



보도 희망 일시	☒ 엠바고 없음(즉시)		☐ 엠바고 별도 기재		
연구참여 (문의)	소속	성명	저자구분	연락처	이메일
	서울대학교 치의학대학원	이동우	제1저자		ldw410@snu.ac.kr
	고려대학교 안암병원	한희승	공동저자		
	주식회사 나이백	김유빈	공동저자		
	주식회사 나이백	석상희	공동저자		
	서울대학교 치학연구소	윤국진	공동저자		
	서울대학교 치과병원	김현재	공동저자		
	주식회사 나이백	양진욱	공동저자		
	팜캐드	박수현	공동저자		
	서울대학교 치의학대학원	설양조	공동저자		
	서울대학교 치의학대학원	김성태	공동저자		
	팜캐드	우상욱	공동저자		
	서울대학교 치의학대학원	조영단	공동저자		
	주식회사 나이백	이주연	공동저자		
	충북대학교	박윤신	교신저자		
	서울대학교 치의학대학원	박윤정	교신저자	02-740-8651	parkyj@snu.ac.kr
	서울대학교 치의학대학원	정종평	교신저자		ccpperio@snu.ac.kr

□ 연구 제목/부제

제목	BMP9 탑재 콜라겐 스캐폴드를 이용하여 백악질 형성 및 치주조직 재생 효과 확인 - 비글견 치주 결손 모델에서 신생 백악질 형성과 치주인대 섬유의 배열·삽입 확인 - 전신염증 상황에서도 일관된 골형성능을 유지할 수 있는 BMP9의 BMP2와 차별화되는 분자·세포 작용 분석
----	---

□ 연구 요약

연구 필요성	치주 질환으로 손상된 조직을 회복하려면 치조골뿐 아니라 치아 뿌리 표면을 덮는 백악질과 치아를 뼈에 연결하는 치주인대가 함께 재생되어야 한다. 특히 치주인대 섬유가 백악질과 치조골에 삽입되는 구조는 치아를 지지하고 씹는 힘을 전달하는 데 중요하다. 이러한 조직들이 원래 상태로 조직을 재생시켜 기능을 회복하게 하는 것은 매우 중요하며, 따라서 골형성 단백질을 포함한 다양한 생리활성 인자를 적용하고 있다. 그러나 이미 치주염, 당뇨, 관절염 등의 만성 염증성 질환을 앓고 있는 경우 생리활성인자의 역할은 기대만큼 높지 않은 경우도 있어 이를 극복할 새로운 신호전달인자 및 생체재료의 개발이 시급한 상황이다. 앞서 기술한대로 골형성단백질 BMP2는 골 재생을 촉진하는 대표적인 성장인자이지만, 염증과 신호 억제인자가 존재하는 환경에서 재생 활성을 일관되게 확보하는 것은 여전히 중요한 과제다. 관절염, 당뇨병, 치주염 등 만성 염증을 동반하는 질환에서는 이러한 문제를 고려해야 한다. 따라서 염증성 미세환경이 골형성 신호에 미치는 영향을 이해하고, 기존 BMP2의 한계를 보완할 생리활성 물질과 그 조절기전을 규명할 필요가 있다. 아울러 성장인자의 국소 전달과 줄기세포·면역세포의 반응을 함께 고려하는 치주조직 재생 전략이 요구된다.
연구성과/기대효과	연구팀은 성장인자 BMP9을 열탈수 가교(dehydrothermal crosslinking, DHT) 기반의 제1형 콜라겐 스펀지에 탑재한 치주조직 재생 전달 시스템을 개발했다. 분자동역학 시뮬레이션과 세포실험을 통해 BMP9의 상대적인 Noggin 저항성을 설명할 구조적 근거를 제시하고, 염증성 사이토카인과 Noggin을 함께 처리한 단기 조건에서도 BMP9의 초기 Smad1/5/9 신호전달이 상대적으로 유지됨을 확인했다. BMP9은 치주인대줄기세포의 골형성 및 백악질모세포 분화를 촉진했으며, 뚜렷한 파골세포 활성화는 나타나지 않았다. 산화·염증 스트레스 조건에서는 치주인대줄기세포와 대식세포의 과도한 세포사멸을 완화했다. DHT 콜라겐 스펀지는 비교한 화학적 가교 스펀지보다 높은 흡수성과 BMP9 탑재 효율을 보였다. 이를 비글견 치주 결손 모델에 적용한 결과, 신생 치조골과 백악질의 형성과 함께 새로운 백악질에 치주인대 섬유가 배열·삽입되는 통합적인 조직 재생을 확인했다. 전사체 분석에서는 BMP9 처리에 따른 세포외기질 재

	구성과 골·백악질 형성 관련 유전자 발현의 시간별 변화를 확인했다. 이번 연구는 기존 BMP2의 한계를 보완할 후보인 BMP9의 신호 유지와 세포 생존 조절 특성을 분자·세포 수준에서 제시하고, 동물실험에서 치주조직 재생 가능성을 확인한 성과다. 이는 염증성 미세환경을 고려한 치조골·백악질·치주인대 재생을 위한 생리활성 소재로 BMP9의 활용 근거를 마련했다는 점에서 의의가 있다.
Abstract (영문)	Periodontal tissue regeneration requires coordinated cellular responses among multiple cell types, supporting matrix components, and signaling proteins, including bone morphogenetic proteins (BMPs). Despite extensive studies on BMP2, the regenerative role of BMP9 and its interplay with BMP2 in shaping bone and cementum repair remain poorly understood. Notably, BMP9 was independent of the antagonist Noggin, and molecular dynamics simulations confirmed that the Noggin-BMP9 complex exhibited greater root mean square deviation (RMSD) values and unstable interactions in periodontal ligament stem cells (PDLSCs). Functionally, BMP9 notably enhanced the osteogenic and cementoblastic differentiation of PDLSCs, elicited minimal osteoclast activation, and improved the survival of PDLSCs and macrophages by attenuating stress-induced apoptosis and preserving mitochondrial membrane potential. BMP9 also induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) and exhibited synergy with endogenous matrix proteins to enhance mineralization. To optimize BMP localization in the application site, sponge type collagen scaffolds were attempted. Type I collagen sponges crosslinked with carbodiimide (EDC/NHS) and dehydrothermal (DHT) were compared, and the DHT-crosslinked sponge was selected for its larger pores, higher absorbency, and higher BMP9 loading efficiency. In a canine periodontal defect model, BMP9-loaded DHT-collagen sponges facilitated integrated regeneration of cementum, periodontal ligament, and alveolar bone, accompanied by localized ApoBD-like structures associated with PDLSC- and macrophage-related markers. Transcriptomic profiling revealed notable induction of gene sets related to EMT and cementogenesis, underscoring the role of BMP9 in driving periodontal tissue homeostasis. Collectively, these findings establish high-affinity BMP9 delivery via a collagen sponge as an effective and clinically translatable strategy for periodontal tissue regeneration.
Journal Link	https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2026.124591

□ 본문

연구 내용

□ BMP9과 콜라겐 전달체를 결합한 치주조직 재생 전략 제시

○ 서울대학교 치의학대학원(구강생화학교실, 치학연구소) 박윤정 교수 연구팀은 서울대학교 치과병원, (주)나이백, 팜캐드, 충북대학교 등과의 공동연구를 통해 성장인자 BMP9을 콜라겐 스펀지에 탑재한 치주조직 재생 전달 시스템을 개발했다. 이번 연구에는 공동 교신저자인 정종평 서울대 치의학대학원 명예교수와 충북대 박윤신 교수가 함께했으며, 나이백 중앙연구소 이주연 소장은 연구 전반에 걸쳐 학술적 조언과 지도를 통해 연구의 완성도를 높이는데 기여했다. 본 연구팀은 비글견 치주 결손 모델에서 백악질·치주인대·치조골이 연결되는 조직학적 재생을 확인하고, 관련 분자·세포 반응을 분석했다. 연구 결과는 국제학술지 『Biomaterials』에 2026년 8월 31일 온라인 게재됐다.

□ 만성 염증 환경에서의 재생 한계와 치주조직의 연결에 주목

○ 치주조직은 치아 주변의 뼈인 치조골, 치아 뿌리 표면을 덮는 백악질, 그리고 이들을 연결하는 치주인대로 이루어진다. 치주인대의 콜라겐 섬유가 백악질과 치조골에 삽입된 부분을 샤피섬유(Sharpey's fibers)라고 하며, 이러한 연결 구조는 치아를 지지하고 씹는 힘을 전달하는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 치주조직 재생에서는 골 형성뿐 아니라 백악질과 치주인대가 형성되고 연결되는지 평가해야 한다.

○ BMP2는 골 재생을 촉진하지만, 염증성 미세환경과 Noggin 같은 신호 억제인자의 영향을 고려하면 재생 활성을 일관되게 확보하기 위한 기전 연구와 대체 소재 탐색이 필요하다. 관절염, 당뇨병, 치주염 등 만성 염증을 동반하는 질환은 이러한 연구 필요성을 보여주는 배경이다. 연구팀은 BMP9이 기존 BMP2의 한계를 보완할 수 있는지 살펴보기 위해 신호 억제에 대한 저항성, 치주인대줄기세포의 분화, 대식세포의 생존 반응을 비교하고, 이를 콜라겐 기반 국소 전달 시스템과 연결했다.

□ 신호 억제 환경에서도 BMP9의 수용체 결합과 신호전달 유지

○ Noggin은 BMP에 결합해 수용체와의 상호작용을 방해하는 신호 억제 단백질이다. 연구팀은 팜캐드 우상육 대표 연구팀과 분자동역학 시뮬레이션 공동연구를 통해 BMP9과 Noggin의 상호작용이 BMP2의 경우보다 불안정한 구조적 특성을 보임을 확인하고, BMP9이 Noggin의 억제에 상대적으로 저항성을 나타낼 수 있는 분자적 근거를 제시했다.

○ 세포실험에서도 Noggin 존재 조건에서 BMP2의 수용체 결합과 하위 신호전달은 억제된 반면, BMP9은 BMP2 수용체와의 결합 및 Smad1/5/9 신호전달을 상대적으로 유지했다. 염증성 사이토카인과 Noggin을 함께 처리한 단기 실험에서도 BMP9의 초기 신호전달이 유지되는 결과를 확인했다.

□ 줄기세포 분화와 스트레스 환경에서의 세포 생존 반응 확인

○ BMP9은 치주인대줄기세포의 골형성 및 백악질모세포 분화를 촉진하고, 백악질 형성

	과 관련된 표지자의 발현을 높였다. 또한 치아 조직의 기질 단백질인 DSPP 또는 CEMP1과 함께 처리했을 때 분화와 석회화 반응이 더욱 증가했다. 파골세포 관련 분석에서는 BMP2 처리군에서 뚜렷한 활성화가 나타난 반면, BMP9 처리군에서는 이에 상응하는 증가가 관찰되지 않았다. ○ 산화·염증 스트레스 조건에서 BMP9은 치주인대줄기세포와 대식세포의 과도한 세포사멸을 줄였다. 이는 BMP9이 조직 형성을 촉진하는 작용과 함께, 재생에 참여하는 세포의 생존을 돕는 미세환경 조절에 관여할 가능성을 보여준다. □ 콜라겐 스펀지로 BMP9을 전달해 동물모델에서 통합 재생 확인 ○ 연구팀은 BMP9을 결손부에 전달하기 위해 열탈수 가교(DHT) 방식과 화학적 가교 방식으로 제조한 제1형 콜라겐 스펀지를 비교했다. DHT 콜라겐 스펀지는 비교한 화학적 가교 스펀지보다 큰 기공과 높은 흡수성, 우수한 BMP9 탑재 효율을 보여 전달체로 선정됐다. 단백질 결합 분석에서는 BMP9이 제1형 콜라겐에 높은 결합 친화성을 나타냈으며, 방출 실험을 통해 스펀지에서의 BMP9 방출 양상을 확인했다. ○ 연구팀은 서울대학교 치과병원 설양조·김성태·조영단 교수 연구팀과 함께 BMP9을 탑재한 DHT 콜라겐 스펀지를 비글견 치주 결손 모델에 적용한 결과, 신생 치조골과 백악질이 형성되고 새로운 백악질에 치주인대 섬유가 배열·삽입되는 소견을 확인했다. 특히 BMP9 처리군에서는 결손부 전반의 백악질 형성과 치주인대 섬유의 조직화가 뚜렷하게 관찰됐다. 이는 성장인자와 생체재료의 결합을 통해 서로 다른 치주조직이 연결되는 재생을 유도할 수 있음을 보여준다. □ 전사체 분석으로 재생 관련 유전자 변화 확인 ○ 연구팀은 충북대학교 박윤신 교수와 함께 전사체 분석을 통해 BMP9 처리 후 시간에 따라 달라지는 치주인대줄기세포의 유전자 발현을 분석했다. 그 결과 세포외기질 재구성, 골형성 및 백악질 형성과 관련된 유전자와 신호경로의 변화가 확인됐다. 이는 BMP9에 의한 재생 반응을 분자 수준에서 이해하고 후속 연구의 후보 조절인자를 탐색하는 근거가 됐다. ○ 재생 조직에서는 치주인대줄기세포 및 대식세포 관련 표지자와 연관된 세포사멸소체 유사 구조도 관찰됐다. 연구팀은 향후 다양한 세포가 함께 존재하는 조직 환경에서 BMP9의 작용을 분석하고, 세포의 분화와 면역 반응, 세포사멸 조절이 치주조직 재생으로 이어지는 과정을 구체적으로 규명할 계획이다. □ 이번 연구는 교육부 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행됐다.
연구 결과	※ 연구팀은 BMP9을 DHT 콜라겐 스펀지에 탑재한 국소 전달 시스템을 개발하고, 비글견 치주 결손 모델에서 백악질·치주인대·치조골의 통합적인 재생을 확인했다. BMP9은 실험 조건에서 Noggin에 대한 상대적인 저항성을 보였으며, 치주인대줄기세포의 골형성 및 백악질모세포 분화를 촉진했다. 또한 BMP2와 같은 수준의 뚜렷한 파골세포 활성화를 나타내지 않으면서, 스트레스 조건에서 치주인대줄기세포와 대식세포의 과도한 세포사멸을 완화했다. 전사체 분석에서는 재생 관련 유전자 발현의 시간별 변화를 확인했다. 이번 연구는 기존 BMP2의 한계를 보완할 후보인

BMP9의 신호 유지와 세포 생존 조절 특성을 분자·세포 수준에서 제시하고, 동물실험에서 치주조직 재생 가능성을 확인한 전임상 성과다. 이는 염증성 미세환경을 고려한 치조골·백악질·치주인대 재생을 위한 생리활성 소재로서 BMP9의 활용 근거를 마련했다는 점에서 의의가 있다.

Biomaterials 336 (2022) 124591



Contents lists available at ScienceDirect

Biomaterials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biomaterials



BMP9-loaded collagen scaffold promotes periodontal regeneration via microenvironmental modulation of PDLSCs and macrophages

Dong Woo Lee^{a,b}, Hee-seung Han^c, Yu-Bin Kim^d, Sanghui Seok^e, Gookjin Yoon^{b,g}, Hyunjae Kim^e, Jin Wook Yang^d, Suhyun Park^{d,h}, Yang Jo Seol^e, Sungtae Kim^e, Sangwook Wu^{d,i}, Young-Dan Cho^e, Jue-Yeon Lee^a, Yoon Shin Park^{d,e,i}, Yoon Jeong Park^{a,b,c,d,i}, Chong Pyung Chung^{a,b,c,d,e,i}

^a Central Research Institute, Nano Intelligent Biomedical Engineering Corporation (NIBEC), Seoul, 03127, Republic of Korea

^b Department of Dental Regenerative Biotechnology and Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, 03000, Republic of Korea

^c Department of Periodontology, Korea University Anam Hospital, Seoul, 03041, Republic of Korea

^d New Drug Development Team, PharmCADD, Busan, 40059, Republic of Korea

^e Department of Periodontology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University and Seoul National University Dental Hospital, Seoul, 03000, Republic of Korea

^f Department of Physics, Pukyong National University, Busan, 40573, Republic of Korea

^g Department of Biological Sciences and Biotechnology, School of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Chungbuk National University, Cheongju, 28644, Republic of Korea

^h Department of Periodontology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, 03000, Republic of Korea

용어
설명
(선택)

- **BMP9(Bone morphogenetic protein 9):** 골형성단백질 계열의 성장인자. 이번 연구에서는 치주인대줄기세포의 분화와 주변 세포의 생존 반응을 조절하고 치주조직 재생을 촉진하는 가능성을 확인했다.
- **치주조직:** 치아를 둘러싸고 지지하는 조직. 치은, 치주인대, 백악질, 치조골을 포함한다.
- **백악질:** 치아 뿌리 표면을 덮는 단단한 조직으로, 치주인대 섬유가 부착되는 기반이 된다.
- **치주인대 및 샤피섬유:** 치주인대는 치아 뿌리와 치조골 사이를 연결하는 섬유성 조직이다. 치주인대의 콜라겐 섬유가 백악질과 치조골에 삽입된 부분을 샤피섬유라고 한다.
- **치주인대줄기세포(PDLSCs, periodontal ligament stem cells):** 치주인대에 존재하며 골형성 및 백악질 형성과 관련된 세포 등으로 분화할 수 있는 줄기세포.
- **Noggin:** BMP에 결합해 수용체 결합과 하위 신호전달을 억제하는 단백질.
- **열탈수 가교(DHT, dehydrothermal):** 열과 탈수 과정을 이용해 콜라겐 분자 사이의 결합을 유도하고 소재의 구조를 안정화하는 처리 방식.
- **세포사멸소체(ApoBD, apoptotic body):** 세포가 사멸하는 과정에서 형성되는 막으로 둘러싸인 세포 조각.
- **전사체 분석:** 세포에서 발현되는 RNA를 폭넓게 분석해 유전자 발현의 변화와 관련 생물학적 반응을 살펴보는 방법.

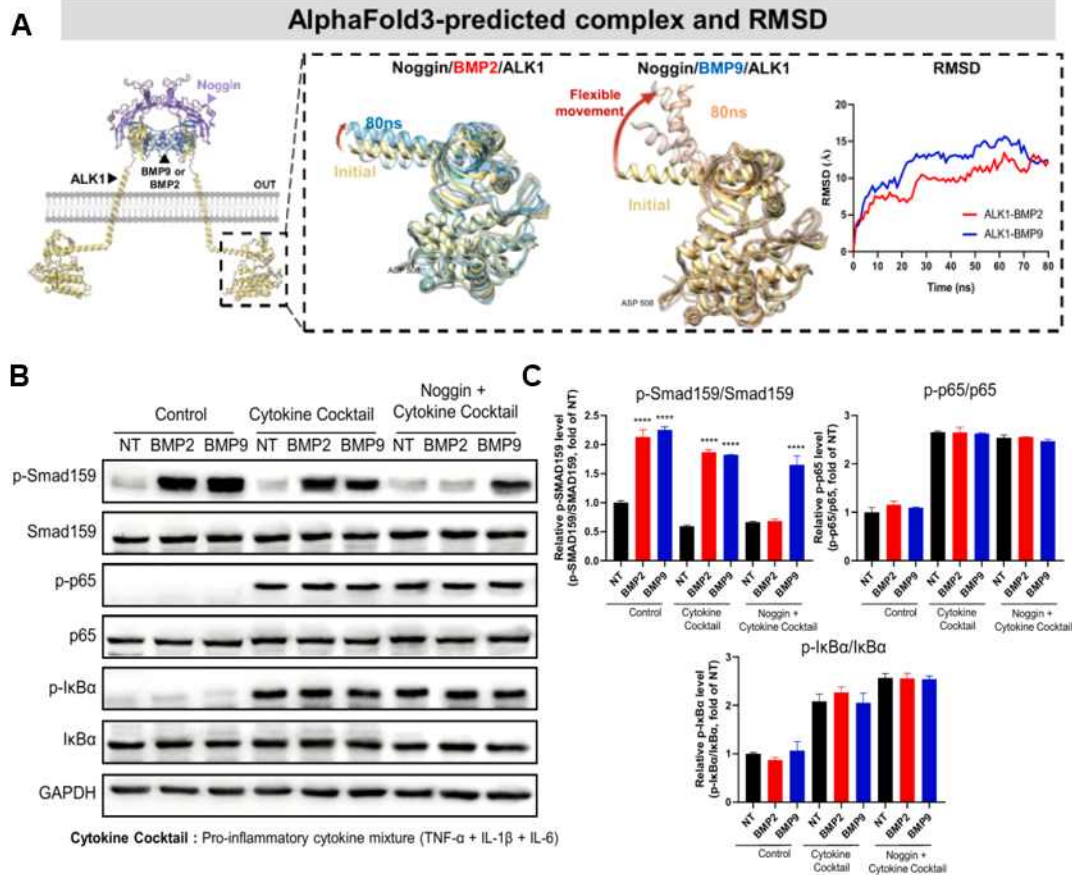


그림 1. BMP9의 분자구조 특성과 염증·신호 억제 조건에서의 초기 신호전달 유지

(A) 구조 예측 및 분자동역학 시뮬레이션을 이용한 BMP2와 BMP9의 Noggin·수용체 복합체 비교. BMP9의 상대적인 Noggin 저항성을 설명하는 구조적 근거를 제시했다. (B) 염증성 사이토카인과 Noggin 처리 조건에서 치주인대줄기세포의 BMP 및 염증 관련 신호전달을 분석한 웨스턴블롯 결과. (C) 웨스턴블롯 정량 분석. 염증성 사이토카인과 Noggin을 함께 처리한 조건에서 BMP2에 의한 Smad1/5/9 인산화는 억제된 반면, BMP9에 의한 인산화는 상대적으로 유지됐다.

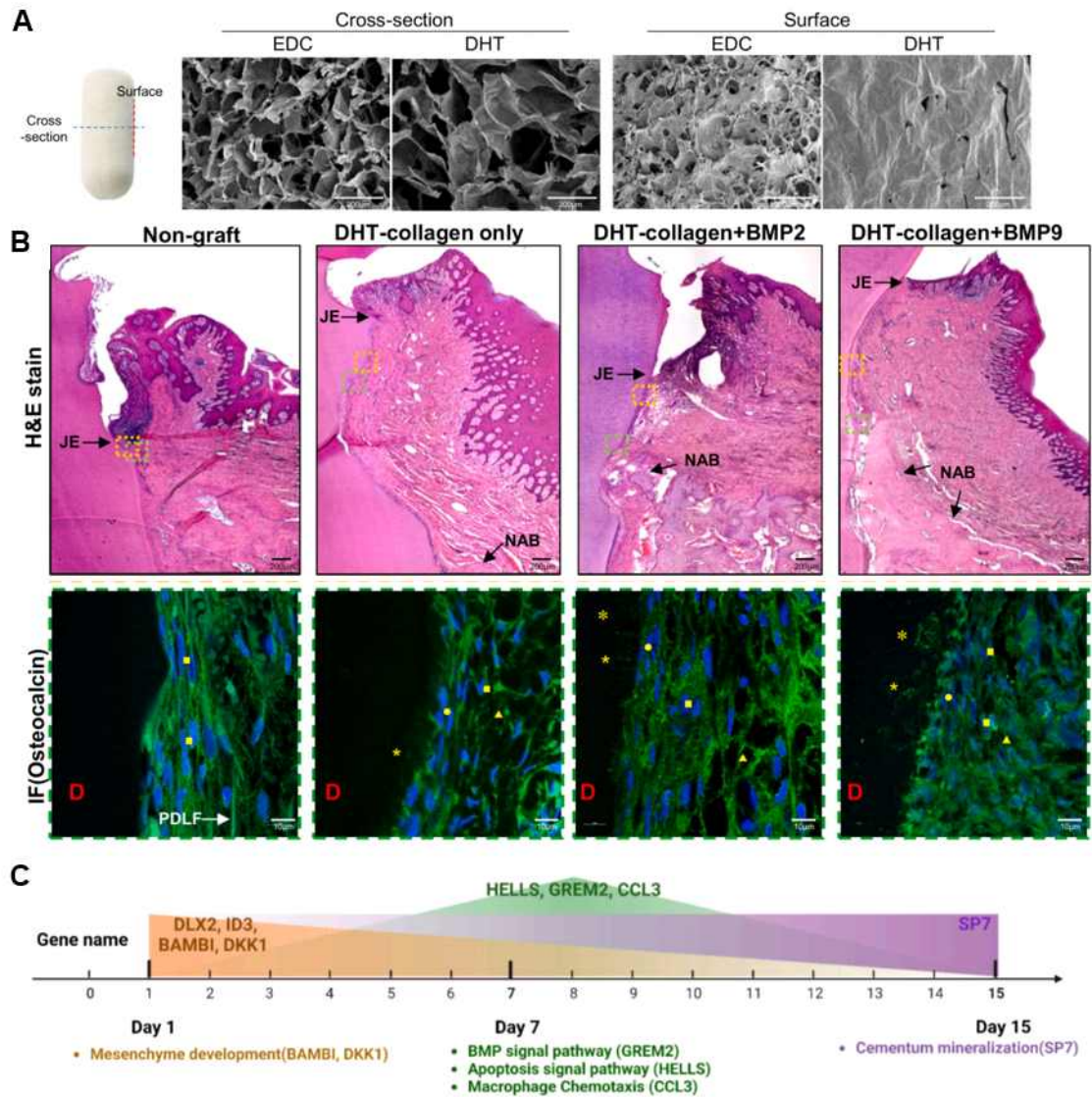


그림 2. 콜라겐 전달체를 이용한 BMP9의 치주조직 재생과 관련 유전자 발현 변화

(A) 화학적 가교(EDC) 및 열탈수 가교(DHT) 방식으로 제조한 콜라겐 스펀지의 외형과 주사전자현미경 이미지. (B) 비글견 치주 결손 모델의 조직학적·면역형광 분석 결과. BMP9을 탑재한 DHT 콜라겐 스펀지 처리군에서 신생 치조골과 백악질 형성 및 치주인대 섬유의 재생을 관찰했다. (C) 전사체 분석을 바탕으로 BMP9 처리 후 분화 기간에 따른 대표적인 재생 관련 유전자 발현 변화 요약했다.

JE: 접합상피, NAB: 신생 치조골, D: 상아질, PDLF: 치주인대 섬유아세포. 면역형광 이미지의 별표는 샤페로닌, 원은 백악질모세포, 삼각형은 치주인대 섬유, 사각형은 치주인대 섬유아세포를 나타낸다.