

다양한 운동 강도가 골관절염 흰쥐의 척수 내 TNF- α 발현에 미치는 영향

박수진[†]

경성대학교 이과대학 물리치료학과

The Effects of Exercise of Diverse Intensities on the Expression of TNF- α in the Spinal Cord in Osteoarthritic Rats

Soo-Jin Park, PT, PhD[†]

Department of Physical Therapy, College of Science, Kyung Sung University

Received: August 8, 2013 / Revised: August 29, 2013 / Accepted: September 5, 2013

© 2013 Journal of the Korean Society of Physical Medicine

| Abstract |

PURPOSE: This study examined the effects of exercise of diverse intensities on the expression of TNF- α (tumor necrosis factor- α) in the spinal cord in osteoarthritic rats.

METHODS: Over a period of four weeks, the authors applied treadmill exercise programs of diverse intensities to Sprague-Dawley rats, to which intra-articular injection of monosodium iodoacetate(MIA, 3mg/50 μ l, diluted in saline) was applied to the right knee joint to induce osteoarthritis. The four-week exercise program was not carried out with the control group(CG, n=10). Exercise programs of applicable intensities were applied to the low-intensity exercise group(LEG, n=10), moderate-intensity exercise group(MEG, n=10), and high-intensity exercise group(HEG, n=10) over the four weeks. Observations were made of expression of TNF- α in the spinal cord in osteoarthritic rats using western blot analysis.

RESULT: there were significant differences(p<.05) in the comparison of expression of TNF- α between the four groups involved. The expression of TNF- α in the spinal cord, the LEG

and HEG had more elevated expression significantly than the CG(p<.05). But the MEG had reduced expression significantly than the CG(p<.05).

CONCLUSION: These study results suggest that moderate-intensity exercise is effective in inhibition TNF- α in the spinal cord. They also indicate that in prescribing exercise to treat osteoarthritic patients, exercise of moderate intensity is most suitable to patients' chronic pain, rather than low or high intensity.

Key Words: Osteoarthritis, Chronic pain, TNF- α , Exercise intensity

I. 서론

대부분의 골관절염 환자들은 일상생활 활동에 어려움을 겪을 정도로 만성 통증을 호소하고 있다(Combe 등, 2004). 그런데 골관절염에서의 통증 발생 기전은 매우 복잡한 과정을 보여주고 있기 때문에 많은 연구자들이 그 기전을 연구를 해오고 있다(In, 2003; Bove 등, 2003). 아직까지는 그 기전을 명백히 밝혀내지 못하고

[†]Corresponding Author : rememversj@hanmail.net

있지만, 일반적으로 연골의 퇴행성 변화와 같은 연부 조직의 손상과 밀접한 연관이 있으며(Okamoto와 Atsuta, 2010), 무릎 관절의 신경 지배와 관련이 깊은 것으로 알려져 있다(Guzman 등, 2003).

연부조직의 손상은 시간이 지남에 따라 만성 신경병 증성 통증(neuropathic pain)을 유발하게 된다. 말초 손상 부위에서 시작된 통증은 이후 골관절염이 진행됨에 따라 손상 부위와 연관된 신경 세포의 손상으로 인해 신경 병증성 통증(neuropathic pain)이 발생되고, 점차 만성 통증으로 발전 된다(Kim, 2005). Kalfs 등(2010)과 Melton(2003) 등 여러 선행 연구자들에 의하면 말초 손상부의 염증성 통증과 일차 구심성 감각 신경의 흥분, 그리고 손상 부위와 연관된 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서의 염증에 의한 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 서로 연관이 있으며(Fiorentino 등, 2008; Orita 등, 2011), 손상 부위에 존재하는 말초 통각 수용기의 흥분성 증가가 일차적인 원인이고, 중추신경계 내 신경 세포의 흥분성 증가가 이차적 원인이라고 한다(Narita 등, 2008).

신경이 직접적인 외상을 받거나 말초로부터 염증성 자극이 척수에 전달될 경우, 건강한 상태에서도 척수 내에 낮은 농도로 존재하는 TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukine-1 β), IL-6(interleukine-6)가 척수 내에 있는 미세아교세포(microglial cell)와 별아교세포(astrocyte)를 활성화시키고, 이 신경아교세포(neuroglia cell)들에서 TNF- α , IL-1 β , IL-6가 다량으로 방출된다(Constandil 등, 2009; Im 등, 2010; Waldburger와 Firestein, 2010; Whitehead 등, 2010). 이 과정에서 등쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)과 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서 증가된 사이토카인(cytokine)은 척수 내에서 염증 반응을 일으켜 신경 세포를 손상시키고, 통각 수용체(nociceptor)의 신호 전달 과정에서 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에 있는 감각신경세포를 민감하게 만들며, 동통 신호전달계와 염증 유발 단백질 발현을 자극하여 통각 과민(hyperalgesia)과 같은 신경병증성 통증(neuropathic pain)을 발생시킨다(Kim, 2005; Kim, 2004; Lee, 2004; Constandil 등, 2009; Orita 등, 2011).

특히 관절염 발병 시 TNF- α 는 감각 신경을 직접적으로 자극할 뿐만 아니라, 말초 조직에서 IL-1 β , IL-6와 같은 염증성 사이토카인(cytokine)의 발현을 자극해 염증 반응을 일으켜, 면역 세포로부터 프로스타글란딘 등 여러 물질을 유리시키게 하여 간접적으로 침해 수용성 신경 세포를 민감하게 만든다(Ingilis 등, 2005; Orita 등, 2011).

Kwon(2005)은 TNF- α 를 정상 흰쥐의 척수 내에 주입한 후 흰쥐가 통증 반응을 보이는 것을 관찰하였는데, 이후 TNF- α 의 발현에 의존성이 높고, 만성 염증성 통증 발생에 중요한 역할을 하는 cyclooxygenase의 활성을 억제하는 아스피린을 투여한 결과 통증 반응이 감소하는 것을 확인하였다. 그리고 Narita 등(2008)은 실험용 쥐에 염증성 통증을 유발시킨 후 척수 내에서 TNF- α 와 COX-2(cyclooxygenase-2)가 증가한 것을 관찰하였고, COX-2 억제제(COX-2 inhibitor)를 척수강 내에 주입한 결과 통각 과민(hyperalgesia) 반응이 감소한 것을 확인하였다. 그리고 Im 등(2010)은 MIA(monosodium iodoacetate)를 통한 골관절염 유발 흰쥐 모델의 L3~L5 부위 척수의 등쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)과 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서 TNF- α 의 발현이 증가한 것을 확인하였다.

여러 선행 연구들을 통해 볼 때 골관절염으로 인한 만성 통증을 치료하는데 있어서 TNF- α 를 감소시키는 것이 아주 중요하다. 그동안은 TNF- α 를 감소시키기 위해 항 TNF- α 약물 치료가(Ingilis 등, 2005) 주를 이루고 있었는데, 이 약물을 장기 투여할 경우 감염이나 자가 면역 유발, 종양 발생 등 부작용이 발생할 가능성이 크다(Kang, 2000). 그러나 운동은 부작용 없이 관절에 염증 반응을 조절하는 항염증 사이토카인(cytokine)인 IL-10의 분비를 증가시키고, IL-6, IL-8, TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인(cytokine)의 생산을 억제하는 효과가 있다(Helmark 등, 2010). 그런데 사이토카인(cytokine)은 운동 강도에 민감하게 반응하는 문제점이 있는데, 급격한 고강도 운동은 TNF- α , IL-1 α/β , IL-6과 같은 사이토카인(cytokine)을 증가시키고, 이들을 변형시킨다고 알려져 있다(Choi, 2010).

따라서 본 연구에서는 다양한 강도에서의 운동이

골관절염을 유발시킨 흰쥐의 척수 내에서 TNF- α 의 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고, TNF- α 를 효과적으로 감소시키기 위한 적절한 운동 강도를 제시하고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 생후 8~10주, 체중 250~300g의 건강하고 성숙한 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 40마리를 대상으로 실험하였다. 실험 기간 중 실험동물들은 먹이와 물을 자유롭게 섭취하였고, 사육실의 환경을 온도 25±2℃, 습도 60±5%로 최적의 상태를 유지하였으며, 사육장의 광·암주기를 각각 12시간(광주기 08:00~20:00, 암주기 20:00~08:00)으로 조절하였다. 실험동물들은 2주간의 환경 적응 기간을 거친 후 무작위 표본 추출에 의해 골관절염을 유발한 후 운동을 실시하지 않은 대조군(control group, CG, n=10), 골관절염을 유발한 후 저강도 운동을 실시한 저강도 운동군(low intensity exercise group, LEG, n=10), 유발 후 중강도 운동을 실시한 중강도 운동군(moderate intensity exercise group, MEG, n=10), 유발 후 고강도 운동을 실시한 고강도 운동군(high intensity exercise group, HEG, n=10)으로 구분하였다.

2. 실험방법

1) MIA(monosodium iodoacetate) 주입 골관절염 유발 모델

본 연구에서는 트레드밀 운동을 실시하기 3주 전에 Park과 Kim(2009), Fernihough 등(2004), McGaraghty 등(2010), Schuelert와 McDougall(2009)의 연구를 토대로 무릎 관절의 관절강 내에 MIA를 주입하여 골관절염을 유발시켰다. 관절염을 유발하기 위해 우선 실험동물들에게 졸레틸(Zoletil, Virbac Laboratories, 프랑스)과 럼퐁(Rompun, 바이엘코리아, 한국)을 1:1의 비율로 혼합한 전신 마취제를 복강주사(2ml/kg)하여 마취한 후, 생리

식염수 50 μ l에 MIA(monosodium iodoacetate, Sigma, St Louis, MO, 미국) 3mg을 희석하여 26 gauge 주사기를 이용해 오른쪽 무릎 관절강 내에 주입하였다. MIA가 관절강 내로 잘 퍼지도록 하기 위해 약물을 주입한 후 약 5분 정도 신전과 굴곡을 반복하였다. MIA를 주입하고 3주가 지난 후 무릎에 열이 나고 부종이 있고, 압통 반응을 보이면 관절염이 유발된 것으로 판정하였다.

2) 트레드밀 운동 적용

본 연구에서는 Rodrigues 등(2007)과 Byun(2010), Lee(2009), Kim(2010), Han(2006)등의 연구에서 적용한 운동 강도를 응용하여 운동 프로그램을 설정하였고 (Table 1), 소형 동물용 트레드밀(JD-A-09 type, JEUNGDO Bio & Plant Co., Ltd., 한국)을 이용하여 실험동물들에게 운동을 적용시켰다.

골관절염이 유발된 실험동물들은 2일 동안 경사도 0%, 속도 8m/min로 20분간 트레드밀 운동에 대한 적응 훈련을 실시하였고, 1일 휴식 후 본 운동을 실시하였다.

운동 시간은 실험동물의 생체 리듬을 유지하기 위해 활동이 왕성한 야간 시간대인 오후 8시에 운동을 실시하였으며, 실험동물이 달리지 않고 운동을 중단할 때에는 트레드밀의 벨트 하단에 설치된 장치로 10 volts의 전기 자극이 가해지도록 하여 계속해서 운동을 할 수 있도록 유도하였다.

Table 1. Protocol of treadmill exercise.

Group	N	Duration (weeks)	Frequency (days/week)	Intensity		Exercise time (min)
				Speed (m/min)	gradient (%)	
CG	10	4	5	0	0	0
LEG	10	4	5	8	0	30
MEG	10	4	5	16	0	30
HEG	10	4	5	25	0	30

CG; control group

LEG; low intensity exercise group

MEG; moderate intensity exercise group

HEG; high intensity exercise group

3. 결과 측정 방법

1) Western blot 검사법

척수 내에서 TNF- α 의 발현량을 분석하기 위해 Western blot 검사법을 실시하였다. 조직 채취를 위해 졸레틸(Zoletil, Virbac Laboratories, 프랑스)과 럽폰(Rompun, 바이엘코리아, 한국)을 1:1의 비율로 혼합한 전신 마취제를 실험동물에게 복강주사(2ml/kg)하여 마취시킨 후, 0.9% NaCl 용액으로 심장 관류를 하여 희생시키고, 척수를 채취하였다. 채취된 척수 조직에 buffer A(137mM NaCl, 8.1 mM Na₂HPO₄, 2.7 mM KCl, 1.5mM KH₂PO₄, 2.5 mM EDTA, 1mM dithiothreitol, 0.1mM PMSF, 10 μ g/ml leupeptin[pH 7.5])를 첨가하고, 21.1-gauge 주사기를 이용하여 물리적으로 용해시켰다. 용해액을 원심 분리기를 이용하여 중력 1,000G, 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 원심 분리시킨 후, 분리된 상층액을 튜브에 옮겨 담아 세포질 분획으로 이용한다. 획득된 분획은 단백질량을 정량화하고, 정량된 시료는 10% SDS-polyacrylamide gel에서 전기영동을 통해 nitrocellulose(NC) 막에 전이시켰다. 전이가 끝난 NC 막은 TBST(10 mM TRIS · HCL [pH 7.6], 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20)로 수세한 다음, 5% 탈지분유를 사용하여 1시간 정도 차단시켰다. 그리고 나서 1차 항체로 rabbit polyclonal anti-mouse TNF- α antibody(Chemicon International, USA)를 1:1000으로 희석하여 4 $^{\circ}$ C에서 하루 동안 배양한 후, 2차 항체인 goat anti-rabbit IgG를 이용해서 표지된 표적 물질은 ECL kit(American Pharmacia Biotech, Little Chalfont, UK)를 사용하여 확인하였다.

2) 결과 처리 및 분석 방법

Western blot 분석법을 통한 자료 수집은 발현된 단백질량을 양적 데이터로 측정하기 위해 필름을 사진 촬영한 후, TNF- α 가 발현된 밴드의 두께와 농도를 Scion

Image(Scion, Frederick, MD) 프로그램을 이용하여 산출하였다.

4. 자료 분석

본 연구에서는 운동 강도에 따른 척수 내에서의 TNF- α 의 발현량을 비교하기 위해 SPSS Win. 12.0 for window를 이용하여 일원배치분산분석(One-way ANOVA)을 통해 집단 간의 차이를 확인하였으며, 사후 검정으로 LSD의 다중비교(multiple comparisons test)를 실시하였다. 통계학적 유의수준 α 는 .05로 하였다.

III. 결과

1. Western Blot 검사법을 통한 척수에서의 TNF- α 발현량 비교

본 연구에서는 Western blot 검사법을 사용하여 운동 강도에 따른 척수에서의 TNF- α 발현 양상을 비교하였다. 대조군군의 TNF- α 발현량을 100%로 하고, 이를 기준으로 각 군에서의 발현량을 비례 산정하여 평가하였으며, 일원배치분산분석을 통해 각 군 간의 발현량 차이를 알아보았다.

그 결과 모든 집단 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보여 주었으며($p < .05$), 사후검정을 실시한 결과 각 집단 사이에서도 통계학적으로 유의한 차이가 나타났다($p < .05$)(Table 2)(Fig. 1). 그리고 중강도 운동군에서는 대조군에 비해 TNF- α 의 발현이 감소하는 긍정적인 효과를 확인할 수 있었다($p < .05$). 그런 반면에 저강도 운동군과 고강도 운동군은 오히려 증가해 부정적인 결과를 유발한 것을 확인할 있었으며, 특히 고강도 운동군의 경우는 대조군에 비해 2배 이상 발현이 증가한 것을 관찰할 수 있었다($p < .05$)(Table 2)(Fig. 1).

Table 2. The comparison of expressions of TNF- α in spinal cord between four groups. unit; %

Group (n=40)	expressions of TNF- α (Mean \pm SE)				F	p
	CG(n=10)	LEG(n=10)	MEG(n=10)	HEG(n=10)		
	100.00 \pm .00	149.24 \pm 3.36* §	83.03 \pm 2.07* †	212.33 \pm 6.72* † §	346.12	.00*

* p< .05

† = significant difference from CG. p<.05

‡ = significant difference from LEG. p<.05

§ = significant difference from MEG. p<.05

|| = significant difference from HEG. p<.05

Mean \pm SE; mean \pm standard error

Abbreviations: See Table 1.

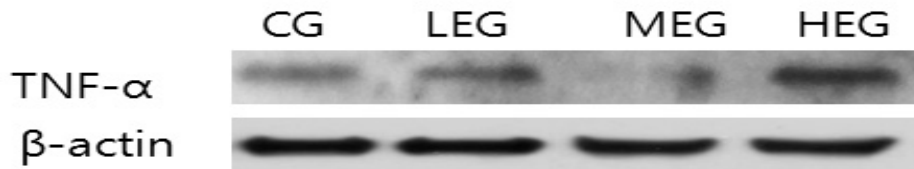


Fig. 1. The expression of TNF- α in spinal cord in rats with osteoarthritis by Western blot analysis. Abbreviations: See Table 1.

IV. 고찰

골관절염의 증상 중 부종이나 통증과 같은 증상은 신경학적인 반응을 유발하여 중추신경계에서 사이토카인(cytokine)의 발현을 증가시키는데(Nissalo 등, 2002), 척수 내에서 증가된 사이토카인(cytokine)은 통증 신호 전달 물질의 전달 과정을 변형시켜 침해성 통증 신호 전달 과정에 영향을 주어 골관절염의 만성 통증 발생에 중요한 역할을 한다(Jongh 등, 2003; Whitehead 등, 2010).

TNF- α 는 류마티스 관절염이나 골관절염이 환자들이 모두에게서 발견되는 물질로서(Lee 등, 2003), 사이토카인(cytokine)이 단계적으로 작용하게 하여 염증을 일으키는 데 매우 중요한 역할을 하는 물질이다(Kwak 등, 2007). Im 등(2010)은 MIA로 관절염을 유발한 흰쥐 모델의 등쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)과 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서 신경병증성 통증(neuropathic pain) 동물 모델과 유사하게 TNF- α 가 발현된 것을 관

찰할 수 있었으며, 손상을 받은 말초 관절염 부위에서 염증으로 인해 활성화된 말초 침해 수용기 신호가 중추 신경계로 전달되고, 손상 부위와 일치하는 감각신경과 척수 부위에서 신경세포와 신경아교세포(neuroglia cell)의 과활동으로 인해 염증성 사이토카인(cytokine)과 통증 관련 물질이 과잉 생산 된다고 하였다.

말초 부위에서 염증 반응에 의해 증가된 염증성 사이토카인(cytokine)은 척수에서 TNF- α 의 발현을 촉진하여 유리를 증가시키고, 이 증가된 TNF- α 는 IL-1 β 와 IL-6의 발현을 증가시킨다(Nissalo 등, 2002). 증가된 사이토카인(cytokine)은 NF- κ B(nuclear factor-kappa B)를 활성화 시키고, NF- κ B에 의존성이 높은 COX-2 mRNA의 발현이 증가되고 활성화되며, 이러한 과정을 통해 spinal cytokine/NF- κ B/COX-2 pathway가 말초 조직 염증 후에 발생하는 만성 통증의 진전에 중요한 역할을 한다는 것이다(Narita 등, 2008). 그리고 TNF- α 는 NGF(neural growth factor)의 합성도 촉진하는데, 증가된 NGF는 등쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)과 자율신

경절(autonomic ganglion)의 신경에서 substance P와 CGRP(calcitonin gene-related peptide)의 생산을 증가시킨다. 말초구심성신경섬유가 민감해지거나 유해한 자극을 지속적으로 받게 될 경우 원심성 신경절후 교감신경섬유의 활성화를 유도하게 되고, 열적 자극과 기계적 자극에 대해 통각 과민(hyperalgesia)을 유발하고, 이것이 결국은 염증과 통증에 대한 교감신경절(sympathetic ganglion)의 조절 능력에 악영향을 미치게 되며(Nissalo 등, 2002), 이것이 오랫동안 지속될 경우 만성 통증을 유발시킬 수 있다.

선행 연구자들이 제시한 것처럼 척수 내에서 염증을 유발하여 만성 통증을 발생시키는 TNF- α 의 발현량을 조절하는 것은 염증으로 인한 척수 신경 세포의 손상을 방지할 뿐만 아니라, 만성 통증을 감소시킬 수 있는 좋은 방법이라고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 골관절염 유발 흰쥐 모델을 대상으로 운동이 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서의 TNF- α 발현 감소에 효과적인지 알아보고, 운동 강도에 따른 발현량의 차이를 확인하고자 하였다. 그 결과 대조군에 비해 저강도 운동군과 고강도 운동군에서 더 높은 발현 양상을 보여 주었고, 중강도 운동군에서는 가장 낮은 발현을 보여 주었다. 특히 중강도 운동군의 발현량은 트레드밀 운동을 실시하지 않은 대조군보다도 낮은 수치를 보여 주었는데, 척수 내 TNF- α 의 발현을 감소시키는 긍정적인 효과를 보여준 것으로 확인되었다. 그리고 저강도 운동군과 고강도 운동군에서 TNF- α 가 증가한 것을 볼 때, 이는 선행 연구들에서도 제시되었듯이, 생리학적인 부하보다 낮거나 과도한 스트레스를 주는 운동은 오히려 사이토카인(cytokine)의 발현을 더욱 촉진시켜 염증 반응을 증가시키는 것으로 판단된다.

Whitehead 등(2010)은 좌골신경 손상 흰쥐 모델을 대상으로 한 연구에서 척수 내에서 TNF- α 와 IL-1 β , IL-6 등의 사이토카인(cytokine)이 증가한 것을 발견하였고, 동시에 통각 과민(hyperalgesia) 반응 수치가 높아진 것을 확인할 수 있었다. 이후 전기 자극을 가한 실험군에서는 대조군에 비해 사이토카인(cytokine)의 발현량이 감소하였으며, 통각 과민(hyperalgesia) 반응 수치가 낮아진 것을 확인할 수 있었다. Inglis 등(2005)은

류마티스 관절염 흰쥐 모델을 대상으로 척수에서의 TNF- α receptor의 발현량과 통증 반응 정도를 연구하였는데, 관절염을 유발시킨 흰쥐의 등쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)에서 TNF- α 가 증가한 것을 관찰하였고, 항 TNF 약물을 주입한 모델이 약물을 주입하지 않은 모델에 비해 TNF- α receptor의 발현량과 통각 과민(hyperalgesia) 반응이 감소하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 중강도 운동군에서 선행 연구들과 같이 TNF- α 의 발현량이 감소하였는데, 이를 토대로 볼 때 중강도 운동을 통한 TNF- α 감소가 골관절염에 의한 만성 통증을 감소시키는데 효과가 있는 것으로 판단이 된다.

그리고 본 연구에서는 운동 강도에 따라 척수 내 TNF- α 의 발현이 차이가 난다는 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 운동이 인체 면역 반응에 영향을 미친다는 선행 연구들을 한 번 더 입증한 결과라고 본다. 본 연구에서와 같은 변화는 운동을 통한 골관절염 관절 주변 조직 내 사이토카인(cytokine)의 발현량 변화를 관찰한 선행 연구들에서도 살펴 볼 수 있다. Helmark 등(2010)은 골관절염이 있는 여성에게 one leg press machine을 이용하여 1RM의 60% 강도로 운동을 시킨 결과, 운동을 한 군이 대조군에 비해 유허액과 유허막에서 항염증 사이토카인(cytokine)인 IL-10이 유의하게 증가하였고, TNF- α 와 IL-6이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 최진경(2010)은 고강도 운동이 흰쥐의 장딴지근(gastrocnemius muscle) 내에서 TNF- α 와 IL-1 β 의 발현을 증가시킨다는 것을 실험을 통해 확인하였고, Oh(2003)은 면역 조절 기능을 가지고 있는 IL-2가 고강도의 운동을 한 후 비례적으로 감소한다는 것을 보여 주었다. 그리고 Baek(2008)은 20대 남자 일반인을 대상으로 저강도(40-50%, HRmax), 중강도(60-70%, HRmax), 고강도(70-80%, HRmax)의 운동 실시 한 결과 고강도 운동보다 저강도와 중강도 운동에서 혈액 내 IL-6와 TNF- α 의 변화가 적게 나타났으며, 궁극적으로 저강도와 중강도 운동이 인체 생리학 측면에서 긍정적인 영향을 준다고 밝혀졌다. 이는 중강도와 같은 적절한 강도의 운동은 면역 반응을 활성화하여 신체의 면역 기능을 향상시키지만, 정상보다 낮은 저강도나 스트레스를 과

도하게 부가하는 고강도 운동은 오히려 면역 기능을 더 악화시킬 수 있다는 의미로 해석할 수 있다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 척수 내 TNF- α 의 발현 양상은 운동 강도에 따라 큰 차이를 보여 주었는데, 저강도와 고강도의 운동은 오히려 발현을 증가시켰지만, 중강도의 운동은 정상 수준에 도달할 만큼 많은 감소 효과를 보여 주었다. 이를 통해서 너무 낮은 강도나 너무 높은 강도의 운동에 비해 중강도 운동이 골관절염 치료에 적절한 운동 강도이며, 가장 효과적이라는 것을 알 수 있었다.

V. 결론

본 연구에서는 다양한 강도의 운동이 골관절염이 유발된 흰쥐 모델의 척수 내 TNF- α 의 발현에 미치는 영향을 살펴보고, TNF- α 의 발현을 감소시켜 만성 통증을 치료하는데 가장 적절한 운동 강도를 제시하고자 하였다. 그 결과 저강도와 고강도의 운동은 TNF- α 의 척수 내 발현량을 증가시켜 운동을 하지 않은 대조군에 비해 오히려 좋지 않은 치료 효과를 보여 주었으나, 저강도 운동은 TNF- α 의 발현량을 유의한 수준으로 감소시켜 가장 긍정적인 효과를 보여 주었다.

대부분의 골관절염 환자들은 통증으로 인해 운동을 하는데 두려움을 가지고 있다. 그러나 그 두려움을 이겨 내고 관절에 과도한 스트레스가 가해지지 않는 적절한 강도로 꾸준히 운동을 한다면, 부작용 없이 골관절염으로 인한 만성 통증을 충분히 치료할 있을 것이다.

그리고 사이토카인(cytokine)은 복잡한 상호 교차 작용을 하는 물질로 그들의 작용을 밝히는데 많은 어려움을 겪고 있으며, 아직 충분한 기초 자료가 마련되어 있지 않고 있다. 따라서 앞으로의 연구에서는 관절염과 사이토카인(cytokine) 사이의 복잡한 상호 작용 기전에 대해 좀 더 깊게 연구하여 관절염 발생 기전과 예방 및 치료에 귀중한 지식을 축적해 둘 필요가 있을 것으로 생각한다.

References

- Baek KY. The effect of different exercise intensity on the blood pressure and inflammatory markers change in pre-hypertension leveled male. Graduate School of Chonnam National University. Doctor's thesis. 2008.
- Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(11):821-30.
- Byun KS. Effect of exercise intensity on GLUT-4 expression of skeletal muscle and insulin resistance in type 1 diabetic rats. Graduate School of Hannam University. Doctor's thesis. 2010.
- Choi JK. The Effects of high intensity exercise and DA-9601 administration on antioxidant enzyme activities and TNF- α , IL-1 β mRNA expression in rats. Graduate School of Kyungpook National University. Master's thesis. 2010.
- Combe R, Bramwell S, Field MJ. The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett*. 2004;370(2-3):236-40.
- Constandil L, Hernández A, Pelissier T, et al. Effect of interleukin-1 β on spinal cord nociceptive transmission of normal and monoarthritic rats after disruption of glial function. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R105.
- Fernihough J, Gentry G, Malcangio M, et al. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain*. 2004;112(1-2):83-93.
- Fiorentino PM, Tallents RH, Miller JN, et al. Spinal interleukin-1 β in a mouse model of arthritis and joint pain. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3100-9.
- Guzman RE, Evans MG, Bove S, et al. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol*. 2003;31(6): 619-24.

- Han DY. mRNA expression on Neuropeptide(NPY) to exercise intensity and recovery time. Graduate School of Dankook University. Doctor's thesis. 2006.
- Helmak IC, Mikkelsen UR, Børglum J, et al. Exercise increase interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):126-36.
- Im HJ, Kim JS, Li X, et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2995-3005.
- In YH. Effect of COX-2 inhibitor on the arthritic pain and the expression of spinal SP and CGRP in arthritic rat. Graduate School of Korea University. Doctor's thesis. 2003.
- Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, et al. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):807-16.
- Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Anal.* 2003;96(4):1096-103.
- Kalff KM, Mouedden MEI, van Egmond J, et al. Pre-treatment with capsaicin in a rat osteoarthritis model reduces the symptoms of pain and bone damage induced by monosodium iodoacetate. *Eur J Pharmacol.* 2010;641(2):108-13.
- Kang IS. Anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *J Korean Rheumatism Ass.* 2000;7(2):105-11.
- Kim KY. The Changes of Cytokine Levels in The Central and Peripheral Nerves in Sciatic Nerve Injured Rats. Graduate School of Pusan National University. Doctor's thesis. 2005.
- Kim SY. Expression of JAK-STAT mRNAs in rat dorsal roots ganglia and spinal cord following peripheral nerve injuries. Graduate School of Kyungpook National University. Doctor's thesis. 2004.
- Kim WH. The effects of treadmill exercise on blood glucose and expression of UCP-2 of brown adipose tissue and TNF- α of soleus muscle in obese zucker rats. Graduate School of Chonnam National University. Doctor's thesis. 2010.
- Kwak HB, Kwon DS, Jang SJ, et al. Roles of sphingosine-1 phosphate during pathogenesis of bone destruction and inflammation in rheumatoid arthritis mice model. *The Korean J Anat.* 2007;40(4):277-86.
- Kwon MS. The pharmacological characteristics of pain behaviors induced by intrathecal tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interferon- γ injection. Graduate School of Hallym National University. Master's thesis. 2005.
- Lee HC, Yeom MJ, Kim GH, et al. Therapeutic effects of ephedra sinica stapf herb-acupuncture on adjuvant-induced polyarthritis of Rat. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2003;17(2):346-51.
- Lee HL. Expression of cytokines and their receptors in rat dorsal root ganglia and spinal cord following chronic constriction injury of the scitic nerve. Graduate School of Kyungpook National University. Master's thesis. 2004.
- Lee JY. Expression of apoptosis-related proteins in muscle fiber types I & II of aged rats depending on the exercise intensity. Graduate School of Dankook University. Doctor's thesis. 2009.
- McGaraughty S, Chu KL, Perner RJ, et al. TRPA1 modulation of spontaneous and mechanically evoked firing of spinal neurons in uninjured, osteoarthritic, and inflamed rats. *Mol Pain.* 2010;6(1):14-24.
- Melton L. Osteoarthritis pain goes central. *Lancet Neurol.* 2003;2(9):524.
- Narita M, Shimamura M, Imaia S, et al. Role of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α -dependent expression of cyclooxygenase-2 mRNA in thermal hyperalgesia induced by chronic inflammation in mice. *Neuroscience.* 2008;152(2):477-86.
- Nissalo S, Hukkanen M, Imai S, et al. Neuropeptides in

- Experimental and Degenerative Arthritis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002;966(1):384-99.
- Okamoto M, Atsuta Y. Cartilage degeneration is associated with augmented chemically-induced joint pain in rats: a pilot study. Clin Orthop Relat Res. 2010 ;468(5):1423-7.
- Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in moniodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12(1):134-45.
- Oh SD. The effect of intensity exercise on the changes T-cell and cytokines following submaximal exercise. Exercise Science. 2003;12(4):693-701.
- Park HS, Kim JS. Clinical article : The effects of low intensity of ultrasound on monosodium iodoacetate(MIA) induced arthritis in rats. The Korean Journal of Sports Medicine. 2009;27(1):27-32.
- Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, et al. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determinatio in streptozotocin-diabetic rats. Cardiovasc Diabeto. 2007;6(1):38-44.
- Schuelert N, McDougall JJ. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. Neurosci Lett. 2009;465(2):184-8.
- Waldburger JM, Firestein GS. Regulation of peripheral inflammation by the central nervous system. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(5):370-8.
- Whitehead KJ, Smith CG, Delaney SA, et al. Dynamic regulation of spinal pro-inflammatory cytokine release in the rat in vivo following peripheral nerve injury. Brain, Behavior and Immunity. 2010;24(4):569-76.