가하였으며 9일째 다시 감소하였다. DBBP군에서는 7일까지 계속하여 증가하다가 9일째 감소하였다. AGS군이 DBBP군에 비해 발현의 양이 많은 경우가 많았지만 유의성은 없었다 ($p>0.05$).
3. 두 공간에 동일시기에 BMP발현이 유의할 만한 차이를 보이지 않는 것은 DBBP와 AGS 모두 space retainer로서 작용을 하여 혈병종의 BMP 발현의 양상이 비슷하기 때문으로 여겨진다.
4. 따라서 DBBP가 AGS에 비해 초기 골재생에 크게 유리한 점은 없는 것으로 여겨지며 초기 골 형성에서 BMP의 발현은 이식재의 종류가 아니라 물리적인 carrier로서의 작용이 더 중요한 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S et al : Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 59(5) : 287, 1988.
2. Adell R, Eriksson B, Lekholm U et al : Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5(4) : 347, 1990.
3. Boyne PJ, James RA : Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 38 : 613, 1980.
4. Misch CE : Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantol* 4(2) : 49, 1987.
5. Clavero J, Lundgren S : Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation : comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res* 5(3) : 154, 2003.
6. Hirsch JM, Ericsson I : Maxillary sinus augmentation using mandibular bone grafts and simultaneous installation of implants. A surgical technique. *Clin Oral Implants Res* 2(2) : 91, 1991.
7. Cricchio G, Lundgren S : Donor site morbidity in two different approaches to anterior iliac crest bone harvesting. *Clin Implant Dent Relat Res* 5(3) : 161, 2003.
8. Marx RE, Morales MJ : Morbidity from bone harvest in major jaw reconstruction: a randomized trial comparing the lateral anterior and posterior approaches to the ilium. *J Oral Maxillofac Surg* 46(3) : 196, 1988.
9. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L : Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res* 3(2) : 87, 2001.
10. Velich, N., Z. Nemeth, et al : Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *J Craniofac Surg* 15(1) : 38-41, 2004
11. Allegrini, S., Jr., M. Yoshimoto, et al : Bone regeneration in rabbit sinus lifting associated with bovine BMP. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 68(2) : 127-31, 2004
12. Urist MR. Bone : formation by autoinduction. *Science* 150(698) : 893, 1965.
13. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K : Signal transduction by bone morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 9(1) : 49, 1998.
14. Morone MA, Boden SD, Hair G et al : Gene expression during autograft lumbar spine fusion and the effect of bone morphogenetic protein 2. *Clin Orthop* (351) : 252, 1998.
15. Gruber R, Kandler B, Fuerst G et al : Porcine sinus mucosa holds cells that respond to bone morphogenetic protein (BMP)-6 and BMP-7 with increased osteogenic differentiation in vitro. *Clin Oral Implants Res* 15(5) : 575-80, 2004.
16. Valentini P, Abensur D, Densari D et al : Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure A human case report. *Clin Oral Implants Res* 9(1) : 59, 1998 Feb.
17. Valentini P, Abensur D, Wenz B et al : Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: a 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 20(3) : 245, 2000.
18. Clergeau LP, Danan M, Clergeau-Guerithault S et al : Healing response to anorganic bone implantation in periodontal intrabony defects in dogs. Part I. Bone regeneration. A microradiographic study. *J Periodontol* 67(2) : 140, 1996.
19. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM et al : Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11(1) : 55, 1996.
20. Silverstein ME, Chvapil M : Experimental and clinical experiences with collagen fleece as a hemostatic agent. *J Trauma* 21(5) : 388, 1981.
21. Solheim E, Anfinson OG, Holmsen H et al : Effect of local hemostatics on platelet aggregation. *Eur Surg Res* 23(1) : 45, 1991.
22. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ et al : Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 242(4885) : 1528, 1988.
23. Boyne PJ: Animal studies of application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. *Bone*. 19(1 Suppl) : 83S, 1996.
24. Terheyden H, Jepsen S, Moller B et al : Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants using a combination of deproteinized bone xenografts and recombinant human osteogenic protein-1. A histometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 10(6) : 510, 1999.
25. Hanisch O, Tatakis DN, Rohrer MD et al : Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12(6) : 785, 1997.
26. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M et al : Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant

- human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 16(1) : 8-19, 1996.
27. Kirker-Head CA, Nevins M, Palmer R et al : A new animal model for maxillary sinus floor augmentation: evaluation parameters. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12(3) : 403, 1997.
28. Wikesjo UM, Sorensen RG, Wozney JM : Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: clinical implications of studies with rhBMP-2. *J Bone Joint Surg Am* 83-A Suppl 1(Pt 2) : S136-45, 2001.
29. Ueki K, Takazakura D, Marukawa K et al : The use of polylactic acid/polyglycolic acid copolymer and gelatin sponge complex containing human recombinant bone morphogenetic protein-2 following condylectomy in rabbits. *J Craniomaxillofac Surg.* 31(2) : 107, 2003.

저자 연락처

우편번호 480-717
경기도 의정부시 금오동 65-1
의정부성모병원 치과 구강악안면외과
이 원

원고 접수일 2007년 10월 4일
게재 확정일 2007년 11월 7일

Reprint Requests

Won Lee

Div. of Oromaxillofacial Surgery, Dept. of Dentistry, The Catholic Univ. of Korea
Uijeongbu St Mary's Hospital, 65-1, Geumoh-dong, Uijeongbu, Gyeonggi 480-717, Korea
Tel: 82-31-820-3184 Fax: 82-31-847-2894
E-mail: cmfs21@catholic.ac.kr

Paper received 4 October 2007
Paper accepted 7 November 2007