

도약연구사업(舊 국가지정연구실) 최종보고서

| | | | | |
|--------------------|---------------|---------------------------------|-----------------|------------|
| ① 부처사업명(대) | 기초연구사업 | | 보안등급(보안, 일반) | 보안 |
| ② 사 업 명(중) | 중견연구자지원사업 | | 공개가능여부(공개, 비공개) | 비공개 |
| ③ 세부사업명(소) | 도약연구사업 | | | |
| ④ 과제성격(기초, 응용, 개발) | 기초 | ④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화) | | 실용화 |
| ⑤ 과 제 명 | 국 문 | 생체공학적 배양치아를 포함하는 배양턱뼈의 개발 | | |
| | 영 문 | Bioengineering of Tooth and Jaw | | |
| ⑥ 주관연구기관 | 서울대학교 치의학 대학원 | | | |
| ⑦ 협동연구기관 | | | | |
| ⑧ 주관연구책임자 | 성 명 | 정필훈 | 직급(직위) | 책임연구원 (교수) |
| | 소속부서 | 구강악안면외과 | 전 공 | 구강악안면외과학 |

□ 연구의 개요 및 필요성

1) 연구(개발)의 학술적 중요성

치주 질환, 치아 우식증, 외상, 구강암, 그 밖의 유전 질환으로 인한 치아와 턱뼈의 상실은 사회적으로나 경제적으로 많은 부담을 주고 있다. 우리나라는 지난 수십 년간 경제성장의 영향으로 국민들의 건강에 대한 관심과 건강 상태가 증진되고 있으며, 구강 건강에 대한 관심 역시 증가하고 있다. 더욱이 노인인구의 증가로 인하여 노인들의 구강검진의 필요성이 높아지고 있으며, 고령화에 따른 결손된 치아를 대체할 치료방법이 더욱더 요구되고 있다. 지금까지 치아의 결손으로 인한 치료로는 전통적인 보철적 방법 또는 금속인공 치아(임플란트) 삽입법을 보편적으로 사용하고 있는 실정이다. 그러나 이러한 치료는 기존의 보철에 비해 진보되었다고는 하나 biomimetic하지 않기 때문에 주변 골과 강직성 결함을 하여 자연치아처럼 충격 흡수를 하지 못하고 주변 골에 직접 힘이 전달되어 부적절한 기능을 하는 등 많은 문제점을 지니고 있다. 이러한 문제점의 해결을 위해 자연 치아와 동일한 구조와 기능을 하는 생체공학적 치아 제작이 요구되고 있으며, 차세대 치료법으로 주목을 받고 있다. 생체공학적 치아 배양 제작 기술 (Tooth Bioengineering)은 바이오 장기의 생체공학 분야에 해당하는 기술로 배아(embryo) 구강 상피를 기관 배양하여 제작하거나 성인의 치아주변 조직으로부터 줄기세포를 추출하여 scaffold와 함께 기관 배양하여 제작하는 기술이다. 현재 뼈나 연골, 인대, 간, 방광 등 타 장기의 생체공학적 제작 방법은 크게 배아를 이용하거나 성체줄기세포를 이용하여 장기를 제작하는 것으로 기관 배양기술은 모든 바이오 장기 제작의 기반 기술 분야에 해당하는 기술이다. 이 기술은 단순한 세포배양과 달리 장기(기관)에 영양과 기체를 공급하여야하는 기술로서 지금까지 3차원적 기관배양 기술법의 확립이 관건이었다. 본 연구실에서는 이미 배아 구강상피의 기관배양에 성공하였으며, 나아가 성장인자를 투여 조절하여 3차원 기관 배양하는 생체공학적 조절 기술을 개발하였고, 이 기술을 바탕으로 성체 치아 줄기세포를 분리·추출 및 배양하고 scaffold와 함께 3차원적 기관 배양하는 기술을 개발하여 바이오 턱뼈 재건이나 바이오 치아 재생기술로 연결하는 핵심기술을 개발하고자 한다.

2) 연구(개발)의 기술적 중요성

최근 생명공학 기술이 발전함에 따라 줄기세포를 이용하여 주요 장기를 복원 및 재생하려는 노력이 증가하고 있으며, 기술적 진보가 많이 이룩되어왔다. 그러나 실제 임상적인 활용은 아직까지 실현되고 있지 않은 상태로 특히 윤리적인 논란이 있는 배아줄기세포의 경우 아직까지 특정 세포군으로 분화시키는 것이 기술적인 한계를 보이고 있다. 그에 못지않게 중요성을 가지고 있는 것으로 여겨지는 성체줄기세포의 존재는 비교적 최근에서야 주목 받기 시작하였으며 그 동안 알려진 바와 다르게 성체에서의 조직은 몇몇의 다른 종류의 세포로 분화할 수 있는 능력을 가진 줄기세포를 포함하는 것으로 보고되고 있고 이를 활용한 재생의학으로 접목하는 방안에 대한 연구가 관심을 끌고 있다. 성체줄기세포는 비교적 제한된 분화 능력을 갖고 있으며 생체 이식을 위한 충분한 수의 세포를 체외에서 증식시킬 수 있음이 보고되었다. 이에 따라 성체줄기세포는 배아줄기세포보다 비교적 빠른 시일 안에 실용화의 가능성이 높다고 보여지고 있다. 본 연구실의 연구원이 2004년 Lancet에 보고한 논문에 따르면 사람의 치아인대조직에서 분리된 성체줄기세포는 세포외에서 증식 가능하였고 지방 세포 및 석회화 결절을 형성하는 세포로 체외 배양 및 분화가 가능하였으며 누드마우스에 이식하였을 경우 백악질(치아의 외각 석회화 조직) 및 치주인대와 유사한 조직을 형성하는 능력을 갖고 있음이 확인되었다. 이는 손상된 치주 및 치아의 부분적인 재생을 위한 근거가 되는 중요한 결과로, 현재의 기술 수준이 이를 지속적으

로 연구한다면 실제 임상적인 적용을 할 수 있는 유리한 위치에 도달해 있음을 시사한다 할 수 있다.

● **핵심 기술 요소**

생체공학적 치아 배양 제작은 배아(embryo) 구강 상피를 기관 배양하여 제작하거나 성인 치아주변 조직에서 치아줄기세포를 분리 추출하여 scaffold와 함께 기관 배양하여 제작한다. 현재 배아 구강상피의 기관배양기술은 모든 바이오 장기 제작 기술분야에 해당하는 기술이나 아직은 3차원적 기관배양 기술법이 확립되어 있지 않는 상태로 이 기관배양법 개발이 핵심기술이다. 즉 **배아를 이용한 바이오 치아 제작은 배아 구강조직의 기관배양 및 생체공학적 조절기술이 핵심**으로서 다음 표와 같이 정리할 수 있다.

| 배아조직 배양 기술 (embryo based organ culture) | 성체 줄기세포 배양 기술 (adult stem cell culture) |
|---|--|
| 1. 배아 구강 상피와 간엽세포 분리 및 recombination 기술 | 9. 성인 치아인대조직, 치수, 치아 follicle, 치아주위 bone marrow로부터 줄기세포 추출 및 배양 |
| 2. 배아구강조직 배양-배양 치아 제작 기술 | 10. 성인치아 주위조직 줄기세포의 특성 및 분화연구로 최적합 치아줄기세포 배양 및 확립 |
| 3. 생체 공학적 조절 기술-치아모양과 크기, 및 조절인자 연구 | 11. 치아로부터 치아 성장 protein 추출 기술 |
| 4. 조절인자를 삽입하여 3차원 기관배양 기술 | 12. 치아 apatite 추출 → scaffold로 이용 기술 |
| 5. 턱뼈 원기 전체 배양 기술-배양 턱뼈 제작 (치아가 형성된 하악골 전체를 배양) | 13. 인체내 3차원 생체배양 기술 |
| 6. 치아가 없는 턱뼈 원기에 치배를 이식한 후 이 턱뼈원기를 배양하여 치아가 있는 배양턱뼈 제작 | 14. 인체내 배양 치아 이식 기술 |
| 7. 치배이식술 및 배양턱뼈 이식술 | 15. 인체내 배양턱뼈 이식 기술 |
| 8. whole body <i>in situ</i> hybridization에 의한 전체배아에서의 유전자 발현기술 | 16. 기형악골 및 이상치아 과잉치 환자의 유전자 발현 및 치아관련 조절 및 성장인자 연구 |

3) 연구(개발)의 경제 · 산업적 중요성

치아 상실의 주된 요인은 진행된 치주염(풍치)이며 일단 파괴된 치주조직은 재생이 극히 어려운 것으로 알려져 있다. 이에 더불어 산업화, 고령화 및 사고나 질병으로 인한 치아의 손상 및 상실은 매년 증가하는 추세이며, 50세 이상 영국인의 경우 총 32개의 치아 중 평균적으로 12개의 치아가 상실된 것으로 조사되었고, 1억명 이상의 미국인에게 11개 내지 15개의 치아 상실이 보고되어 있다. 더욱이 소득수준의 향상과 치의학 기술의 발전으로 종래의 틀니나 보철치료를 통한 치아 상실의 치료가 아닌 금속성 인공치아 즉, 치과 임플란트를 이용한 수복치료가 보편화되고 있다. 2001년 **전세계적으로 252,000여건의 치과 임플란트 시술이 시행**되었으며, 시장 규모는 **연간 약 16% 정도씩 확장되는 추세**에 있으며, 이는 금액으로 8억9천5백만달러에 이르고 있다. (NESTA, the National Endowment for Science, Technology and the Arts, 영국).

진행된 치아주변조직의 파괴를 되돌리기 위해서 조직공학적 시도가 필요하며 진행된 치주조직의 파괴를 성체줄기세포를 이용하여 재생할 수 있는 방법이 개발 된다면 치아 상실로 인한 경제적 손실을 막을 수 있고 의료비의 지출도 감소시킬 수 있다. 또한 성체줄기세포를 이용한 재생의학적인 치료방법이 개발 된다면 이러한 신기술을 접목한 인접 혹은 다른 신체 장기의 재생 방법에도 획기적인 발전을 이룰 수 있어 그 의학적 및 경제적인 파급효과가 클 것으로 예상하고 있다.

궁극적인 목적에서 이 연구 기술은 생체 공학적 방법을 이용한 바이오 인공치아 개발을 목표로 하고 있으며 이러한 바이오 인공치아는 치과 임플란트 및 종래의 치과 보철 치료의 수요 이상을 충족시킬 것으로 판단

된다. 이는 최소 **8억9천5백만 달러 이상으로 현재 약 10억 달러로 예상되며, 국내 규모는 1억달러 정도로 예상된다.** 따라서 생체공학적 방법을 이용한 바이오 인공 치아 개발은 매년 성장하는 임플란트 시장을 대체하는 고령화된 미래사회의 필수적인 기술이 될 것으로 생각한다.

□ 연구성과의 활용 방안

지금까지 상실된 치아를 대체하는 금속 임플란트 인공치아는 생체적 이식을 고려할 때 면역반응, 염증반응 및 골유착에 따른 쿠션이 없고, 치아 이동이 불가능한 단점을 가지고 있어 이를 보완할 배양 치아의 개발을 고안하게 되었다. 바이오 산업의 발달과 더불어 바이오 장기의 필요성이 대두되는 현 시점에서 금속성 임플란트를 대체할 수 있는 가장 적합한 대체물이 배양 치아라고 사료되었기 때문이다. 또한 일반 성인의 80% 이상이 치주 질환에 이환되고 있고 치아를 받거해야 하는 심한 진행된 치주 질환은 전체 성인의 약 10%를 차지한다고 보고되어 있다. 현재 이의 치료법은 치주인대의 부착 상실을 억제하는 것이 주된 방법이고 한번 손상된 치주인대는 재생이 불가능하므로 이를 해결하는 획기적인 치료법으로서 성체줄기세포를 이용한 치주 인대의 재생을 도모하였다. 이러한 성체치주인대줄기세포를 배양하여 자가 이식함으로써 치주인대 조직 재생을 도모하는 것은 완전한 생체치아를 재건하는 가장 이상적인 치료법이 될 것으로 생각된다. 이미 본 연구과제를 통하여 대동물의 치주 질환 모델에서 전임상적으로 자가 치아줄기세포 이식이 치주질환 치료에 효과가 있음을 해외 SCI 저널보고한 바 있다.

다음과 같은 활용 방안으로 앞서 언급한 결과를 활용할 계획으로 있다.

- 1) 문서로 보관되는 성과물
 1. 홈페이지를 통한 정보제공 (dentalnrl.snu.ac.kr)
 2. 학회발표, 학술교류, 3. 기술이전, 4. 특허신청
- 2) 생체공학적 장기 및 임상적 치료제로서 제품화 (국제 치아줄기세포 은행 (주) : 대표이사: 정필훈)
- 3) 개발기술인력 양성 - 생체공학적 장기 개발 연구, 연구소 진출, 생체공학적 의료 제품 산업체 진출
- 4) 연구실의 국제화 추진 - 교류 활성화를 통한 기술기반 구축에 활용

[기술이전 및 기술문제 해결]

성과물을 활용하여 특허취득 및 시제품 생산 안전성 유효성을 검사하여 관련 산업계에 기술이전

[추가연구]

1. 임상실험에 대한 추가 연구 시간이 더 필요하리라 예상
2. 임상실험결과에 따른 보완책 마련
3. 제품화 및 산업화

□ 관련 해외과학기술정보

□ 치아줄기세포를 이용한 조직공학 기술개발의 국내 외 현황

○ 2009년 11월 후반기 Global stem cell and advanced technology market 보고서에 의하면 이미 전세계 줄기세포 관련 시장은 약 77억달러에 이르며 2014년까지 14%의 시장 성장률을 예상하며 약 88억 달러, 한화 약 96조원에 이를 것이라고 예상하였다. 전체 시장에서 미국이 약 60%를 차지한다고 알려져 있으며 주로 골수 중간엽 줄기세포 bone marrow mesenchymal stem cell을 이용한 이식제 판매 및 치료 시장으로 알려져 있다. 이는 시기에 따라 차이는 있으나 계속적으로 증가하는 각국의 줄기세포 사용에 대한 규제적 승인(regulatory approval)이 늘어나기 때문이며 앞으로도 난치병(신경퇴행증 질환, 심혈관계 질환 및 암) 중심으로 수요가 급증할 전망이라고 예상되었다.

○ 영국 Future Medicine 사 발행 SCI 저널 Regenerative Medicine 2011년 1월호에서 Dr. Ilic은 2010년 한 해 동안 세계 각국에서 승인된 재생의학관련 줄기세포치료제의 임상실험을 총 정리 하여 보고하였다(Regenerative Medicine, 2011;6(1)23-25). 약 14건이 보고되었는데, 미국, 캐나다, 호주, 영국등의 재생의학 선진국의 Aastrom, Celgene, Stemmedica, Cytori, Geron, Stem Cells 등의 생물학제재 제조 회사를 중심으로 심장마비, 파킨슨씨 병, 근육퇴행성 질환 및 척추손상 환자를 대상으로한 Phase I 혹은 II 임상실험의 진행 상황과 결과를 보고하였다. 그러나 해외 최신 연구의 대상은 주로 퇴행성, 난치성 전신질환을 중심으로, 전세계 인구의 만성 질환인 치과질환의 치료에 쓰일만한 치아줄기세포를 이용한 조직공학적 기술 개발은 전무한 실정이다.

○ 한 예로 Dr. Morszeck 등의 2009년 보고에 따르면 치아 줄기세포 관련 세계특허는 2000년에 최초로 치아 조직에서 중간엽 줄기세포 추출이 가능함이 보고된 이후로 약 22건에 지나지 않는다고 하였다.(Recent Patent on DNA Gene Sequence, 2009:3(1) 39-43.) 이들 특허는 앞서 언급한 난치성 전신질환에 응용되는 줄기세포 관련 특허들에 비해, 그 양이 손에 꼽을 만하며 질적인 면에서도 아직 실용화 및 인체 적용 면에 못 미치는 수준이라고 할 수 있다.

□ 조직공학적 배양치아를 위한 지지체 및 3차원 배양 기술개발의 국내 외 현황

○ 본 연구에서는 조직공학적 치아 재생을 목표로 scaffold (지지체)의 개발에도 힘써왔는데, 국외에서는 collagen, hyaluronic acid 등으로 만든 film 및 다공성 형식의 지지체에 FGF 등의 growth factor를 처리하여 치조골재생에 대한 연구를 시도하고 있으나 임상에 실용할만한 결과를 보고하지 못했고, 연구의 대부분이 의대 단독 연구로 동물실험 등에 의한 실험으로 제한 되어있고 사용된 재료의 생체역학적 특징(biomechanical properties), 생체적합성(biocompatibility) 등의 생체재료에 관한 연구는 전혀 이루어 지지 않고 있었다.

○ 특히 3차원적 구조의 기관을 배양하기 위한 3차원적 재생기술은 거의 시도하지 않았고 차폐막 형태의 2차원 멤브레인(Membrane)에 한정되어 있어 3D 복합세라믹 지지체 개발에 대한 연구 및 이를 배양하기 위한 관류식 bioreactor의 개발도 세계적으로 거의 전무한 실정이라고 하겠다.