

## 근육 감각 신경과 단일연접 신전반사 회로의 발달

김 식 현

선린대학 물리치료과

### Development of muscle sensory neurons and monosynaptic stretch reflex circuit

Sik-Hyun Kim, P.T., MS.

*Department of Physical Therapy, Sunlin College*

#### <Abstract>

This review discusses the development of muscle receptors, in particular, that of muscle sensory neurons and monosynaptic stretch reflex circuit. The development of muscle sensory neurons and monosynaptic stretch reflex requires a series of steps including expression of neurotrophic transcriptional factors and their receptor. The monosynaptic stretch reflex circuit is unique neuronal circuit system, and highly precise synaptic connection systems. Thus, coordination of sensory-motor function in muscle receptors depend on the expression of distinct classes of molecular cues, and on the formation of selective synaptic connections between sensory-motor neurons and their target muscle. Recent neurotrophic and transcription factor expression studies have expanded our knowledge on how muscle sensory neuron is formed, and how sensory-motor system is developed.

---

**Key Words** : Muscle sensory neuron, Monosynaptic stretch reflex, Neurotrophic factor

---

교신저자 : 김식현(e-mail: spritup@sunlin.ac.kr)

논문접수일: 2006년 11월 20일 / 수정접수일: 2006년 12월 20일 / 게재승인일: 2007년 1월 20일

## I. 서 론

근방추는 신전 민감성 기계적 수용체(stretch-sensitive mechanoreceptor)이며, 실질적으로 모든 골격근 섬유 내에 존재하는 특수한 근육 수용체(muscle receptor)로 섬세한 운동과 관련된 손의 내재근(intrinsic muscle)과 같은 근섬유 내에 높은 밀도를 유지하며, 인체의 운동과 관련된 머리의 위치와 자세의 유지를 위한 운동 등의 중요한 정보의 제공을 위해서 특히 목 근육에서 그 밀도가 현저히 높은 것으로 알려져 있다(표 1)(그림 1). 따라서 이들 근방추는 건 기관(tendon organ)과 더불어 근 긴장 신호 등의 신호를 국소 피드백 시스템 local feedback system) 통해 중추로 구심성 정보를 제공한다(Proske, 1997).

또한 이들 근방추는 생리학적으로 근 길이의 변화와 근 길이 변화율에 대한 정보를 중추로 전달하며, 운동조절학적인 관점에서 유연하고 협력된 근 수축을 유도하는 중요한 역할을 담당한다. 따라서

근방추는 근 길이의 변화 조건에 대한 신경계로의 명확한 피드백을 제공하여 요구된 운동과제를 적절히 수행하기 위한 정확하고 적합한 운동을 도와주는 생리적 특성을 지니고 있다(김식현, 2004).

근방추의 특수한 감각정보는 척수, 소뇌, 간뇌의 망상 활성화계(reticular activating system)와 운동 피질로 전달되어 사지 위치감각의 인식을 위한 필수적 정보를 제공하며, 운동방향을 알아내는 것과 더불어 근 긴장도의 조절에 핵심적 영향을 미친다(Leonard, 1998). 만약 근 긴장도를 유지하는 근방추와 그 기능이 없다고 가정한다면 인체의 운동의 양상은 실조성 양상을 나타낼 것이며, 근 기능 장애를 적절히 보상할 수 있는 능력이 상실될 것이다. 따라서 본 연구는 고유수용성 신경근 촉진법의 중요한 기법으로 적용되고 있는 신전반사와 관련된 근육감각신경과 단일연접 신전반사 회로의 발달과 관련된 다양성을 고찰하여 물리치료 임상적 과학적 접근을 제시하고자 한다.

표 1. Structure and mechano-electrical properties of intrafusal muscle fibers in muscle spindle.  
(Modified from *Boyd*, 1981a)

	Dynamic Bag-1 fiber	Static Bag-2 fiber	Chain fibers
Length	Intermediate (8mm)	Long (9mm)	Short (4mm)
Diameter	Large (20 $\mu$ m)	Large (25 $\mu$ m)	Small (12 $\mu$ m)
ATPase activity	Low	Medium/high	High
Glycogen content	Low/medium	Medium	High
Elastic fibers at pole	Scarce	Prominent	Present
Rate of atrophy when denervated	Slow	Slow	Fast
Motor innervation	Dynamic $\gamma$ -( $\pm\beta$ ) axons	Static $\gamma$ -axons	Static $\gamma$ -( $\pm\beta$ ) axons
Sensory innervation	Group I a afferent	Group I a/II afferent	Group I a/II afferent (prominent group II afferent)
Contraction when axon stimulated at 10 Hz	Smooth	Small, smooth	Oscillatory
Maximal extension of sensory spirals	2%~8%	12%~30%	15%~20%
Electrical response at motor nerve endings	Local response, non-propagated	Local response, non-propagated	Propagated action potential
Stimulation frequency for maximal contraction	75-100/s	100/s	150-200/s

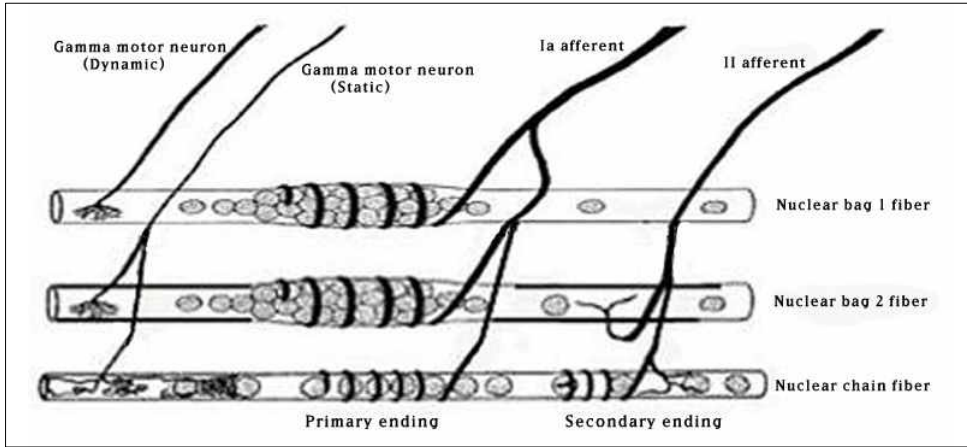


그림 1. Schematic view of the sensory and motor innervation of the mammalian muscle spindle. Ia primary afferents convey information to the CNS from all three intrafusal muscle fibers. Secondary (II) afferents convey information from nuclear bag-2 fiber and nuclear chain fiber. Nuclear bag-1 fiber is innervated by gamma-dynamic motor axon, whereas nuclear bag-2 and nuclear chain fibers are innervated by gamma-static motor axon. (Modified from *Hulliger*, 1984)

## II. 근방추의 발달

### 1. 근방추의 분화

골격근에서 추내근 섬유(intrafusal muscle fiber)와 추외근 섬유(extrafusal muscle fiber)의 분화는 초기 발생기에는 거의 유사한 방식으로 동시에 성장·발달하나 일차·이차 근육발생과정(primary and secondary myogenesis)을 거치며 형태·기능적인 차이를 나타내며 발달한다. 인간 근방추의 추내근은 형태학적으로 추외근의 길이보다는 짧은 7~10mm 정도의 길이를 지닌 방추상의 특수한 근육 수용체(muscle receptor)이며 그 수는 2~14개 정도인 것으로 확인되었다(Swash와 Fox, 1972)

인간의 경우 안면근과 턱 개구근(jaw-opening) 및 이복근(digastric)을 제외한 모든 골격근 섬유에 근방추가 존재하는 것으로 확인되었다(Kubota와 Masego, 1977). 근방추의 분포와 형태학적 특성에 관한 연구 초기에는 각각 하나의 핵낭섬유(nuclear bag fiber)와 핵사슬 섬유(nuclear chain fiber)의 두 종류만 확인되었으나(cat, Barker, 1974; human, Awash와 Fox, 1972), 계속적인 연구 결과 핵낭섬유는 Bag-1과 Bag-2의 두 종류인 것으로 확인되었다(cat, Baker와 Bank, 1986; human, Kucera와 Dorovini-Zis, 1979).

발생학적으로 Bag-2 핵낭섬유가 일차 근대롱에서(primary myotube)먼저 분화되고, 그 이후 Bag-1 핵낭섬유와 핵사슬 섬유가 이차 근대롱(secondary myotube)에서 발생하며(Leu 등, 2003), 발생기 추내근 섬유의 발달과 이들 조직 안으로의 신경섬유들의 성장은 밀접한 관련성이 있다(Maier, 1997).

근방추의 분화에 있어서 신경조직의 신경지배 또한 매우 중요하다. 실험적 조건에서 발생·성장기 동안 상행성 감각신경을 절단할 경우 근방추의 성장과 정상적인 기능의 유지가 어렵게 되고 근육의 수축력 또한 소실되며, 추내근이 과도하게 비대해지는 것으로 확인되었다(Kucera와 Waldro, 1988). 이러한 실험적 근거는 구심성 신경지배에 따른 근방추 추내근의 해부·형태학적 성장과 유지 및 특수한 수용체로서의 기능 유지에 구심성 신경입력의 중요성을 제시하는 좋은 자료로써 고유수용성 신경 축진법의 임상·치료적 중요성 제시한다.

또한 골격근 섬유의 수축성 특성의 유지는 구심성 신경 입력-신전반사 회로의 축진을 통한 고도로 정교한 신경순환 회로의 해부·기능적 감각단위(sensory unit)와 효과단위(effector unit)의 통합된 활성이 필수적이며, 이는 조절된 구심성 신경입력을 제공하는 고유수용성 신경 축진 기법의 치료적 중재에 대한 과학적 근거를 제시한다.

## 2. 근방추 분화의 분자적 기전

골격근의 발달은 발달기 근섬유 조직의 감각신경과 운동신경 신경 종말에서의 신경신호의 변화에 의존적으로 발달한다. 운동신경의 신경신호는 신경근 연결(neuromuscular junction, NMJs)의 발달을 조절하며(Burden, 1998), 감각신경에서 유래된 신경신호는 근방추의 발달에 필수적인 것으로 확인되었다(Walro와 Kucera, 1999).

신경계의 발달시 신경 표적세포의 분화와 성장은 표적조직 안쪽으로 성장하는 축삭에 의해 제공되는 신호에 의해 촉진되고, 그러한 유도성 상호작용(inductive interaction)은 표적세포의 특이성을 조절할 수 있다(Huang와 Kunes, 1998). 근방추 분화의 시작과 분화 유지에 대한 신경입력의 영향에 관한 연구 결과 감각입력을 제거했을 때 근방추는 급속하게 퇴행성 변화를 겪는 것으로 확인되었다(Kucera 등, 1993).

이러한 결과는 감각입력에 따른 근방추의 형태유지 기능을 설명하는 좋은 연구 결과로써, 말초 고유수용성 신경근 조직의 축진을 통한 근수용체의 발달·유지 및 기능의 향상을 도모하는 치료적 중재의 과학성을 해석할 수 있다. 또한 고유수용기 중심성 신경입력 자극이 미성숙한 근원섬유로부터 근방추의 분화를 유도하는 선택적인 신호가 된다는 연구보고를 통해서도(Ernfors, 2001) 고유수용성 신경근 축진법의 치료적 중재에 관한 과학적 중요성을 설명할 수 있다.

발생 초기 성장반응에 관여하는 전사인자(transcription factor)로 4개의 *Egr*군(early growth response)인 *Egr1*, *Egr2*, *Egr3*, *Egr4*가 확인되었고, 근방추 추내근의 발달에 핵심적인 역할을 하는 전사인자는 *Egr3*(O'Donovan 등, 1999)과 ETS(E26 transformation-specific family) 전사인자인 *Pea3*과 *Er81*(Arber 등, 2000)로 초기 근방추 분화의 분자적 표식인자로 중요하나, 추외근에서는 이들 인자가 발현되지 않는다. 근대룡의 분화와 성장에 밀접한 관련이 있는 *Egr3*의 기능은 *Egr3* 결손 동물모델을 이용한 연구를 통해 확인되었고, 직접적인 *Egr3* 결여에 의해 근방추는 점차적인 퇴행성 변화를 거치며 제거되거나, 추외근 섬유로 변화하여 순수한 근방추의 특성이 상실된다(Copray

와 Brouser, 1994). 또한 *Egr3* 전사인자의 유전학적 변화와 기능적 상실에 관한 연구결과 *Egr3* 전사인자가 결여된 실험동물의 경우 사지의 감각실조증이 발생되어 심각한 보행 장애가 발생하는 것으로 확인되었다(Tourtellotte 등, 2001).

그렇다면 이들 발생 초기의 전사인자는 성체 조직에서도 계속 발현되는 것일까?. 만약 성체조직에서도 발현이 된다면 다양한 외부 자극에 의해 이들 전사인자의 발현이 영향을 받을까?. 만약 발현이 된다면 발생 초기와 같은 기능적 역할을 수행할 수 있을까?.

전사인자 NRGs(neuregulin)는 성장인자의 일종으로 GGF(glial growth factor)(Goodearl 등 1993), ARIA(acetylcholine receptor inducing activity)(Falls 등, 1993), NDF(neu differentiation factor)(Peles 등, 1992)로 정제되었다. 이들 NRG 단백질은 다양한 생리활성을 지니고 있으며 최초의 정제는 슈반세포(schwann cell)와 별아교세포(astrocyte) 세포배양 연구를 통해 확인되었고, NRG 신호는 PTKs 수용체(receptor protein-tyrosine kinase)를 통해 전달된다(Brockes 등 1980).

인간에게서 확인된 neu는 ErbB2나 HER2로 불려 지고 있으며, ErbB2는 EGF-수용체(epidermal growth factor-receptor)의 일종으로 조류 적아구증 바이러스 B(avian *erythroblastosis virus B*)에서 확인되었다(Downward 등, 1984). 모든 NRG 이성질체(isoform)는 ErbB의 활성을 통해 생물학적 활동을 전달하며 특징적으로 근방추의 초기 분화에 결정적인 역할을 담당한다(Burder와 Yarden, 1996). ErbB2는 성체 추내근 섬유에서 발현되며, 골격근에서 이들 ErbB2 전사인자를 선택적으로 제거할 경우 성장한 근방추 조직과 고유수용기의 심각한 소실을 야기하는 것으로 확인되었다(Andrechek 등, 2002).

Hippenmeyer 등(2002)은 NRGs와 ErbB 수용체의 근방추 분화에 대해 매우 흥미로운 연구결과를 보고하였다(그림 2). 이들의 연구결과를 수정, 인용한 다음의 그림을 살펴보면 매우 의미있는 과학적 결과를 확인할 수 있다. 그림 1A-1B는 Ia 구심성 신경이 근육내로 들어가 결합되기 이전 시점을 나타내며(<E14), 이시기에 추내근과 추외근을 분자적으로 명확히 구별하기는 어렵다. 그림 2A-2B는 Ia 구심성 신경종말이 추내근 섬유와 결합하여

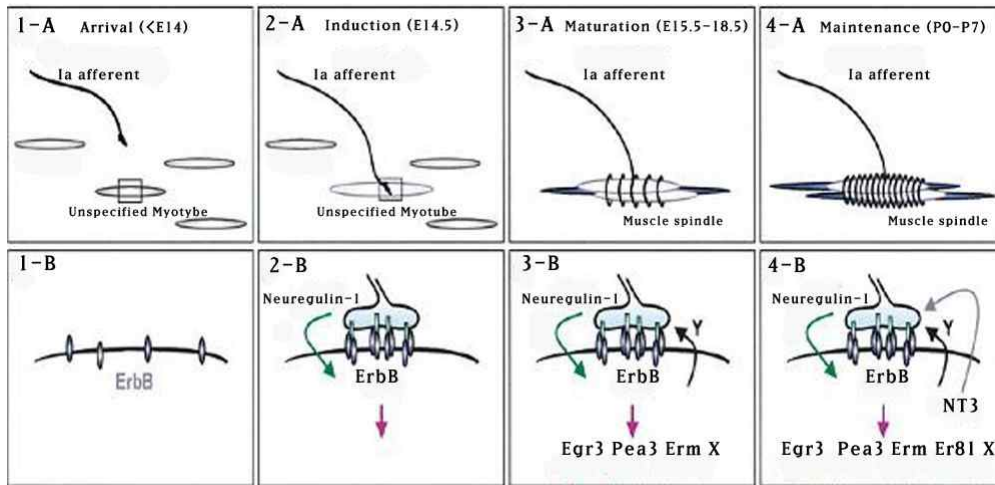


그림 2. Summary diagrams of the developmental transition of the muscle spindle. 1A-4A depict an unspecified myotube to a fully differentiated muscle spindles, and 1B-4B summarized molecular signals involved in specification of intrafusal muscle fibers. (Reproduced from Hippenmeyer et al., 2002, Neuron, Vol. 36, 1035-1049)

전사인자 NRGs가 발현되고, ErbB가 활성화되어 근방추의 분화가 시작되는 시점이다(E14.5). 그림 3A-3B는 발생기 15.5-18.5일경의 연구결과로 추내근과 Ia 구심성 신경종말의 초기 결합 이후 고유수용성 구심신경 가지가 추내근 내에서 광범위하게 발달하고, 다양한 전사인자의 신호가 전달된다. 이 시기에 추내근에서 발현된 역행성 신호 Y는 고유수용성 신경의 고리나선 신경종말(annulospiral ending)의 정교한 통합을 제공한다. 그림 4A-4B는 출생 이후(P0-P7) 유지기의 설명으로 이 시기에도 근방추의 성장과 유지는 여전히 고유수용성 구심성 신경지배에 의존적으로 유지되며, 추내근에서 보다는 유전인자가 발현된다. 또한 이시기에 근방추에서 발현된 신경인성 인자 NT-3(neurotrophic factor-3)는 역행성으로 Ia 구심성 신경축삭의 중추성 결합에 영향을 미치는 것으로 확인되었다.

이들의 연구결과는 고유수용성 신경근 축진법이라는 임상 치료적 중재법을 사용하여 다양한 환자를 치료하는 우리들에게 시사하는 점이 매우 크다. 완전히 성장한 성체 조직일지라도 지속적인 고유수용성 신경자극과 역행성 신호전달이 없다면 조직의 기능은 소실되고, 해부 형태학적 조직 퇴행이 발생되게 된다는 사실을 유추할 수 있다. 정교하게 조절된 치료적 접근은 근수용체의 기능적 활성화와 신경근 연결의 기능적 유지 등의 형태학적 이득과 더불어

어 골격근 섬유 기능 및 추내근에서의 유전학적 신호전달에 영향을 미치는 전사인자의 발현에 영향을 미칠 것이다. 새로운 도전의 시기에 임상 물리치료의 다양한 치료적 중재에 관한 과학적 해석은 반드시 우리들 물리치료사에 의해 확인되어야 할 것이다.

### III. 근육 감각 신경의 발달

고유수용성 구심성 신경으로 알려진 근육 감각 신경의 초기 분화 특성은 말초신경의 분화와 밀접한 관련이 있는 신경릉 세포(neural crest cell)의 발생학적 이동 시점 초기에 그 특이성이 결정되며, 후근 신경절(dorsal root ganglion)을 경유하여 중추신경계로 근육의 긴장과 길이 변화에 대한 정보를 제공한다.

발생학적으로 근육 감각 신경은 일차 구심성 신경(primary afferent neuron, Group Ia afferent fiber)과 이차 구심성 신경(secondary afferent neuron, Group II afferent fiber)의 두 종류로 분화되어 각각의 구심성 감각신경 종말(primary and secondary sensory afferent ending)과 결합하여 근방추의 정보를 중추로 전달하고, 일차 구심성 감각신경 종말은 큰 직경의 Ia 구심성 신경섬유 축삭과 연결되어 특별히 근 길이의 변화율, 즉 근 길

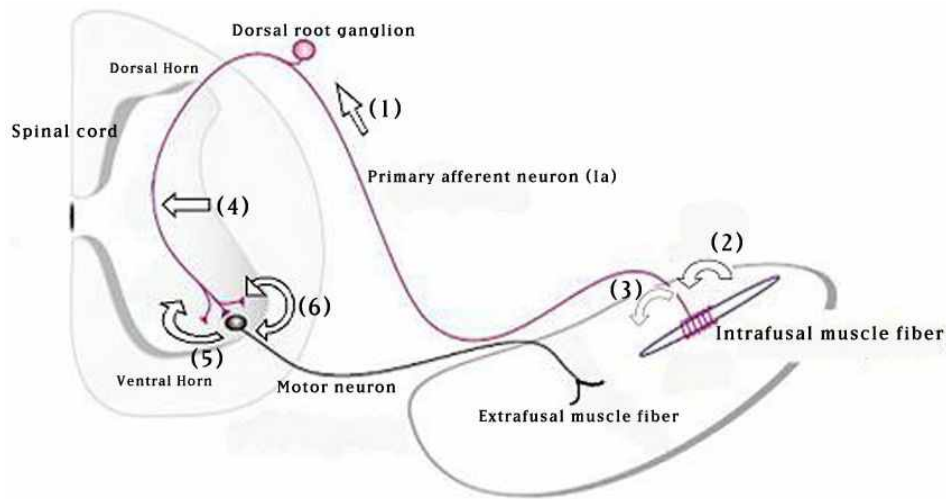


그림 3. Summary diagrams of the major steps in the development of primary afferents and their axonal projection. (Modified from *Chen and Frank, 1999, Current Opinion in Neurobiology, Vol. 9, 405-409*)

이 변화 속도에 민감하게 반응한다(Barker와 Bank, 1994).

근 긴장 조절에 핵심적인 역할을 담당하는 Ia 구심성 신경은 동적인 반응에 민감한 근육 감각 수용체로써, 척수의  $\alpha$ -운동신경원과 흥분성 단일연접 결합을 형성하여 정상적인 근 긴장성의 유지를 위한 근 수축성을 조절한다. 발생학적으로 Ia 구심성 신경 표현형 (phenotype)의 초기 분화과정은 신경릉 세포의 초기 발생학적 이동과 밀접한 관련이 있으며, 초기 분화에 영향을 미치는 전사인자는 *ngn1*(neurogenin-1)과 *ngn2*(neurogenin-2)로 확인되었으며, 이들 전사인자는 발생 초기 감각신경의 신경 결정인자로서 중대한 역할을 담당한다 (Sommer 등, 1996).

신경인성 인자(neurotrophic factor) 또한 근육 감각신경과 후근신경절의 분화와 성장 및 생존에 필수적인 역할을 담당하며, 이들 인자 중 NT-3 (neurotrophin-3)는 발생기 동안 신경조직과 근육에서 발견되어 발생기 신경세포의 분화와 생존에 중대한 역할을 담당하는 것으로 확인되었다 (Oakley 등, 1995).

그렇다면 신경인성 인자 NT-3는 발생기 동안 근방추 구심성 신경의 생존과 분화에 영향을 미치는 것과 더불어 성체 조직에서도 계속적으로 발견되어 근방추와 구심성 신경의 생존에 영향을 미칠

까?. 만약 성체조직에서도 발견된다면 발생기와 같은 영향을 미치는 것일까?. 이러한 과학적 사실들은 다양한 질환의 근조직 기능상실에 대한 치료적 접근을 시도하는 우리들 물리치료사에게 시사하는 것은 무엇일까?.

물리치료 임상 치료적 관점에서 이러한 의문점을 해석하는데 있어 1999년 Chen과 Frank의 연구는 매우 흥미로운 과학적 사실을 제시 한다(Chen과 Frank, 1999). 이들 연구의 핵심은 Ia 구심성 신경과 그 신경축삭의 각 발달단계는 국소 신호 발현에 의존적 경향을 지닌다는 것이다. 요약 수정한 그림을 통해 Ia 구심성 신경과 축삭의 투사과정을 주요 단계별로 정리하면 (1). 초기 발생기에 분화 조직의 계보가 결정되고 이는 고유수용성 표현형의 발현에 영향을 미치게 되고, (2). 근조직 안에서 발현된 신경인성 인자 NT-3는 Ia 구심성 신경의 생존을 조절하며, (3). Ia 구심성 신경입력은 근방추의 형성을 유도하고, (4). 척수 분절에서의 국소 신호는 Ia 구심성 신경 축삭의 중추성 투사를 조절하고, (5). 척수 전각에 있는 운동신경원으로부터 배출된 신경인성 인자 NT-3는 Ia 구심성 신경축삭의 종말 수지 돌기(terminal arborization)의 형성을 촉진하며, 마지막 단계인 (6)단계에서는 척수분절 수준에서 배출된 조직 부착인자(adhesion molecule)가 Ia 구심성 감각신경과 원심성 운동신경의 선택적 시냅

스 형성을 촉진 한다고 보고하였다(그림 3). 이와 같이 발생기동안 근육 감각신경의 발달에 관여하는 이러한 분자적 기전은 성체 근 조직의 정상적 기능 유지에는 과연 어떠한 영향을 미칠 수 있는 것일까?.

비교적 최근의 연구에서 NT-3/trkC 분자적 신호가 소실된 실험동물의 경우 근육에서 고유수용성 구심성 신경 투사가 결코 발달하지 않는 것으로 확인되었고(Kucera 등, 1995), 이들 NT-3 분자는 또한 성체 근방추에서도 발현하는 것으로 확인되었다(Copray와 Brouwer, 1994). 신경활성 변화와 관련된 흥미로운 연구인 Mendell 등 (1999)의 연구에 의하면, 실험동물 고양이의 구심성 신경섬유의 축삭을 절단하고 신경인성 인자 NT-3를 절단된 신경섬유 말단에 주입하였을 경우 절단된 구심성 신경섬유에서 흥분성 연결후 전압(EPSP., excitatory postsynaptic potential)이 발생되고 이는 정상 근방추에서 발생한 구심성 신경의 EPSP보다 더욱 큰 것으로 확인되었다.

과연 NT-3는 어떠한 기전으로 EPSP의 증가를 유도할 수 있는 것일까. 물리치료 임상적 환경에서 다양하게 적용되고 있는 치료적 중재법들은 과연 어떠한 과학적 접근으로 그 치료적 기전을 설명할 수 있을까?. 도수치료적 접근법 중 신전반사 기법을 사용하여 근 기능의 개선을 유도하는 치료법, 근 기능 향상을 위해 적용되는 다양한 전기자극 치료, 고유수용성 신경근 촉진법의 치료기전의 과학적 해석.

가능성 있는 기전을 제시해 보면, 말초 구심성 신경입력 자극으로 근육에서 유래된 mNT-3(muscle-derived NT-3)는 근방추의 정상적 기능과 Ia 구심성신경섬유의 회복에 영향을 미칠 것이다. 또한 정교하게 조절된 단일연접 신전반사 회로의 치료적 적용은 근방추와 구심성 신경섬유의 해부·형태학적 정상 구조의 유지를 도와주며, 이때 배출된 다양한 신경인성 인자들의 기능으로 시냅스 종말단 추 활성부위(synapse active zone)와 신경근연접(NMJs)의 구조적 치밀성에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

물론 이러한 과학적 유추는 근방추와 구심성 신경섬유의 기능에만 한정적인 것이 아니라 근섬유 수축성 단백질의 발현과 미오신 중쇄(myosin heavy chain)의 발현과도 밀접한 상호 관련성이 존재할 것이다. 이러한 과학적 현상은 근방추의 활동 의존

적인 가소성(activity-dependent plasticity)이라 명명할 수 있으며, 활동 의존적인 근조직의 가소성은 다양한 근육-유래 유전인자 발현을 유도하여 근조직의 정상적 기능 유지와 더불어 손상 조직의 치유를 도울 수 있을 것이다.

#### IV. 단일연접 신전반사 회로의 발달

단일연접 신전반사 회로(monosynaptic stretch reflex circuit)는 고도로 정교한 신경순환 회로로서 감각단위(sensory unit)와 효과단위(effector unit)로 명확히 구분된다. 감각단위는 근 길이의 변화율에 대한 정보를 직접적으로 중추신경계로 전달하고, 이와는 대조적으로 효과기는 근 수축을 직접적으로 조절한다. 따라서 효과단위의 활성화는 고위중추나 척수 또는 말초감각 신경계로부터의 신경입력에 의해 조절된다. 따라서 이들 반사경로는 감각 신경과 운동신경의 직접적인 결합으로 구성되어 근 길이의 변화에 고도로 민감한 기능상의 특성으로 근 긴장성의 유지에 핵심적으로 기능한다.

감각계와 효과기계의 정확한 협력 작용은 자극된 근조직의 이완과 수축에 결정적인 역할을 담당하는 것으로, 실제 임상에서 가장 자주 적용하는 치료적 접근의 방법인 신전반사는 근육의 빠른 신전을 통해 근방추에 신경지배하고 있는 구심성 감각신경 종말인 Ia 구심성 신경을 활성화하여 동일근 또는 협력근으로 진행되는 운동신경의 흥분을 유도하고 초기 신전반응에 대한 음성 되먹임(negative feedback) 과정으로 근육의 긴장도를 증가시킨다.

발생기동안 Ia 구심성 신경에서 발현되는 분자 발현의 특이성은 고유수용성 구심성 신경의 생존에 필수적인 것으로 그중 근육에서 유래된 NT-3가 Ia 구심성 신경의 생존과 밀접한 관련이 있다(Oakely 등, 1999). 이외에도 감각신경원의 특이성과 초기 발달에 영향을 미치는 신경인성 전사인자는 *Ngn 1*, *Neurogenin1*, *2* (Ma 등, 1999), *Runx 3*(Inoue, 2002), *Er81*(Arber 등, 2000)이 확인되었다.

*Ngn 1*, *2*는 실험용 생쥐의 후근 신경절의 감각신경에서 발현이 확인되었고, 대다수의 고유수용성 신경들은 *Ngn2*-의존성 전구세포(precursor cell)로부터 유래된다. *Runx 3*는 *Runt* 전사인자 군으로 고유수용성 구심성 신경의 기능적 특이성과 생존에

영향을 미치는 분자로서 TrkC와 NT-3 결손 동물 모델에서 확인된 결과와 유사한 협조불능 현상으로 인해 실조성의 운동양상이 나타난다(Inoue, 2002). Ets 전사인자인 *Er81* 또한 Ia 구심성 신경의 분화에 중대한 영향을 미치나, 만약 이들 전사인자가 결여될 경우 Ia 구심성 신경의 미성숙한 분화로 인해 Ia 구심성 신경과  $\alpha$ -운동신경원의 단일연접 신전반사 회로의 형태적 형성에 문제가 발생한다(Arber 등, 2000).

신전반사의 기능적 명확성은 구심성 감각신경 축삭과 운동신경과의 명확한 연결연결 즉, Ia 구심성 신경의 중심 신경가지와 척수 전각의 운동신경 신경돌기와의 기능적 연결이 반드시 선행되어야 한다. Ia 구심성 신경과 운동신경의 연결결합은 고도로 선택적인 신경학적 과정을 거치며 연결가소성(synaptic plasticity)과 연결재생(synaptogenesis) 등의 과정을 거치게 된다. 또한 이런 연결형성의 형태·기능적 특성은 다양하게 발현되는 분자신호에 따라 특성화되어 그 기능의 유지와 성장에 영향을 미치는 것을 알 수 있다.

최근까지 확인된 다수의 신경인성 인자들은 감각신경의 발달과 분화에 지대한 영향을 미치는 것을 알게 되었다. 특히 후근 신경절 감각신경의 분화에 영향을 미치는 다양한 종류의 타이로신 키나아제(tyrosine kinase)의 기능과 그 수용체 TrkA, TrkB, TrkC의 명확한 기능이 확인되었다. 발생초기 수용체 TrkC는 큰 직경의 고유수용성 신경의 분화에 중요하며, NT-3과 밀접한 기능적 협력기능을 하는 것으로 다수의 연구에서 확인되었다. NT-3는 말초신경의 성장과 유지와 더불어 감각신경의 손상 이후 감각신경의 기능적 회복에 중요한 물질로 확인되었고, 또한 대뇌의 학습 및 기억능력에도 영향을 미친다.

그렇다면 과연 물리치료 임상에서 적용되는 다양한 치료적 기법이 이들 신경인성 전사인자와 전사인자 수용체의 발현에 영향을 미칠 수 있을까?. 고유수용성 신경근 축진법의 적용은 과연 근육조직 내에서의 신경인성 전사인자 발현에 어떠한 영향을 미칠 수 있는 것일까?. 치료적 중재를 통한 신체의 기능적인 개선은 과연 이러한 과학적 기전을 반드시 전제한다고 확신할 수 있을까?.

일생동안 단일연접 반사회로는 인체의 정상적 근긴장성을 유지하기 위해 기능적으로 유지되어야 한다. 다양한 자극으로 근조직에서 발현된 다양한 신경인성 인자는 신경세포의 생존과 신경세포 수의 증·감과 밀접한 관련이 있다. 또한 이러한 신경자극은 감각-운동 신경회로의 기능적 변화에 영향을 미치고 신경섬유의 신경지배 비율에도 어떠한 영향을 미칠 수 있을 것이다.

## V. 결 론

근방추는 근육의 길이 변화와 근육의 길이 변화율에 대한 정보를 중추신경계로 중개하는 특수한 근육 수용체로, 낭으로 싸여진 추내근 내에는 Ia, II 구심성 감각신경과 원심성 운동신경인 감마 운동신경의 지배를 받는 특수한 조직이다. 이들 조직은 발생기동안 근육대롱 내에서 융합되어 성숙한 근섬유로 분화되는 근육발생(myogenesis) 과정을 거치게 된다.

단일연접 신전 반사 회로의 정교한 기능은 고도로 선택적인 구심성 신경과 원심성 운동신경의 결합에 의한 것으로, 다양한 신경인성 전사인자의 발현이 이러한 신전 반사회로의 구성과 유지에 중대한 영향을 미치는 것이며, 완전히 성장한 성체 조직 일지라도 지속적인 고유수용성 신경자극과 신호전달이 없다면 조직의 기능은 소실되고, 퇴행성으로 변화될 수 있다는 것을 확인할 수 있다. 다양한 측면의 과학적 연구 결과는 고유수용성 신경근 축진법이라는 임상 치료적 중재법을 사용하여 다양한 질환의 환자를 치료하는 우리들에게 치료적 중재의 과학적 해석의 실제적 기초를 제공하는 것으로 생각할 수 있다.

정교하게 조절된 치료적 접근은 근수용체의 기능적 활성화와 신경근 연결의 기능적 유지 등의 형태학적 이득과 더불어 골격근 섬유화 기능 및 추내근에서의 유전학적 신호전달에 영향을 미치는 전사인자의 발현에 영향을 미칠 것이다. 따라서 새로운 도전의 시기에 임상 물리치료의 다양한 치료적 중재에 대한 과학적 해석은 반드시 우리들 물리치료사에 의해 확인되어야 할 것이다.



## 참 고 문 헌

- 김식현. 골격근 섬유질의 수축성 특성의 다양성. 대한 고유수용성신경근축진법학회. 2(1). 35-47. 2004.
- Aber S., Ladle DR., Lin JH., Frank E., Jessell TM. ETS gene *Er81* controls the formation of functional connections between group Ia sensory afferents and motor neurons. *Cell* 101: 485-498, 2000.
- Barker D. The morphology of muscle receptors. In "Handbook of Sensory Physiology". Berlin: Springer-Verlag, p, 1-190, 1974.
- Barker D., Banks RW. The muscle spindle. In "Myology", edited Engel AG., and Banker BQ. New York: McGraw-Hill, p, 309-341, 1986.
- Barker D., Banks RW. The muscle spindle. In: Myology, edited by Engel AG., and Franzini-Amstrong. New York: McGraw-Hill, p. 333-360, 1994.
- Boyd IA. The muscle spindle controversy. *Sci. Prog.* 67: 205-221, 1981a.
- Brockes JP., Lemke Ge., Balzer DR Jr. Purification and preliminary characterization of a glial growth factor from the bovine pituitary. *J. Biol. Chem.* 255: 8374-8377, 1980.
- Burden S., Yarden Y. Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis. *Neuron.* 18: 847-855, 1997.
- Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses. *Genes Dev.* 12: 133-148, 1998.
- Chen HH., Frank E. Development and specification of muscle sensory neurons. *Curr. Opin. in Neurobiol.* 9: 405-409, 1999.
- Coprav JC., Brouwer N. Selective expression of neurotrophin-3 messenger RNA in muscle spindles of the rat. *Neurosci.* 63: 1125-1135, 1994.
- Downward J., Yarden Y., Mayes E., Scraze G., Stockwell P., Ullrich A., Schlessinger J., Waterfield MD. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 307: 521-527, 1984.
- Ernfors P. Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development. *Cell Mol. Life Sci.* 58: 1036-1044, 2001.
- Falls DL., Rosen KM., Corfas G., Lane WS., Fischbach GD. ARIA, a protein that stimulates acetylcholine receptor synthesis, is a member of the neu ligand family. *Cell* 72: 801-815, 1993.
- Goodearl AD., Davis JB., Mistry K., Minghetti L., Otsu M., Waterfield MD., Stroobant P. Purification of multiple forms of glial growth factor. *J. Biol. Chem.* 268: 18095-18102, 1993.
- Hippenmeyer S., Shneider NA., Birchmeier C., Burden SJ., Jessell TM., Arber S. A role for neuregulin1 signaling in muscle spindle differentiation. *Neuron.* 36: 1035-1049, 2002.
- Huang Z., Kunes S. Signals transmitted along retinal axons in drosophila: Hedgehog signal reception and the cell circuitry of lamina cartridge assembly. *Development* 125: 3753-3764, 1998.
- Hulliger M. The mammalian muscle spindle and its central control. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 101: 1-110, 1984.
- Inoue K., Ozaki S., Shiga T., iTO k., Masuda T., Okado N., Iseda T., Kawaguchi S., Ogawa M., Bae SC. Runx3 controls the axonal projection of proprioceptive dorsal root ganglion neurons. *Nat. Neurosci.* 5: 946-954, 2002.
- Kubota K., Masego I. Muscle spindle supply to the human jaw muscle. *J. Dent. Res.* 56: 901-909, 1977.
- Kucera J., Dorovini-Zis K. Type of human intrafusal muscle fibers. *Muscle nerve.* 2: 437-451, 1979.
- Kucera J., Fan G., Jaenisch R., Linnarsson S., Ernfors P. Dependence of developing group Ia afferents on neurotrophin-3. *J. Com. Neurol.*

- 363: 307-320, 1995.
- Kucera J., Waldro JM., Reichler J. Differential effects on neonatal denervation on intrafusal muscle fibers in the rat. *Anat. Embryol.* 187: 397-408, 1993.
- Leonard CT. The neuroscience of human movement. New-York: Mosby, p. 20-25, 1998.
- Leu M., Bellmunt E., Schwander M., Farinas I., Brenner HR., & Muller U. Erbb2 regulates neuromuscular synapse formation and is essential for muscle spindle formation. *Development.* 130: 2291-2301, 2003.
- Ma Q., Fode C., Guillemot F., Anderson DJ. Neurogenin1 and neurogenin2 control two distinct waves of neurogenesis in developing dorsal root ganglion. *Genes Dev.* 13: 1717-1728, 1999.
- Maier A. Development and regulation of muscle spindles in mammals and birds. *Int J. Dev. Biol.* 41: 1-17, 1997.
- Mendell LM., Johnson RD., Munson JB. Neurotrophin modulation of the monosynaptic reflex after peripheral nerve transection. *J. Neurosci.* 19: 3162-3180, 1999.
- O'Donovan KJ., Tourtellotte WG., Millbrandt J., Baraban JM. The EGR family of transcription-regulatory factors: progress at the interface of molecular and system neuroscience. *Trends Neurosci.* 22: 167-173, 1999.
- Oakley RA., Lefcort FB., Clary DO., Reichardt LF., Prevet D., Oppenheim RW., Frank E. Neurotrophin-3 promote the differentiation of muscle spindle afferents in the absence of peripheral targets. *J. Neurosci.* 17: 4262-4274, 1997.
- Peles E., Bascus SS., Koski RA., LU HS., Wen D., Ogden SG., Levy RB., Yarden Y. Isolation of the neu/HER-2 stimulatory ligand: A 44 kd glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor cells. *Cell* 69: 205-216, 1992.
- Proske U. The mammalian muscle spindle. *News Physio. Sci.* 12: 37-42, 1997.
- Sommer Q., Ma., Anderson DJ. Neurogenins, a novel family of atonal related bHLH transcription factors, are putative mammalian neuronal determination genes that reveal progenitor cell heterogeneity in the developing CNS and PNS. *Mol. Cell Neurosci.* 8: 221-241, 1996.
- Swash M., Fox KP. Muscle spindle innervation in man. *J. Anat.* 112: 61-80, 1972.
- Tourtellotte WG., Keller-Peck C., Milbrant J., Kucera J. The transcription factor Egr3 modulates sensory axon-myotube interaction during muscle spindle morphogenesis. *Dev. Biol.* 232: 388-399, 2001.
- Waldro JM., Kucera J. Why adult mammalian intrafusal and extrafusal fibers contain different myosin heavy-chain isoforms. *Trends Neurosci.* 22: 180-184, 1999.