ISSN : 1225-9918
Journal of Life Science 2012 Vol. 22. No. 5. 665~670 DOI : http://dx.doi.org/10.5352/JLS.2012.22.5.665

Regular Endurance Exercise Decreases Blood Pressure via Enhancement of Angiogenesis and VEGF Expression in Spontaneously Hypertensive Rats

Wei Li, Hee-Geun Park, Young-Ran Lee, Hak-young Jang, Young Hwa Lee, Gan Li, Sung-Ho Choo, Jong-Kui Jun, Wang-Lok Lee and Sang Ki Lee*

Department of Sports Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Received March 29, 2012 / Revised April 17, 2012 / Accepted May 15, 2012

This study investigated the effect of endurance exercises on blood pressure, angiogenesis, and the vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats (SHR). Five week old SHRs and Wistar-Kyoto rats (WKY) were randomly divided into 3 groups: Wistar-Kyoto rats (WKY, n=9), SHR control (SHR-C, n=9), and SHR endurance exercise training (SHR-E, n=9). Endurance exercise training was performed on a treadmill (12-20 m/min, 0% grade, 60 min/day, 5 days/week, 16 weeks). Systolic blood pressure was monitored with the tail-cuff method. The expression of VEGF protein and capillary density were identified using western blotting and H&E staining in the soleus muscle, respectively. Systolic blood pressure was reduced by endurance exercise in SHR ($p<0.05$). The capillary density of skeletal muscles in SHR-C was lower than in WKY ($p<0.05$), but it was recovered by endurance exercise training (SHR-E) compared to SHR-C ($p<0.05$), and VEGF protein was also increased by endurance exercise training compared to SHR-C ($p<0.05$). These data suggest that the enhancement of capillary density via an increase of VEGF expression in skeletal muscles by endurance exercise training could be an important factor to inhibit blood pressure elevation in SHR.

Key words : Endurance exercise, hypertension, VEGF, skeletal muscle, capillary density

서 론

고혈압은 심혈관계질환의 위험요인으로[10,24,31], 정상혈압에서 수축기혈압과 이완기혈압이 각각 20 mmHg와 10 mmHg 증가할 때 마다 사망률이 2배씩 증가하는 것으로 보고되고 있다[33].

특히 본태성 고혈압은 원인이 명확하게 밝혀지지 않은 복잡한 심혈관계질환으로 알려져 있지만, 선행연구들[15,19]에 의하면 혈관수축력의 증가와 혈관이완의 감소, 혈관의 구조적 변화, 그리고 비정상적인 미세혈관망(microvascular networks) 등을 그 특징으로 한다.

Hernandez 등[16]은 본태성 고혈압쥐의 골격근에서 모세혈관밀도가 정상쥐에 비해 감소되어 있고, 이것이 혈압의 증가와 관련성이 높다고 보고하고 있다. 이러한 이유는 본태성 고혈압의 혈압상승의 중요인자인 총말초저항이 골격근 모세혈관망의 분포에 따라 달라질 수 있기 때문이다[2,15,19].

규칙적인 운동은 인체 골격근의 적응현상을 유도하는 것으로 알려져 있다. 반복적인 근수축은 세동맥의 확장을 통해 모세혈관의 혈류속도와 전단력(shear stress)을 증가시켜 미세순환의 혈류량을 향상시키고[18], 이러한 미세순환의 증가에 의해 모세혈관밀도(capillary density)가 증가되는 것으로 보고되고 있다[1,15]. 그러나 본태성 고혈압의 혈압강하효과 기전에 대한 지구성 운동과 골격근 모세혈관밀도와의 관련성에 대한 연구는 미진한 실정이다.

모세혈관 성장 원인으로 가장 주목 받아온 단백이 VEGF (vascular endothelial growth factor)이다[8,18,23]. VEGF 단백은 골격근 근섬유의 근초하(subsarcolemmal region)에 위치하고 있고[25], 혈관내피세포에 특이적으로 작용하여 혈관의 침투성을 증가시켜[11,12], 모세혈관의 성장을 촉진하여 혈관생성(angiogenesis)을 유도한다[23,26]. 특히 골격근의 VEGF 결손 생쥐(knock out mouse)에서 혈관망의 심각한 장애가 나타났다는 보고[32]는 이를 뒷받침하는 강력한 증거이다.

VEGF의 발현은 운동이나 트레이닝에 의한 모세혈관의 변화에 매우 중요한 역할을 담당하는 것으로 보고되고 있다[4,12,13,28]. Hudlicka 등[17,18]은 골격근의 VEGF 발현이 모세혈관 밀도를 증가시키고, 이러한 기전은 운동 유발성 shear stress와 산화질소의 증가 때문이라고 보고하고 있다[5]. 그러나 이상의 대부분의 선행연구들은 정상쥐[12]에서 1회성 운동에 의한 골격근에서의 VEGF 수준을 확인하거나 심장질환자[13]를 대상으로 연구되었다. 또한 본태성 고혈압쥐의 골격근 VEGF 수준에 미치는 지구성운동에 관한 연구[2]도 1회성 운동의 효과만 보고되고 있는 실정이다.

정상군에 비해 본태성 고혈압동물(SHR)의 골격근에서 VEGF발현이 감소되어 있으나[34], AngiotensinII-유발 고혈압동물에서 규칙적인 운동이 좌심실의 모세혈관밀도와 VEGF

*Corresponding author
Tel : +82-42-821-6456, Fax : +82-42-823-0387
E-mail : nicelsk@cnu.ac.kr

발현이 증가되었다는 보고[4]를 종합해 보면, 지구성운동에 의한 골격근의 VEGF 증가가 본태성 고혈압의 모세혈관밀도의 증가와 혈압강하에 중요한 요인일 가능성이 있다. 따라서 장기간 규칙적인 지구성운동이 자연발생고혈압쥐의 혈압, 골격근의 모세혈관밀도와 VEGF 단백발현에 미치는 효과를 규명하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물

본 연구에서 사용한 실험동물은 6주령의 정상혈압쥐(wistar kyoto rat; WKY, n=9)와 고혈압쥐(spontaneously hypertensive rats; SHR, n=18)를 분양 받았으며, 고혈압쥐는 고혈압대조군(SHR-C, n=9)과 고혈압운동군(SHR-E, n=9)으로 무작위로 분류하였다. 사육실의 온도(23±1℃), 습도(50±5%) 및 조명(12시간 light/dart cycle)은 자동조절로 운영하였다. 실험동물은 실험 전 1주간의 사육실 환경적응기간을 두었으며, 무균음료 및 멸균사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 본 연구는 C대학교 동물윤리위원회 동물실험승인(CNU 20100241)을 받아 시행하였다.

운동프로그램

지구성운동은 중강도 트레드밀 운동방법을 이용하였고[3], 설치류 전용 트레드밀에서 속도와 운동시간을 점진적으로 늘려 16주간 실시하였다(1~3주: 12 m/min, 30분, 4~6주: 14 m/min, 40~50분, 7주: 16 m/min, 50분, 8주: 18 m/min, 60분, 9~16주: 20 m/min, 60분). 동일한 환경적 스트레스의 조건을 위해, 정상혈압군와 고혈압통제군도 고혈압운동군이 트레드밀운동을 실시할 때, 동일한 트레드밀 소음 및 진동에 노출시켰다.

혈압측정

혈압측정은 측정 전 12시간 이상 충분한 휴식을 취한 후, tail-cuff 방법(AD instrument, USA)으로 총 3회 수축기혈압(systolic blood pressure)을 측정하여 평균을 구하였다.

골격근 모세혈관밀도 측정

적출한 근조직을 4℃에서 4% paraformaldehyde (PFA) 용액에 24시간 침전시키고 파라핀 포매 후 5 μm 두께로 박절한 관상 절편은 모세혈관의 밀도 및 수의 발현을 알아보기 위해 Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하였다. 박절한 조직 절편은 xylene에 3회씩 3분, xylene:ethyalcohol에 3분간 처리하여 파라핀을 제거하고, 100%, 95%, 70% 에탄올을 각 2회씩 3분간 처리하고 증류수 처리로 함수과정을 실시하였다. Hematoxylin (MHS-32, Sigma, USA)으로 3분간 염색한 후 흐르는 물에서 수세하고 80%, 90%, 100% 에탄올에 각각 10분, 100% xylene에 2회씩 10분간 조직을 처리하여 탈수 및 투명화 과정을 거쳤다. 모든 슬라이드는 perment mounting media를 이용하여 봉입하였다. 골격근의 모세혈관밀도 측정은 DP70카메라(Olympus, Tokyo)를 이용하여 100X와 300X를 촬영하고, 이미지는 TSView version 7 (Fuzhou Tucsen Image Technology, Japan)을 이용하였으며, 각각의 샘플은 9개 영역으로 구분하여 평균하여 모세혈관밀도를 계산하였다.

Western blotting

근육조직은 lysis buffer (Sigma, USA)에서 균질화하고 균질화된 조직은 4℃에서 14,000 rpm으로, 30분간 원심분리하여 상층액을 분리하고 BCA assay Kit (Bio-rad, USA)를 사용하여 단백질을 정량하였다. 40 ug의 단백질을 9% SDS-PAGE에서 전기영동한 후 PVDF membrane으로 전이시켰다. Membrane의 비특이적인 반응은 5% nonfat dry milk가 첨가된 TBS-T 용액으로 상온에서 1시간 동안 반응시켜 제거하였다. VEGF-A (1:1,000, Cell signaling, USA)와 Beta-actin (1:1000, Sigma, USA)의 일차 항체를 5% skim milk가 첨가된 TBS-T 용액에 희석하여 4℃에서 18 시간 동안 반응시켰고, 이차 항체는 HRP가 부착된 rabbit-antimouse IgG (Calbiochem, USA)를 이용하였다. 반응의 확인은 ECL detection system (Thermo, USA)을 이용하여 분석하였다.

자료처리

본 실험의 연구결과는 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 기술통계량을 산출하고, 혈압, 모세혈관 밀도 및 VEGF 단백 발현량의 변화에 대한 검증은 일원변량분석(one-way ANOVA)을 이용하였으며, 사후검증은 Duncan을 이용하였다. 통계적 유의수준은 0.05이다.

결 과

혈압의 변화

본 연구에서 고혈압의 혈압강하에 미치는 지구성운동의 효과를 분석하기 위해 고혈압 동물을 이용하여 16주간 중강도 지구성운동을 실시하였다. 정상혈압쥐(WKY)의 수축기혈압은 123.77±0.79 mmHg, 고혈압통제군(SHR-C)는 189.89±3.49 mmHg, 그리고 고혈압운동군(SHR-E)는 174.48±2.88 mmHg를 보여(Fig. 1), 고혈압이 자연발생적으로 잘 유도된 것을 확인할 수 있었고(WKY vs SHR-C) ($p<0.05$), 고혈압운동군(SHR-E)이 고혈압통제군(SHR-C)에 비해 수축기 혈압이 유의하게 낮게 나타났다($p<0.05$).

모세혈관밀도의 변화

고혈압의 말초혈관 생성에 미치는 장기간 지구성운동의 효과를 알아보기 위해, 골격근의 모세혈관밀도를 분석하였다

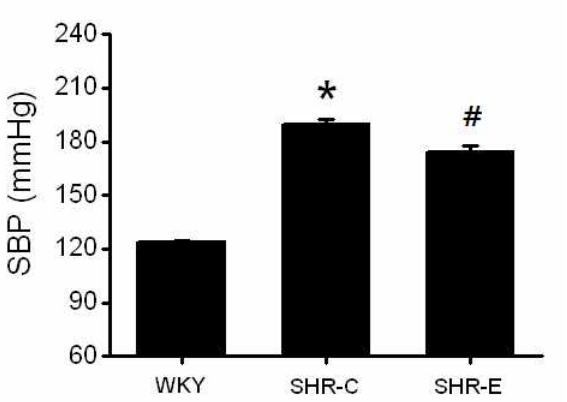

Fig. 1. Endurance exercise training suppressed the elevation of systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats at 16 weeks. Each data showed mean±SD. *p<0.05 vs. WKY. #p<0.05 vs. SHR-C and WKY.

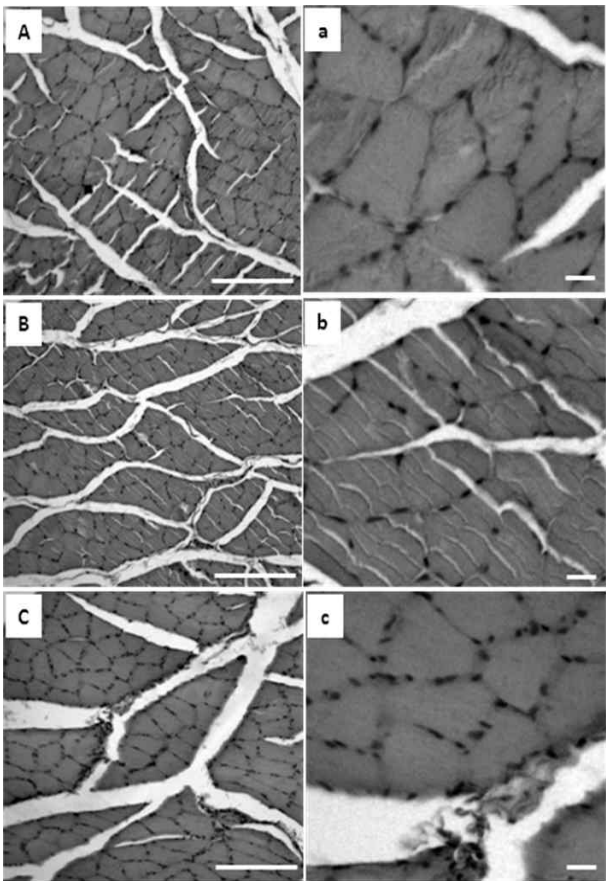

Fig. 2. Results of H&E staining in soleus muscle of spontaneously hypertensive rats. A and a: WKY; WKY sedentary, B and b: SHR-C; SHR Control, C and c: SHR-E; SHR exercise. Microscope were used by 100X (left panel) and 300X (right panel). Scale bars are 100 um.

(Fig. 2, Fig. 3). 모세혈관밀도는 정상혈압군(WKY)에 비해 고혈압통제군(SHR-C)에서 유의하게 감소되었으나(p<0.05), 고

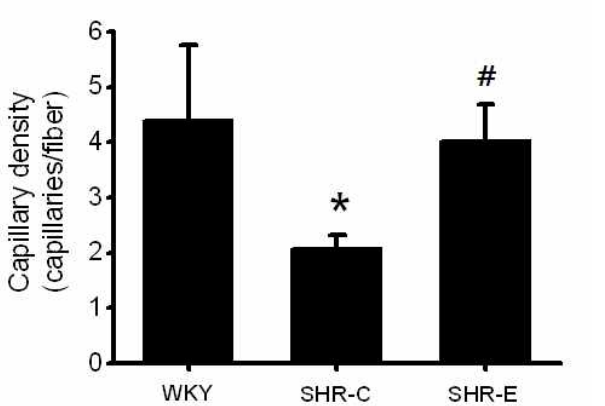

Fig. 3. Endurance exercise training increased capillary density in soleus muscle of spontaneously hypertensive rats. Each data showed mean±SD. *p<0.05 vs. WKY. #p<0.05 vs. SHR-C.

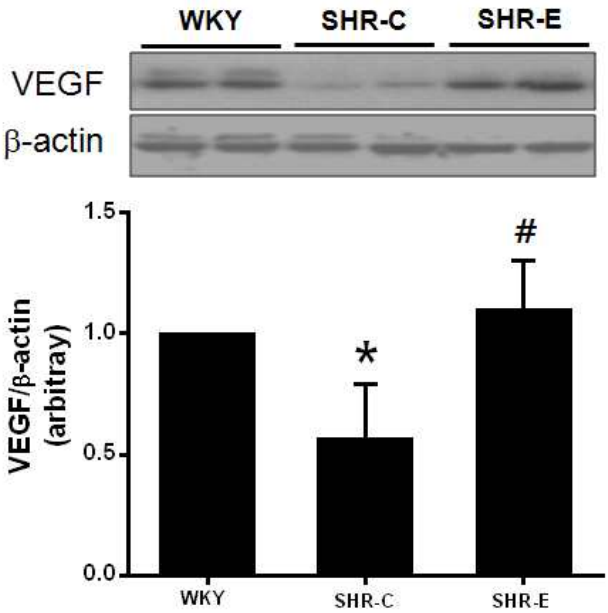

Fig. 4. Endurance exercise training increased expressions of VEGF in in soleus muscle of spontaneously hypertensive rats. VEGF expression represents densitometric values. Each data showed mean±SD. *p<0.05 vs. WKY. #p<0.05 vs. SHR-C.

혈압통제군(SHR-C)에 비해 고혈압운동군(SHR-E)에서 유의하게 증가된 것으로 나타났다(p<0.05).

VEGF 발현

장기간 지구성운동이 말초혈관 생성과 밀접한 관련이 있는 VEGF 단백의 변화를 골격근에서 확인하였다(Fig. 4). 골격근의 VEGF단백 발현은 정상혈압군(WKY)에 비해 고혈압통제군(SHR-C)에서 유의하게 감소되었으나(p<0.05), 고혈압운동군(SHR-E)이 고혈압대조군(SHR-C)에 비해 유의하게 증가한 것

으로 나타났다($p<0.05$).

고 찰

고혈압은 심혈관계질환으로 사망률을 증가시키는 질환으로 잘 알려져 있다. 규칙적인 운동은 심혈관계질환의 예방과 치료에 중요한 요인 중 하나이며, 특히 고혈압의 비약물적 치료방법으로서 중요한 역할을 수행하고 있다[21]. 지구성운동의 항고혈압효과에 관한 연구[20]에서, 운동에 의한 혈압강하의 가능성 있는 기전 중 하나가 혈관내피세포 shear stress-유래 산화질소(Nitric Oxide)의 생성이다. 즉 내피세포 유래 산화질소가 혈관이완반응을 증가시켜 혈관의 말초저항을 감소시킴으로써 혈압의 감소를 유도한다는 것이다[9,20,35]. 이러한 산화질소 유래 혈압감소 효과는 일회성 지구성운동에 의해서도 나타나는 것으로 보고되고 있다[22].

고혈압의 전형적인 특징인 말초저항의 증가는 비정상적인 말초조직의 미세혈관망의 분포와 밀접한 관련이 있고[2,15,19], 이에 대한 실험적 증거도 고혈압환자[15,16]와 고혈압동물[14,16,34]에서 모두 보고되었다. 중요한 것은 본태성고혈압은 말초조직의 미세혈관분포가 감소되어 있고, 이것이 혈압을 증가시키는 원인이라는 점이다[27].

본 연구에서 장기간의 규칙적인 지구성운동이 고혈압의 혈압강하현상을 확인하였다(Fig. 1). 또한 이러한 지구성운동에 의한 고혈압의 혈압강하현상이 말초혈관 생성과 관련이 있는지를 확인하기 위해 골격근의 모세혈관밀도를 측정하였다. 연구결과, 고혈압쥐 골격근의 모세혈관밀도가 정상혈압군에 비해 현저히 감소되어 있었고, 이러한 고혈압의 모세혈관밀도의 감소는 규칙적인 지구성운동에 의해 정상혈압군 수준으로 회복되는 것으로 나타났다(Fig. 2, Fig. 3). 이러한 연구결과는 장기간의 규칙적인 지구성운동이 고혈압쥐 골격근의 말초혈관 생성을 증가시켜 혈압을 감소시켰을 가능성이 있다는 것을 의미한다.

VEGF는 45KD인 glycoprotein으로 혈관 내피에 존재하는 VEGFR-1 (VEGF receptor-1)과 VEGFR-2 (VEGF receptor-2)와 같은 수용체에 의해 조절되어 내피세포의 증식과 분화를 촉진함으로써 모세혈관의 생성 및 성장을 유도하는 것으로 제안되고 있다[23,26]. 또한 VEGF (-/-) 쥐의 골격근에서 심각한 말초혈관망의 장애가 발생되고[32], 특히 고혈압 모델에서 골격근의 말초혈관망의 감소와 VEGF 감소가 관찰된 것으로 보아[16,34], 고혈압의 말초조직(골격근)에서의 VEGF증가가 혈압을 감소시킬 수 있는 요인이 될 가능성이 있다.

지구성운동은 VEGF발현을 효율적으로 증가시킨다. 규칙적인 운동에 의한 VEGF의 역할에 관한 선행연구들은 지구성운동이 인간[7]과 동물[2,6]에서 골격근의 VEGF mRNA의 발현을 증가[6,7]시킬 뿐만 아니라, VEGF의 전사를 증가시켜 골격근 내 VEGF단백질 농도를 향상시킨다[2,6].

또한 Angiotensin-유도 고혈압쥐를 대상으로 규칙적인 운동이 VEGF 발현을 증가시키고, 본태성고혈압쥐를 대상으로 일회성운동[2]도 골격근의 VEGF 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 중요한 것은 지구성운동에 의한 골격근 VEGF 발현의 증가가 모세혈관 밀도를 증가시키는 것으로 알려져 있으나[30], 규칙적인 지구성운동에 의한 본태성 고혈압쥐의 혈압감소가 골격근의 VEGF 발현과 모세혈관밀도와 어떠한 관련성이 있는지는 명확히 밝혀져 있지 않다.

따라서 본 연구에서 본태성고혈압쥐를 대상으로 규칙적인 지구성운동에 의한 말초혈관 생성과 VEGF발현의 관련성을 확인하기 위해 골격근의 VEGF 발현을 측정하였다. 연구결과, 고혈압쥐 골격근의 VEGF 발현이 정상군에 비해 현저히 감소되어 있고, 이러한 고혈압의 VEGF 발현의 감소는 규칙적인 지구성운동에 의해 회복되는 것으로 나타났다(Fig. 4). 이러한 연구결과는 장기간의 규칙적인 지구성운동이 고혈압쥐 골격근의 VEGF 발현의 증가를 통해 말초혈관의 생성을 유발할 가능성이 있다는 것을 의미한다. 이에 대한 기전은 운동-유발성 국부적인 골격근의 Hypoxia [17]에 의해 HIF-1alpha-VEGF 신호전달과정의 활성에 의한 것으로 보인다[29,34].

이러한 결과를 종합하면, 규칙적인 지구성운동에 의한 본태성 고혈압쥐의 혈압상승의 억제효과는 VEGF 단백 발현의 증가를 통한 말초혈관생성의 향상에 의해 나타난다는 것을 의미한다.

감사의 글

이 연구는 2010년도 충남대학교 학술연구비(2010-0704)에 의해 지원되었음.

References

1. Amaral, S. L., Zorn, T. M. T. and Michelini, L. C. 2000. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* **18,** 1563-1572.
2. Amaral, S. L., Sanchez, L. S., Chang, A., Rossoni, L. V. and Michelini, L. C. 2008. Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **41,** 424-431.
3. Bedford, T. G., Tipton, C. M., Wilson, N. C., Oppliger, R. A. and Gisolfi, C. V. 1979. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J. Appl. Physiol.* **47,** 1278-1283.
4. Belabbas, H., Zalvidea, S., Casellas, D., Moles, J. P., Galbes, O., Mercier, J. and Jover, B. 2008. Contrasting effect of exercise and angiotensin II hypertension on *in vivo* and in vitro cardiac angiogenesis in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295,** R1512-R1518.

5. Berg, B. R., Cohen, K. D. and Sarelius, I. H. 1997. Direct coupling between blood flow and metabolism at the capillary level in striated muscle. *Am. J. Physiol.* **272,** H2693-H2700.
6. Birot, O. J. G., Koulmann, N., Peinnequin, A. and Bigard, X. A. 2003. Exercise-induced expression of vascular endothelial growth factor mRNA in rat skeletal muscle is dependent on fibre type. *J. Physiol.* **552,** 213-221.
7. Breen, E. C., Johnson, E. C., Wagner, H., Tseng, H. M., Sung, L. A. and Wagner, P. D. 1996. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J. Appl. Physiol.* **81,** 355-361.
8. Brown, M. D. and Hudlicka, O. 2003. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis* **6,** 1-14.
9. Chen, H. I. and Chiang, I. P. 1996. Chronic exercise decreases adrenergic agonist-induced vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **271,** H977-H983.
10. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. and Roccella, E. J.; National High Blood Pressure Educ, P. 2003. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure - The JNC 7 report. *JAMA.* **289,** 2560-2572.
11. Ferrara, N. and DavisSmyth, T. 1997. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endcr. Rev.* **18,** 4-25.
12. Gavin, T. P. and Wagner, P. D. 2001. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. *J. Appl. Physiol.* **90,** 1219-1226.
13. Gustafsson, T., Bodin, K., Sylven, C., Gordon, A., Tyni-Lenne, R. and Jansson, E. 2001. Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* **31,** 362-366.
14. Greene, A. S., Lombard, J. H., Cowley, A. W. and Hansensmith, F. M. 1990. Microvessel changes in hypertension measured by Griffonia simplicifolia I-lectin. *Hypertension.* **15,** 779-783.
15. Hansen, A. H., Nielsen, J. J., Saltin, B. and Hellsten, Y. 2010. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* **28,** 1176-1185.
16. Hernandez, N., Torres, S. H., Finol, H. J. and Vera, O. 1999. Capillary changes in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Anat. Res.* **256,** 425-432.
17. Hudlicka, O., Brown, M. and Egginton, S. 1992. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol. Res.* **72,** 369-417.
18. Hudlicka, O. and Brown, M. D. 2009. Adaptation of Skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J. Vasc. Res.* **46,** 504-512.
19. Kiefer, F. N., Neysari, S., Humar, R., Li, W., Munk, V. C. and Battegay, E. J. 2003. Hypertension and angiogenesis. *Curr. Pham. Des.* **9,** 1733-1744.
20. Kingwell, B. A. 2000. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB. J.* **14,** 1685-1696.
21. Kokkinos, P. F., Giannelou, A., Manolis, A. and Pittaras, A. 2009. Physical activity in the prevention and management of high blood pressure. *Hellenic. J. Cardiol.* **50,** 52-59.
22. Lee, S. K., Kim, C. S., Kim, H. S., Cho, E. J., Joo, H. K., Lee, J. Y., Lee, E. J., Park, J. B. and Jeon, B. H. 2009. Endothelial nitric oxide synthase activation contributes to post-exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **382,** 711-714.
23. Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V. and Ferrara, N. 1989. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* **246,** 1306-1309.
24. MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A. and Stamler, J. 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* **335,** 765-774.
25. Milkiewicz, M., Brown, M. D., Egginton, S. and Hudlicka, O. 2001. Association between shear stress, angiogenesis, and VEGF in skeletal muscles in vivo. *Microcirculation* **8,** 229-241.
26. Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S. and Poltorak, Z. 1999. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB. J.* **13,** 9-22.
27. Noon, J. P., Walker, B. R., Webb, D. J., Shore, A. C., Holton, D. W., Edwards, H. V. and Watt, G. C. M. 1997. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* **99,** 1873-1879.
28. Olfert, I. M., Breen, E. C., Mathieu-Costello, O. and Wagner, P. D. 2001. Chronic hypoxia attenuates resting and exercise-induced VEGF, fit-1, and flk-1 mRNA levels in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **90,** 1532-1538.
29. Pajusola, K., Künnapuu, J., Vuorikoski, S., Soronen, J., André, H., Pereira, T., Korpisalo, P., Ylä-Herttuala, S., Poellinger, L. and Alitalo, K. 2005. Stabilized HIF-1alpha is superior to VEGF for angiogenesis in skeletal muscle via adeno-associated virus gene transfer. *FASEB. J.* **19,** 1365-1367.
30. Schmidt-Trucksass, A., Sandrock, M., Cheng, D. C., Muller, H. M., Baumstark, M. W., Rauramaa, R., Berg, A. and Huonker, M. 2003. Quantitative measurement of carotid intima-media roughness - effect of age and manifest coronary artery disease. *Atherosclerosis* **166,** 57-65.
31. Stamler, J., Stamler, R. and Neaton, J. D. 1993. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. united states population data. *Arch. Intern. Med.* **153,** 598-615.
32. Tang, K., Breen, E. C., Gerber, H. P., Ferrara, N. M. A. and Wagner, P. D. 2004. Capillary regression in vascular endothelial growth factor-deficient skeletal muscle. *Physiol. Genomics* **18,** 63-69.
33. Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Kannel, W. B. and Levy, D. 2001. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants

in the framingham heart study: a cohort study. *Lancet* **358,** 1682-1686.
34. Vilar, J., Waeckel, L., Bonnin, P., Cochain, C., Loinard, C., Duriez, M., Silvestre, J. S. and Levy, B. I. 2008. Chronic hypoxia-induced angiogenesis normalizes blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* **103,** 761-769.
35. Yen, M. H., Yang, J. H., Sheu, J. R., Lee, Y. M. and Ding, Y. A. 1995. Chronic exercise enhances endothelium mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* **57,** 2205-2213.

초록 : 규칙적인 지구성운동이 고혈압쥐 골격근의 혈관생성과 VEGF 발현의 증가를 통한 혈압감소에 미치는 효과

이위 · 박희근 · 이영란 · 장학영 · 추성호 · 이영화 · 감력 · 전종귀 · 이왕록 · 이상기*
(충남대학교 스포츠과학과)

이 연구는 자연발생고혈압쥐(SHR)의 혈압, 골격근에서의 혈관생성 및 혈관내피세포성장인자 발현(VEGF)에 미치는 지구성운동의 효과를 조사하였다. 5주령 SHR와 WKY는 무작위로 정상혈압군(WKY, Wistar-Kyoto rat, n=9), 고혈압통제군(SHR-C, SHR Control, n=9) 및 고혈압운동군(SHR-E, SHR Exercise, n=9)으로 각각 분류하였고, 지구성운동은 트레드밀을 이용하였다(12-20 m/min, 0% grade, 60 min/day, 5 days/wk, 16 wk). 수축기혈압은 지구성운동에 의해 효과적으로 감소되었다(SHR-E vs. SHR-C, $p<0.05$). 골격근의 모세혈관밀도와 VEGF 단백발현은 고혈압통제군(SHR-C)이 정상혈압군(WKY)보다 모두 감소되었으나, 지구성운동(SHR-E)이 고혈압통제군(SHR-C)에 비해 모두 증가되었다. 이러한 결과들은 지구력운동 트레이닝이 SHR 골격근의 VEGF 단백발현의 증가를 통해 모세혈관밀도를 향상시키고, 이러한 모세혈관밀도의 향상이 SHR의 혈압상승을 억제할 수 있다는 것을 의미한다.