

가토골수에서 유래된 골모세포의 하악골 결손부 이식시 골형성에 미치는 효과

박영주 · 남정훈 · 김보균 · 전민수 · 정재안 · 이정원 · 안장훈 · 강태인 · 박미희 · 임성철¹
한림대학교 의과대학 강남성심병원 구강악안면외과학교실, ¹조선대학교 의과대학 병리학교실

Abstract

The Effect of Bone Marrow-Derived Osteoblasts on Mandibular Defect in Rabbit

Young-Ju Park, Jeong-Hun Nam, Bo-Gyun Kim, Min-Su Jeon, Jae-An Chung,
Jung-Won Lee, Jang-Hoon Ahn, Tae-In Gang, Mi-Hee Park, Sung-Chul Lim¹

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kangnam Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea, ¹Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Purpose: The purpose of this experiment was to evaluate the clinical effect of cultured autologous osteoblasts as a way to treat the defect of mandible in rabbits.

Materials and Methods: Twelve rabbits were used to determine the rate of osteogenesis. The osteoblasts were obtained from the iliac crest of rabbits using aspiration. They were then cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) with beta-glycerophosphate, L-ascorbic acid, and dexamethasone to proliferate and differentiate osteoprogenitor cells. The expression of osteogenic markers were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and silver nitrate staining techniques. Five, 10-mm holes were placed in each rabbit mandible to simulate defective regions with the use of a low speed trephine bur. In the experimental group, the previously cited defects were grafted with both activated osteoblastic and autogenous bone. The control group, however, was only grafted with autogenous bone. Both groups were then analyzed at 2, 4, and 8-week intervals using bone histomorphometric analysis.

Results: According to histomorphologic analysis, the rates of new bone formation at the 2, 4, and 8-week intervals were 36%, 51%, and 23% for the control group, respectively; 52%, 39%, and 28%, for the experimental group, respectively. The experimental group showed higher rates of new bone formation compared to the control group at both the 2-week and 8-week interval.

Conclusion: Bone marrow-derived osteoblasts seems to be a promising bone graft material.

Key words: Osteoblasts, Autogenous bone, Histomorphometric analysis.

서 론

있는 것을 없애긴 쉬워도 없는 것을 다시 만들기관 어렵다. 마찬가지로 없는 골을 다시 형성하기 위해서는 단순한 메커니즘이 아닌 복잡하고도 많은 시간과 노력이 필요하다. 또한 그런 노력에도 성공가능성은 너무나 제한적이다. 골 결손에 대하여 그동안 체내에 삽입하는 각종 합성 고분자나 금속 세라믹과 같은 재료들은 주위조직과 접촉하여 이물반

응을 일으키진 않지만 그 자체가 생명력을 가지고 있지 않기 때문에 재생을 기대할 수는 없다.

골이식은 한부위에서 다른 부위로 살아 있는 골을 이식하는 것을 말한다. 이식(transplantation)은 살아 있는 세포의 이식을 의미하며 매식(implantation)과 구별된다. 살아 있지 않는 물질은 이식체(grafts)라 하지 않고 매식체(implant)라 한다. 골이식으로 간주하기 위해서는 골형성(osteogenesis), 골유도(osteinduction), 골전도(oste-

conduction)중 적어도 한 가지 기능을 가지고 있어야 한다. 이종골 및 동종골과 비교할 때,¹⁾ 자가골(autografts)만이 골형성 능력이 있는 유일한 골형성 이식재이다. 또한 가장 효과적인 형태는 망상골이며 이는 골형성세포의 밀도가 가장 높다.²⁾

조직 공학이라는 말은 원래 특정조직의 재생을 촉진시키는 합성물질 또는 생물학적 기질 내에서 다양한 세포들과 생물학적 중간자를 포함하는 장치를 실험실에서 제조하는 것을 의미한다.²⁾ Tissue engineered bone grafts는 3차원의 다공성의 비계위에 조골 세포를 포함한 것이다.³⁾ 비계는 생체 적합성이 있어 이식되었을 때 생체내에서 쉽게 생착되어야 하며, 기계적으로 튼튼하여 골격 구조를 오랫동안 유지할 수 있어야 하고, 또한 다공성 구조여서 혈관의 신생(angiogenesis)이 용이한 골 전도체이어야 한다. Shmid 등⁴⁾은 골전도 비계체로서 망상골에 미분화 간엽 줄기 세포를 첨가하여 두개골 재건술에 사용시 자가골 단독으로 사용한 경우에 비하여 골흡수가 적었다고 보고하였다. Ueda 등⁵⁾과 Yamada 등⁶⁾은 미분화 간엽 줄기세포를 생체합성 중합체(2형 type I collagen)를 비계체로 사용하여, 여기에 혈소판 농축혈장을 혼합하면 우수한 골이식 결과를 나타낸다고 보고하였다. 골수세포는 이런 조직공학 또는 세포치료(cell therapy)의 좋은 기질로서 근육과 인대 지방 연골골을 포함하여 다양한 조직을 형성시킬 수 있는 multipotential한 세포이다.⁷⁻⁹⁾

본 연구에서는 가토의 하악골에 인위적인 골결손부를 만들고, 자가골만 이식한 부위와 자가골에 골모세포와 carrier로 collagen sponge를 이식한 부위의 임상적인 평가와 조직학적 검사 및 조직형태학적 계측을 통하여 골수세포에서 유래된 골모세포의 골형성 효과를 연구하였다.

연구 재료 및 방법

1. 실험동물 및 세포배양

체중 2.8-3.5 Kg의 가토 12마리를 실험동물로 사용하였으며, 실온에서 동물용 고형 사료와 물을 이용하여 일정기

간 사육하였고, 가토 하악 정중부에 길이 10.0 mm trephine bur로 5.0 mm 일정한 깊이의 골 결손부를 형성한 후 대조군으로 한쪽엔 자가골만을 채웠으며 다른 쪽엔 실험군으로 가토의 장골능에서 채취¹⁰⁾한 골수를 배양하여 얻은 골모세포를 collagen sponge (Hemospon®, TECHNICAL Co., Brazil)를 비계(carrier)로 사용하여 자가골과 섞어 이식하였다.

2. 골모세포의 분리와 배양

실험 4-5주전 골모세포를 1 : 100,000 비율로 에피네프린을 함유한 2% 리도카인(유한양행, 한국)으로 국소 마취를 시행하였다. 가토의 장골능에서 5-7 cc정도의 골수를 채취하였다. 시험관에 1 cc Heparin (중의 제약, 한국)과 혼합하여 배양할 때까지 얼음주머니에 보관하였다. 냉장보관된 상태로 배양실로 도착한 골수를 원심분리기에 넣고 2000 rpm으로 돌려 상층액을 우선 제거한 후, Kadiyala 등¹⁰⁾의 연구 보고를 따라 골수세포를 배양하고 골모세포로 분화시켰다. 얼음과 함께 보관된 골수는 원심분리기(HA-1000-3, Hanil®, Korea)에서 2000 rpm에서 15분간 원심 분리 후 상층을 제거하고 10% fetal bovine serum (FBS: Invitrogen, USA)과 항생제(100 U/mL penicillin G, 100 µg/mL streptomycin sulfate, 0.25 µg/mL Amphotericin B)를 포함하는 low-glucose dulbecco's modified eagles medium (DMEM: Invitrogen, USA) 배양 배지를 채택하였으며, 37°C, CO₂ 5%를 유지하는 incubator (REVCO, USA)에서 7-10일간 배양했다. 4일 후 10% DMEM을 다시 첨가 10-15일 후 상층액을 제거 후 새로운 10% DMEM을 첨가하였다. 세포들이 다수의 집락을 형성하면 1 × trypsin-EDTA (Invitrogen, USA)로 처리 하였고, 그 후 골모세포 분화 유도 물질인 50 µg/mL L-ascorbic acid (SIGMA, USA), 10⁻⁸ M dexamethasone (SIGMA, USA), 10 mM β-glycerophosphate (SIGMA, USA)가 첨가된 10% DMEM을 넣고 incubator에 2-4주 더 배양시키고 1 × 10⁸개/mL로 농축시켰다 (Fig. 1).

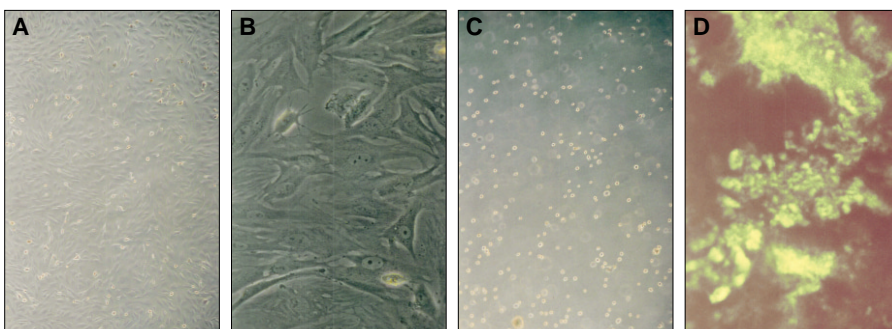


Fig. 1. Histological identification of cultured and isolated osteoblast derived from bone marrow of rabbit ilium. A. 2 days after trypsin treatment, B. x 320 magnification of figure 1-A, C. After trypsin treatment, D. Cultured osteoblast after 4 weeks.

3. 골모세포의 형태학적 연구

배양 중인 세포의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 위상차 현미경 관찰과 H&E 염색을 수행하였고 또한 무기질 침착 양상을 관찰하기 위하여 자외선 하에서 silver nitrate를 통한 Von kossa염색을 수행하였다.

4. 역전사 중합효소 반응(RT-PCR)을 이용한 골형성 단백질의 발현

배양된 골모세포는 높은 alkaline phosphatase 활성을 나타내고 osteocalcin 등을 생산한다. 이에 따라 배양 중인 세포를 일정 간격으로 total RNA를 분리하여 RT-PCR을 통해 골아세포에 의해 생성되는 osteocalcin, osteopontin, osteonectin, osteopontin, type I collagen의 mRNA발현을 확인하였다.

5. 조직형태학적 분석

신생골 확인을 위한 특수염색으로 Masson's trichrome stain을 시행하였다. 측정방법은 골 결손부에서의 신생골을 측정하는데 사용되는 Computer-assisted histomorphometry를 이용하였고 Images는 MagnaFire digital camera system (Optronics, Goleta, CA, USA)를 사용하였으며 Visus Image Analysis System (Image & Microscope Technology, Daejon, Korea)를 통해 각각의 조직표본을 분석하였다.

6. 대조군 및 실험군 준비

가토의 하악골에서 채취한 피질골과 해면골 혼합한 입자형 자가골을 대조군으로 제작하였으며, 수술 직전 실험실에서 배양해 농축한 1×10^8 cells/mL 0.2 cc를 collagen sponge에 흡수시킨 것을 실험군으로 준비 하였다.

7. 동물실험

가토의 수술을 위해 동물용 진정 마취제(럼폰 3 mg/kg, 한국바이엘 화학)와 미다조람(도미컴 1 mg/kg, 한국로슈)을 각각 근육주사 하여 전신마취를 유도하였다. 하악각에서 정중부까지 양쪽을 제모하고 포타딘 용액으로 드레싱한 후 국소마취를 위해 1 : 100000에피네프린을 함유한 2%리도카인(유한양행, 한국)을 피하 주사하였다. 하악에 5 cm정도의 절개를 가해 층별 박리를 시행하였고 골을 노출시킨 뒤 10 mm trephine bur로 생리식염수 주수 하에 5 mm깊이의 defect를 한 마리당 두 곳에 형성하였다(Fig. 2). 제

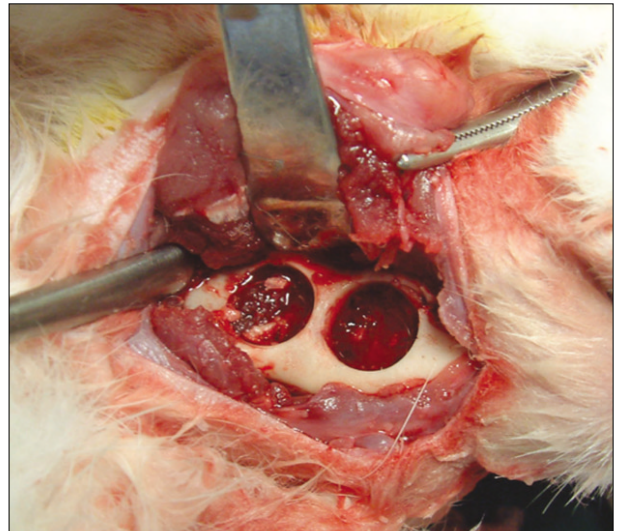


Fig. 2. Photograph of experimental surgery on rabbit mandible.

거된 골편을 골 검자를 이용하여 입자형 골편을 제작하여 Gel foam (Hemospon, TECHNEW®, Brazil)과 섞어 대조군으로 사용하였다. 실험군의 결손부에는 마찬가지로 collagen sponge를 carrier로 이용하여 골모세포(1×10^8 cells/mL, 0.2 mL)를 이식하였다.

12마리의 가토에 이식하였고, 4-0 vicryl 봉합사를 이용하여 골막봉합을 하였고, 4-0 nylon을 이용하여 피부 봉합을 시행하였다. 모든 실험동물은 술 후 감염예방을 위하여 Gentamicin을 하루 2회 일주일간 근주하였고 Dexamethasone을 2일간 근주하였다.

8. 통계 분석

데이터는 대조군과 실험군 간의 총 신생골량 차이의 유의성 평가를 위해 paired sample T test를 시행하였으며, $P < 0.05$ 를 유의한 값으로 평가하였다.

연구 결과

1. 임상적 소견

12마리 실험동물에서 수술 후 수술부위에 감염이 지속되어 감염 처치 후 반대쪽 하악골에 재수술을 시행한 것 이외에는 실험동물에서 체중감등의 별다른 이상소견 없이 건강하였으며 수술 부위는 특별한 염증소견이나 창상 이개 없이 잘 치유된 모습을 보였다. 대조군 2주에서 숙주골과 어느 정도 융합된 양상이나 부분적으로 분리된 양상이었고 4주,

8주에서는 거의 주변 숙주골과 잘 융합되어 있는 소견을 보였다. 실험군에선 2주군은 연조직으로 이루어졌고 주변 숙주골과 분리 되어 있었고 4주군에서는 부분적인 숙주골과의 융합상태를 보여주고 있었으며 8주군에선 완전한 융합 소견을 보여 주었다.

2. 조직학적 소견

1) 대조군(자가골만 이식된 군)

이식 2주된 대조군은 실험군과 마찬가지로 새롭게 형성된 미성숙 골이 자가골 주위에 혼합되어 있는 양상을 나타내고 (Fig. 3-A), 4주된 대조군은 미성숙 골이 섬유조직과 혼합

된 양상을 보이고 있다(Fig. 4-A). 8주된 대조군은 섬유성 조직과 함께 자가골 이식편과 혼합된 미성숙 골을 보이며, 새롭게 형성된 미성숙 골도 나타나고 있었다(Fig. 5-A).

2) 실험군(골모세포를 이식한 군)

이식 2주된 실험군에서 잘 발전된 형태로 새롭게 형성된 미성숙 골이 보이며(Fig. 3-B), 4주에서는 osteoblastic activity를 갖는 새롭게 형성된 미성숙 골을 볼 수 있다 (Fig. 4-B). 8주에서는 매우 두꺼운 형태의 미성숙 골을 볼 수 있으며 fibrosis된 두꺼운 미성숙 골을 볼 수 있다(Fig. 5-B).

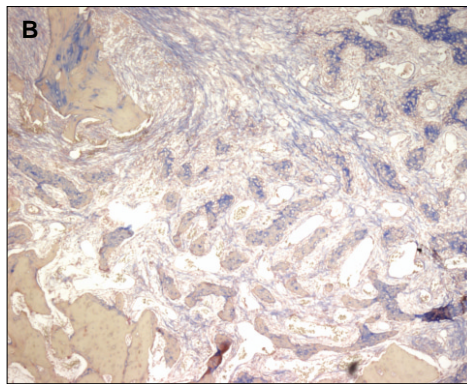
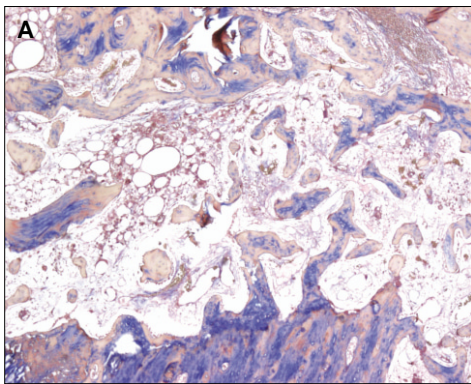


Fig. 3. Histological findings after 2 weeks.

A. Autogenous bone graft group, histopathologic findings show anastomosis between newly-formed woven bone and adjacent to auto-grafted bone. B. Osteoblast loaded autogenous bone graft group, they show well-developed anastomosis newly-formed woven bone.

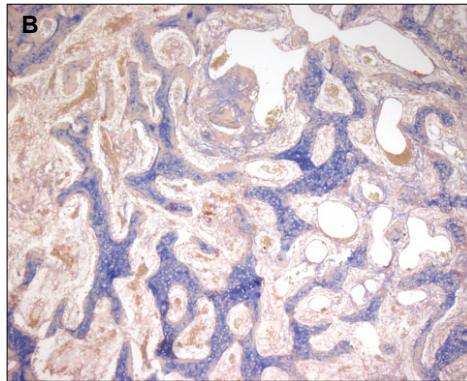
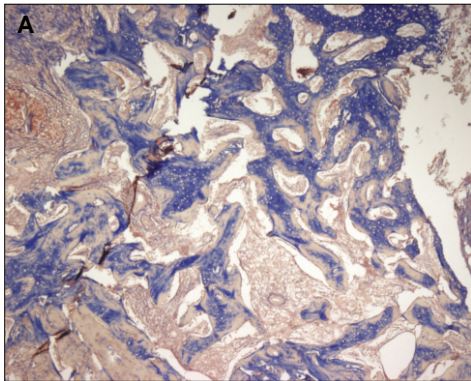


Fig. 4. Histological findings after 4 weeks.

A. Autogenous bone graft group, histopathologic findings show anastomosis of woven bone with fibrotic area. B. Osteoblast loaded autogenous bone graft group, they show well-developed anastomosis newly-formed woven bone.

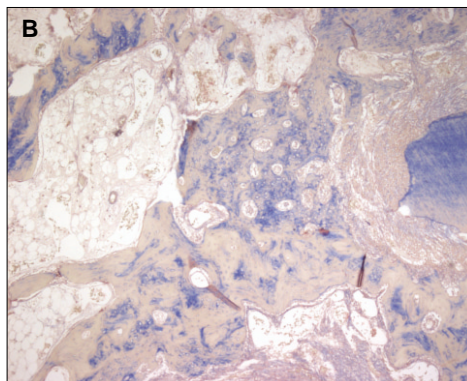
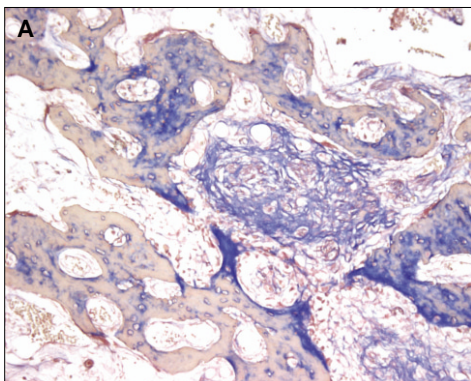


Fig. 5. Histological findings after 8 weeks.

A. Autogenous bone graft group, histopathologic findings show auto-grafted bone and anastomosis of woven bone with fibrotic areas. B. Osteoblast loaded autogenous bone graft group, they show thick newly-formed woven bone adjacent to defect margins.

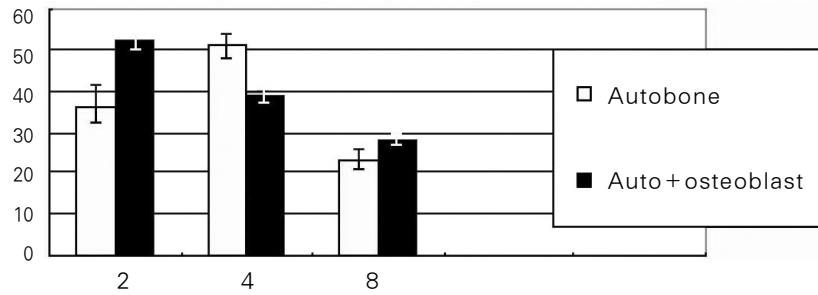


Fig. 6. Histomorphometric analysis of new bone formation (%).
 New bone formation rate(%) = regenerated area/total experimental area x 100 (%)

3. 조직형태학적 분석

조직형태학적인 분석에서 실험군에서 신생골 형성율은 2주, 4주, 8주 각각에서 52%, 39%, 28%이었으며 대조군에서는 각각 36%, 51%, 23%로 나타났다. 2주군과 8주군에서 골모세포와 자가골을 섞은 실험군이 유의성 있게 우수한 신생골 형성율을 보였으나($P < 0.05$), 4주군에서는 오히려 대조군이 높은 골 형성율을 보였다(Fig. 6).

고 찰

구강악안면 영역에서는 감염, 외상, 낭종, 종양 등 다양한 원인에 의해 골 결손부가 발생하고 있으며, 이러한 골결손부의 심미적, 기능적 회복, 안정 및 치유를 증진시키기 위해 골이식술이 가장 많이 사용된다. 무치악부 회복을 위한 인공치아 매식술시 부족한 골의 높이 및 폭에 대해 골이식술이 사용된다. 골이식술시 가장 많이 이용되는 자가골 이식술은 자가골 내에 골 생성, 골유도 능력을 가진 조골세포를 함유하고 있고, 자가골의 골격구조는 훌륭한 골 전도체로 작용하고 있어 가장 이상적인 골이식 형태라 할 수 있다. 하지만 자가골은 이를 얻기 위하여 공여부가 필요하다는 것과 치유과정 중 흡수되는 양을 가늠할 수 없고 이식부 환경에 따라 많은 영향을 갖는 단점이 있다. 이종골, 동종골 및 기타 합성골이 자가골의 대안으로 연구되어 오고 있으나 여전히 자가골의 차선책이다.

최근에는 재생시킬 조직의 동종세포와 자가 세포를 배양한 다양한 조직 재생에 대해 연구하고 있다. 각각의 접근 방법에는 장점과 단점이 있다. 동종세포를 사용할 때에는 면역반응과 질환의 전염을 고려해야만 한다. 최근에는 자가 세포 즉 골수에서 배양된 미분화 간엽 줄기 세포를 이용한 조직공학 방법이 골 이식의 새로운 대안으로 모색되고 있다. 골 형성세포의 숫자와 질을 획기적으로 향상시켜 골 이

식 시 빠른 생착과 우수한 골 이식체를 얻기 위한 방법이라 할 수 있다.^{10,11} 미분화 간엽세포를 통한 골형성은 미분화 간엽세포를 배양하는 기술과 배양된 골모세포를 확인 및 결손부에 적용하는 문제를 안게 된다.

일반적으로 골이식을 위한 미분화 간엽 줄기세포는 골수 세포(marrow cell)를 통해 얻어지는데 골수세포는 조혈모 세포(hematopoietic cell), 혈관세포(vascular cell), 기질 세포(stromal cell) 그리고 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)와 같은 다양한 세포들을 포함하고 있으며 골수 자체가 골조직의 재건에 긍정적인 영향을 미치고 있다고 보고되어 왔다.¹³⁻¹⁵ 간엽줄기세포는 분화 유도물질을 첨가함에 따라 중앙에 비교적 큰 핵을 가진 직사각형의 골아세포 양상을 나타내었으며 시간이 지나면서 무기질 침착이 관찰되어 골아세포로 분화가 진행됨을 확인할 수 있었다.^{13,16}

본 연구에서는 첨가된 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ L-ascorbic acid (SIGMA, USA)는 비타민 C로서 collagen-linking에 관여하는 보조인자이며 10⁻⁸ M dexamethasone (SIGMA, USA), 10 mM β -glycerophosphate (SIGMA, USA)가 첨가된 10% DMEM은 무기질 침착을 촉진하는 기능을 가지고 있다고 보고되고 있고, Maniopoulos 등은 형태학적 연구를 통해 백서의 골수세포가 골아세포로 분화 가능함을 보고했다.¹⁶ 골모세포를 확인을 위해 우선 배양 중인 세포의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 위상차 현미경 관찰과 H&E 염색을 수행하였고 또한 무기질 침착 양상을 관찰하기 위하여 자외선 하에서 von-kossa염색을 수행하여 확인하였고, RT-PCR을 이용한 osteocalcin, osteopontin, osteonectin, osteopontin, type I collagen의 mRNA발현을 확인하였다.

기존의 여러 연구에서 배양된 세포 고분자를 생체 내에 10주간 이식시 미성숙 골의 생성이 관찰되었으나 성숙한 피질골은 관찰할 수 없었다고 보고된 바 있고, 쥐의 골수세포를 hydroxyapatite 지지체에 이식하여 골형성 단백질의 발

현이 관찰되기도 하였다.¹²⁻¹⁴⁾ Bruder 등²⁰⁾은 사람 골수의 간엽줄기세포를 hydroxyapatite/tricalcium phosphate 지지체에 배양하여 생체 내 이식에서 석회화된 골형성양상을 보고하였다.

본 연구에서 가토의 하악골 골결손부를 자가골과 골모세포와 함께 넣은 실험군과 자가골만을 넣은 대조군에서 임상적, 조직학 및 조직형태학적으로 관찰을 시행하였다. 골모세포를 이식한 군의 경우 임상검사상 2주나 4주에서는 주변골과 대조군에 비해 융합이 덜 된 양상이었으나, 8주에서는 대조군에 비해 주변골과 완전한 융합소견을 나타냈고, 대조군에 비해 보다 빠르게 그리고 단단하게 치유되는 것을 관찰 할 수 있었다. 조직학적인 검사상 대조군 실험군 모두 2, 4, 8주 모두 신생골을 보여 주었고 특히 실험군 8주에서는 대조군보다 매우 두꺼운 미성숙 골이 형성된 것 소견을 보였다. 하지만 모두 층판골 형태의 성숙골 소견은 보이지 않았다 이는 Horisaka 등²¹⁾의 배양된 세포 고분자를 생체 내에 10주간 이식시 미성숙 골의 생성이 관찰되었으나 성숙한 피질골은 관찰할 수 없었다는 보고와 유사한 소견을 보였다. 조직형태학적인 분석을 통한 신생골 형성율을 보면 2주군과 8주군에서는 실험군이 대조군보다 더 높은 신생골 형성율을 보인 반면 4주군에서는 대조군이 더 높은 양상을 보였다. 이는 골수세포에서 배양 된 골모세포가 골 이식 시 빠른 생착을 돕는 역할을 하는 것과 초기 염증기와 미성숙 골(woven bone)이 형성되는 시기에 골치유를 촉진시키고 있는 것으로 사료된다. 실험군 자체로 볼 때의 특징은 2주에서 4, 8주로 가면서 신생골 형성율이 점차 떨어지는 양상을 보였다. 하지만 신생골 형성율이 점차 떨어지는 것은 초기의 염증반응을 통한 골흡수의 진행이 장기간 지속된 것으로 사료된다.

위의 실험결과를 통하여 가토의 골수세포에서 배양된 골모세포가 하악골 골결손부의 골이식시 초기 치유를 촉진 시키며 주변골과의 융합하는 역할을 함을 확인할 수 있었다.

결 론

본 연구를 통해 가토의 하악골 결손부에 콜라겐비계에 담긴 골모세포를 이용한 자가골이식을 시행한 후 2, 4, 8주 후에 실험동물을 희생하여 임상적, 조직학 및 조직형태학적인 평가를 시행하였고 자가골만 이식해준 대조군과 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임상적인 검사상, 실험군의 8주에서 대조군에 비해 완전한 골융합이 형성되는 소견을 보여 주었다.
2. 조직학적 소견상 8주에서 실험군의 미성숙 골이 대조군의 미성숙 골에 비해 두꺼워진 소견을 보였고, 조직형태학적 검사를 통한 신생골 형성율에서 2주와 8주에서는 실험군이 대조군보다 유의성 있게 우수한 신생골

재생을 나타내었다.

결론적으로 골이식시의 골모세포 이식은 골형성의 초기치유 및 신생골 형성에 기여하는 유용한 술식으로 사료된다.

References

1. Peetz M, Boyne PJ : Characterization of xenogeneic bone material. Quintessence, 1997, p.87.
2. Association of korean maxillofacial plastic and reconstruction surgeons : Textbook of maxillofacial plastic and reconstructive surgery, 1st ed. Med-dent Co, 2004, p.100.
3. Chen F, Ouyang H, Feng X *et al* : Anchoring Dental Implant in tissue engineered bone using composite scaffold a preliminary study in nude mouse model. J Oral Maxillofac Surg 63 : 586, 2005.
4. Paul C, Schelickewei W, Kuner EH *et al* : Bovines apatit-Wertigkeit beim Knochenersatz. Pesch HJ, Stoss. Osteologie aktuell. : 288, 1993.
5. Yamada Y, Ueda M, Naiki T *et al* : Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Tissue engineered bone regeneration Tissue Engineering 10 : 955, 2004.
6. Yamada Y, Ueda M, Naiki T *et al* : Tissue-engineered injectable bone regeneration for osseointegrated dental implants. Clin Oral Impl Res 15 : 589, 2004.
7. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM *et al* : Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal-cells *in vitro* and *in vivo*. Biochem Biophys Res Commun 290 : 763, 2002.
8. Safford KM : Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. Biochem Biophys Res Commun 294 : 371, 2002.
9. Halvorsen YD : Extracellular matrix mineralization and osteoblast gene-expression by human adipose tissue-derived stromal cells. Tissue Eng 7 : 729, 2001.
10. Kadiyara S, Young RG, Thiede MA *et al* : Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential *in vivo* and *in vitro*. Cell Transplantation 6 : 125, 1997.
11. Garg Ak : The future role of growth factors in bone grafting. Dent Implantol Update 10 : 395, 1999.
12. Lind M : Growth factors : Possible new clinical tools. Acta Orthop Scand 67 : 407, 1996.
13. Lanza RP, Chick W : Principles of tissue engineering. CA, San Diego, Academic Press, 2000, p.580.
14. Parlette AC, Jose JM : Phenotypical and Functional Properties of Human Bone Marrow Mesenchymal Progenitor Cell. J cellular physiology 181 : 67, 1999.
15. Scott PB, Barbara SF : Tissue Engineering of Bone Cell Based strategies. Clinical Orthopaedics & Related Research 367S : 68, 1999.
16. Maniopoulos C, Sodek J, Melcher AH *et al* : Bone formation *in vitro* by stromal cells obtained from bone marrow of young adult rats. Cell tissue Res 254 : 317, 1988.
17. Ohgushi H, Dohi Y, Yoshikawa T *et al* : Osteogenic differentiation of cultured marrow stromal stem cells on the surface of bioactive glass ceramics. J Biomed Mat Res 32 : 341, 1996.
18. Ohgushi H, Yoshikawa T, Nakajima H *et al* : Dropped apatite-containing glass ceramic provokes osteogenic differentiation of marrow stromal stem cells. J Biomed Mater Res 44 : 381, 1999.

19. Ohya M, Yamada Y, Ozawa R *et al* : Sinus floor elevation applied tissue engineered bone. comparative study between mesenchymal cells, platelet-rich plasma (PRP) and autogenous bone with PRP complex in rabbits. Clin Oral Impl Res 16 : 622, 2005.
20. Bruder SP, Kurth AA, Shea M *et al* : Bone Regeneration by Implantation of purified, Culture-Expanded Human Mesenchymal Stem Cells. J Orthopedic Research 16 : 155, 1998.
21. Horisaka Y, Takagi T : Histological changes of implanted collagen material during bone induction. J Biomedical Materials Research 28 : 27, 1994.

저자 연락처

우편번호 150-950
서울시 영등포구 대림 1동 948-1 번지
한림대학교 강남성심병원 구강악안면외과
박영주

원고 접수일 2010년 05월 31일
게재 확정일 2010년 06월 30일

Reprint Requests

Young-Ju Park
Department of Oral and Maxillofacial surgery,
Kangnam Sacred Heart hospital
Daerim 2-dong, Yongdungpogu, Seoul, 150-950, Korea
Tel: +82-2-829-5233
E-mail: kilhyun@hallym.or.kr

Paper received 31 May 2010
Paper accepted 30 June 2010