



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2009년 8월  
박사학위논문

트레드밀 달리기가 당뇨병 쥐의  
복측 중뇌수도관주위 회색질과  
거대봉선핵의 c-Fos 발현에 미치는  
영향

조 선 대 학 교 대 학 원  
체 육 학 과  
전 용 욱

트레드밀 달리기가 당뇨병 쥐의  
복측 중뇌수도관주위 회색질과  
거대봉선핵의 c-Fos 발현에 미치는  
영향

The effects that treadmill running reaches c-Fos  
appearance in the ventrolateral periaqueductal gray vagina  
and in the huge raphe nucleus of diabetic rats

2009년 8월 25일

조선대학교 대학원

체육학과

전용욱

트레드밀 달리기가 당뇨병 쥐의  
복측 중뇌수도관주위 회색질과  
거대봉선핵의 c-Fos 발현에 미치는  
영향

The effects that treadmill running reaches c-Fos  
appearance in the ventrolateral periaqueductal gray vagina  
and in the huge raphe nucleus of diabetic rats

지도교수 : 서 영 환

이 논문은 이학박사학위 신청논문으로 제출함.

2009년 4월

조 선 대 학 교 대 학 원

체 육 학 과

전 용 육

## 전용욱의 박사 학위논문을 인준함

위원장	학교 교수	인
위원	학교 교수	인
위원	학교 교수	인
위원	학교 교수	인
위원	학교 교수	인

2009년 6월 일

조선대학교 대학원

## <목 차>

I. 서 론 .....	1
1. 연구의 필요성 .....	1
2. 연구의 목적 .....	3
3. 연구의 가설 .....	3
4. 연구의 제한점 .....	4
5. 용어의 정리 .....	5
II. 이론적 배경 .....	7
1. 내분비계와 운동 .....	7
1) 내분비계 개요 .....	7
2) 내분비계 조직 .....	8
2. 운동과 당뇨병 .....	11
3. 인슐린(Insulin) .....	11
4. 운동과 인슐린 .....	13
5. 운동과 인슐린 분비작용 .....	15
6. 포도당 - 인슐린 상호작용 .....	18
7. 운동과 체중 및 혈당 .....	19
8. 당뇨병성 신경병증과 c-Fos의 관계 .....	20
9. 통증 조절 기전 .....	21

<b>III. 연구방법</b> .....	<b>23</b>
1. 실험동물 .....	23
2. 실험 도구 및 시약 .....	23
3. 실험 방법 및 절차 .....	24
1) 실험동물 .....	24
2) 당뇨유도 방법 .....	24
3) 운동프로토콜 .....	25
4) 조직처리 .....	25
5) c-Fos 면역조직화학법 .....	26
4. 자료처리 .....	27
<b>IV. 연구결과</b> .....	<b>28</b>
1. 체중의 변화 .....	28
2. 혈당의 변화 .....	30
3. 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 발현 .....	32
4. 거대 봉선핵의 c-Fos 발현 .....	34
<b>V. 논의</b> .....	<b>36</b>
<b>VI. 결론</b> .....	<b>39</b>

## <List of Table>

<Table 1> Experiment equipments .....	23
<Table 2> Exercise protocol .....	25
<Table 3> Weight change in each group .....	28
<Table 4> Blood glucose level in each group .....	30
<Table 5> The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray ...	32
<Table 6> The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the nucleus raphe magnus .....	34



## <List of Figure>

<Fig 1> Pancreas and secreting fluid .....	12
<Fig 2> Main function of insulin .....	13
<Fig 3> Exercise and recovery plasma insulin level .....	15
<Fig 4> Weight change in each group .....	29
<Fig 5> Blood glucose level in each group .....	31
<Fig 6> The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray .....	33
<Fig 7> The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the nucleus raphe magnus .....	35

## ABSTRACT

The effects that treadmill running reaches c-Fos appearance in the ventrolateral periaqueductal gray vagina and in the huge raphe nucleus of diabetic rats

Jeon Yong-Ug

Advisor : Prof. Seo Young-Hwan, Ph.D

Department of Physical Education,

Graduate School of Chosun University

To analyze how treadmill running increases c-Fos appearance in the ventrolateral periaqueductal gray and the nucleus raphe magnus of streptozotocin-induced diabetic rats, we carried out an experiment by method of immunohistochemistry and the following results came out.

On the change of weight by treadmill running, There was a loss in weight at the numeral measure of  $p < .05$  in the group of rats which were diabetogenic(34.4g), and the rats which exercised after being diabetogenic(54.75g), and the rats which were insulinized after being diabetogenic in common statistically.

On the change of blood sugar by treadmill running, there was an increase of blood sugar at the numeral measure of  $p < .05$  in the

group of rats which were diabetogenic(82mg/dl), and the rats which exercised after being diabetogenic(85.5mg/dl) in common. For the group of rats which were insulinized after being diabetogenic(194.5mg/dl), there was a decrease of blood sugar at the numeral measure of  $p < .05$  statistically.

c-Fos appearance of the ventrolateral periaqueductal gray, by treadmill running, was suppressed in the group of diabetic rats which were induced by STZ. On the contrary, it was found that treadmill running and the injection of insulin accelerate c-Fos appearance.

c-Fos appearance of the nucleus raphe magnus by treadmill running was suppressed in the group of diabetic rats which were induced by STZ. On the contrary, treadmill running and the injection of insulin accelerated c-Fos appearance.

Through this research, we can see that there was the loss in weight in every group of white rats which were diabetogenic. For the change of blood sugar, there was an increase of blood sugar in the group of rats which were diabetogenic and the rats which exercised after being diabetogenic. On c-Fos appearance for the ventrolateral periaqueductal gray and the nucleus raphe magnus, the phenomenon was suppressed in the group of diabetic rats which were induced by STZ. On the contrary, it is clear that treadmill running and the injection of insulin accelerate c-Fos appearance.

## I. 서론

### 1. 연구의 필요성

당뇨병은 심각한 대사성 질환이며, 많은 기능적이고 구조적인 합병증과 관련된 질환이다(Gispén & Biessels 2000; McCall 1992). 또한 당뇨병은 신경전달물질, 전기생리학적 이상 및 구조적 변화를 초래한다(Mooradian 등, 1988; McCall, 1992; Biessels 등, 1994; Di Mario 등, 1995; Helkala 등, 1995). 인슐린 의존형 당뇨병은 다양한 합병증과 당뇨병성 통증 신경병증과 밀접한 관계가 있다. 당뇨병은 심각한 당뇨병을 유발하는데 신경병증 통증은 만성적인 당뇨병에 흔한 합병증이다. 신경병증성 통증은 통증치료가 어려운 것으로 알려져 있다.

신경병증은 당뇨병의 매우 흔한 합병증이지만 고�혈당이 어떻게 당뇨병성 신경병증을 유발하는지는 아직 명백하지 않다(Pirart, 1978; Dyck 등, 1987). 당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병 환자의 30% 이상에서 발생하며, 그 정도에 따라 사망률을 증가시키고(Dyck 등, 1987) 당뇨병성 궤양과 같은 합병증을 일으킨다(Boyko 등, 1996). 엄격한 혈당 조절이 당뇨병성 미세혈관 합병증의 위험성을 감소시킨다는 연구결과에 근거하여, 혈당조절이 당뇨병성 신경병증을 예방하는 1차적 치료로 생각되고 있다(UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). 그러나 장기간에 걸쳐 이상적인 혈당을 유지하는 것은 어려움이 많으며 합병증을 예방하기에 불충분한 경우가 많다. 또한 일단 증상을 동반한 말초신경병증의 경우에는 혈당 조절만으로 빠른 증상의 호전을 보이기 힘들기 때문에 약물치료가 필요하다. 임상증상을 동반한 말초신경병증의 경우에는 증상 완화를 위해 여러 가지 약제가 투여되어 왔지만 대부분 근원적인 치료보다는 대증적인 치료가 많았다. 그러나 근래에는 당뇨병성 신경병증의 발생기전에 근거하여, aldose reductase inhibitor, myo-inositol, protein kinase C inhibitor, 혈관 확장제, 항산화제 등의 약물들이 임상 연구 중에 있다. 말초신경병증 병인의 하나로써, 신경세포내 산화스트레스의 증가가 신경세포의 손상을 발생시킨다는 가설이 제시되었고(Henry

등, 1995; Faes 등, 1993; Boland 등, 1993), 따라서 항산화제가 당뇨병성 신경병증과 관련된 신경혈관계 이상의 예방에 효과적일 것으로 생각되었다.

포유동물의 신경계는 통증 전달을 조절하는 네트워크들을 포함한다. 이들 중에 하행성 통증 조절계는 중뇌의 중뇌수도관(periaqueductal gray, PAG), 거대봉선핵(nucleus raphe magnus, NRM)을 포함한 위복내측연수(rostral ventromedial medulla, RVM) 뇌의 3부위와 척수후각(spinal cord dorsal horn)으로 구성된다. PAG, NRM RVM은 척수각 까지 투사되는 뇌에서 척수까지 하행하는 통증조절 시스템인 원심성 채널로 구성된다. 하행성 투사를 통하여 척수후각에 신경의 흥분은 억제된다(Vanegas & Schaible, 2004).

당뇨병에 대한 운동요법은 유산소 운동이 대표적이며, 당뇨병과 심폐질환 및 비만증 치료방법으로 각광을 받아 왔다(Fox 등, 1999). 규칙적인 유산소 운동은 혈당저하 및 인슐린 민감성, 지질대사, 심폐기능, 면역기능향상을 가져온다(김종인 1995; 나정선, 1992; 안응남 & 안정현, 1998; Singh, 1992). 또한 운동은 신경가소성과 신경활성을 증가시키고 연접 리모델링을 시키는 다양한 유전자 발현에 관여하는 것으로 알려져 있다(Tong 등, 2001). 트레드밀 운동과 수영은 해마와 내측 편도체의 c-Fos 발현을 증가시킨다고 하였다(Dayas 등, 2001; Oladehin & Waters, 2001). 또한 척수 요수 7번과 흉수 1번의 배근 전기자극에 의해 유도된 정적근수축은 중뇌 수도관 부위의 c-Fos 발현을 증가시켰다고 보고하고 있다(Li & Mitchell, 2000).

c-Fos 단백질은 초기유전자로 전사인자와 신경활동의 지표로 알려져 있으며, 신경경로 과정에 대사 지표로 사용되어 왔다(Ceccatelli 등, 1989; Morgan & Curran, 1991). c-Fos는 면역기능 이상(Briski & Gillen, 2001), 소음(Shizuki 등, 2002), 출혈(Dayas 등, 2001), 면역계의 변화(Dayas 등, 2001)와 같은 다양한 스트레스 환경에서 발현이 증가된다. c-Fos 양성 반응을 보인 신경들의 증가는 신경세포의 변화에 관련이 있다고 판단할 수 있다. 초기발현유전자는 유전발현을 유도하고 조절하는 기능을 하고 세포내외의 다양한 신호에 초기에 반응하는 기능을 담당하기 때문에 초기 유전자라고 하는데 가장 많은 연구가 되어 있는 유전자는 Fos와 Jun 계열의 유전자이다. 다양한 자극은 c-Fos 유전자 전사를 매우 빠르고 신속하게 발현시키는 작용을 한다(Treisman, 1992; Piechaczyk & Blanchard, 1994).

스트렙토조토신(STZ)은 *Streptomyces acromogenes* 로부터 추출된 항생제이며, 당뇨병유발물질이며, 췌장의 베타세포에 선택적인 세포독성을 일으키는 물질이다(Fox 등, 1999). STZ에 의해 유도된 당뇨병 쥐는 당뇨병모델로 널리 사용되며, 이러한 동물모델은 통각과민(hyperalgesia)과 이질통(allodynia)을 일으킨다(Calcutt 등, 1996; Courteix 등, 1993).

따라서 본 연구는 트레드밀 달리기가 스트렙토조토신(streptozotocin)에 의해 유도된 당뇨병 모델 흰쥐를 대상으로 면역조직화학법을 이용하여 복측 중뇌수도관주위 회색질(ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)과 거대봉선핵(nucleus raphe magnus, NRM)의 c-Fos 발현에 어떤 영향을 미치는지를 규명하는데 연구의 필요성이 있다 하겠다.

## 2. 연구의 목적

본 연구는 9주령의 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley 계)를 3일간의 환경적응 기간을 거치게 한 후 당뇨유발군, 당뇨 유발 후 운동군, 당뇨 유발 후 인슐린 투여군으로 구분하여 비교분석하고, 트레드밀 달리기가 분비와 작용에 어떠한 영향을 미치는지 알아보는데 그 목적이 있다.

## 3. 연구의 가설

1. 트레드밀 달리기가 당뇨병 모델 흰쥐의 체중에 영향을 미칠 것이다.
2. 트레드밀 달리기가 당뇨병 모델 흰쥐의 혈당에 영향을 미칠 것이다.
3. 트레드밀 달리기가 당뇨병 모델 흰쥐의 복측 중뇌수도관주위 회색질 c-Fos 발현을 증가시킬 것이다.
4. 트레드밀 달리기가 당뇨병 모델 흰쥐의 거대봉선핵의 c-Fos 발현을 증가시킬 것이다.

#### 4. 연구의 제한점

본 연구의 연구대상, 측정도구, 표본 등에서 나타나는 문제로 다음과 같은 제한점을 두었다.

- 1) 실험대상은 9주령의 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley 계)만을 사용 하였다.
- 2) 훈련프로그램은 Bedford등(1979)의 방법을 사용 하였다.

## 5. 용어의 정의

### 1) 당뇨병

당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 등의 대사질환의 일종으로, 혈중 포도당의 농도가 높아지는 고혈당을 특징으로 하며, 고혈당으로 인하여 여러 증상 및 징후를 일으키고 소변에서 포도당을 배출하게 된다.

### 2) 인슐린(Insulin)

이자의 랑게르한스섬의  $\beta$ 세포에서 분비되는 호르몬으로 혈액 속의 포도당의 양을 일정하게 유지시킨다.

### 3) 인슐린 의존형 당뇨병(IDDM)

일명 제1형 당뇨병이라고도 하며, 췌장내 베타세포의 자가면역성 파괴로 인하여 인슐린이 분비되지 않아 발생하며 인슐린을 인위적으로 공급해주어야 한다. 주로 15세 미만 연령에서 자주 발생하여 소아당뇨병으로 불리기도 한다.

### 4) 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)

일명 제2당뇨병이라고 하며 췌장내 베타세포의 기능이 저하되거나 말초조직의 인슐린 저항성에 의해 발병 한다.



## 5) 스트렙토조토신(STZ:streptozotocin)

Streptomyces acromogenes로부터 추출된 항생제로 포유동물의 췌장에서 세포 내 DNA의 알칼리화를 통해 인슐린을 분비하는  $\beta$ -세포를 선택적으로 파괴함으로써 type-I 인슐린 의존성 당뇨병을 유발시키는 약물.

## 6) c-Fos

c-Fos는 다양한 세포 외부의 자극에 대하여 핵 내의 Fos 단백질 유도와 다른 전사조절 단백질의 발현을 통해 세포가 자극에 신속히 반응할 수 있도록 하는 초기발현유전자 (immediately early gene : IEG)이며, 동물실험에서 통증을 측정하는 방법으로 c-Fos 발현을 측정하는 방법이 많이 사용된다.

## II. 이론적 배경

### 1. 내분비계와 운동

내분비계는 신체기능을 조절하고 완성시키도록 도와주므로 신체내부 환경의 안전성 또는 항상성에 기여한다. 호르몬은 거의 모든 인간의 기능면에 영향을 미친다. 호르몬은 신체적, 심리적 스트레스 모두를 다루는 신체능력의 성장, 발달, 재생산, 증대를 조절한다. 호르몬은 모든 생물학적 활동에 에너지로 사용되는 물질대사 혼합물의 영향과 산-염기 평형 그리고 전해질을 조절함으로써 내부 평형을 유지시킨다. 이 장에서는 에너지 대사 조절에 대한 호르몬의 역할, 휴식 시 호르몬의 기능 등 내분비계의 여러 가지 측면을 일반적인 견해에 대해 이야기한다(Becker, 1985).

#### 1) 내분비계 개요

내분비 기관은 신체의 다른 기관에 비해서 아주 작는데 무게가 약 0.5kg 정도 밖에 되지 않는다. 중요 내분비기관은 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 부신, 송과선, 흉선이 있다. 여러 다른 신체기관은 호르몬을 분비하는 내분비 조직의 분리된 영역을 포함된다. 이들은 췌장, 생식선(정소와 난소)과 시상하부(또한 신경계의 중요한 기관)를 포함한다. 따라서 시상하부는 신경내분비 기관으로 생각된다. 다른 기관과 조직 또한 호르몬을 분비한다. 호르몬을 생산하는 세포낭은 비록 이들 기관이 호르몬을 본질적으로는 스스로 거의 생산해 내지 못하더라도 소장벽, 위벽, 신장과 심장의 벽에서 발견된다.

## 2) 내분비계 조직

### (1) 속주기관

내분비계는 속주기관(분비선), 미세한 양의 화학적 전달자(호르몬)와 표적기관 혹은 수용기관을 포함한다. 분비선은 내분비선과 외분비선으로 분류될 수 있다. 어떤 분비선은 두 가지 다 기능을 다할 수 있다(고영완, 2009).

내분비선은 관이 없어서 종종 관이 없는 분비선으로 부른다. 이들은 그들 분비선을 둘러싼 세포외 영역으로 직접 분비한다. 이 호르몬은 즉시 체내 전달에 의해 혈액으로 확산된다. 습관적으로 ‘호르몬 분비’와 같은 뜻으로 내분비선을 사용한다. 외분비선은 반대로 분비관이 있어서 분비물질이 필요 되는 표면이나 특별한 부분에 직접 분비한다. 거의 모든 외분비선은 신경계 조절 하에 있다. 외분비선의 예로는 땀샘과 상부 소화기관 샘이 있다.

### (2) 호르몬의 성질

호르몬은 특정 주요 샘(분비선)에 의해 합성된 화학적 물질로서 혈액 속으로 분비되어 체내로 이동된다. 호르몬은 일반적으로 2개의 다른 화학적 종류로 나누어진다. (1) 스테로이드 화합물로부터 유도된 호르몬, (2) 아미노산 혹은 폴리펩티드 유도체인 호르몬, 스테로이드 호르몬은 부신피질과 생식선에 의해 순환하는 콜레스테롤로부터 합성된다. 반면에 다른 분비선에서는 작은 것에서부터 아주 큰 단백질로 구성된 폴리펩티드 호르몬이 생성된다(Becker, 1985).

프로스터그랜딘은 호르몬의 세 번째 화학적 부류로 구성되어 있다. 그들은 생물학적으로 활동하는 지질로서 거의 모든 세포막에서 발견된다. 또 다른 보기로 에리트로포이에틴이 있는데 이는 당지질로 골수에서 적혈구를 생성하는 것을 자극한다. 대부분의 호르몬은 특정 분비선에서 떨어져 있는 다른 기관에 영향을 미칠 수 있는 전달자로서 혈액 속을 순환하지만 프로스터그랜딘과 위장 호르몬인 가스트린(gastrin)과 같은 호르몬은 지협적인 영향만을 끼치며 제한된 해부조직상의 지역 내에서만 대사작용을 한다.

### (3) 호르몬 표적세포 특성

호르몬의 중요한 기능은 특정 ‘표적세포’의 반응 속도를 변경하는 것이다. 이것은 세포내 단백질 합성 속도를 변경하는 것에 의해, 효소작용 속도를 변하게 하는 것에 의해서, 세포막 이동을 변경하는 것에 의해, 혹은 분비 작용의 유도에 의해 성취된다.

호르몬에 반응하는 표적세포의 능력은 세포막에 있는 특별한 단백질 수용기에 의해 크게 의존한다. 예를 들어, 부신피질 자극호르몬의 수용기는 보통 부신피질의 어떤 세포에서만 발견된다. 반대로, 티록신 수용기는 세포내 물질대사를 자극하는 주요 호르몬으로 신체의 모든 세포에서 발견된다(고영완, 2009).

호르몬-수용기를 결합시키는 것은 호르몬작용을 결정하는 첫 번째 단계이다. 호르몬-수용기 상호작용에 의한 표적세포의 활동영역은 3개의 부가적 요인에 의해 의존한다(혈중 호르몬 수준, 호르몬에 대한 표적세포 수용기의 상대적 수, 호르몬과 수용기 사이의 결합강도와 친화력). 수용기는 활동적인 구조이다(유동적). 상향조절은 호르몬 양이 증가함에 따라 표적세포가 더 많은 수용기를 만들어 내는 유동적인 상태이다. 반대로, 호르몬 농도가 높은 상태로 계속 유지되면 표적세포 감도를 줄이게 되어 호르몬의 자극에 응답하는 수용기의 능력이 줄어들게 한다. 즉, 하향조절은 지속적으로 높은 호르몬 수준으로 표적세포가 과도하게 반응하는 것을 막는 수용기 수의 감소를 말한다.

### (4) 호르몬 양을 결정하는 요인

호르몬 분비가 일정한 속도로 일어나기는 드물다. 신경계의 작용과 같이 호르몬 분비는 신체적 기능변화의 즉각적인 요구에 맞춰 빠르게 조절된 것임에 틀림없다. 이러한 이유로 모든 단백질 호르몬 분비는 계속해서 맥박치고 있다. 혈액내 특정호르몬의 농도는 분비선에서 활성화된 호르몬양의 기능이고 혈액 속으로 방출된 양이다. 장기간 동안 호르몬 합성은 호르몬 방출과 동일한 경향이 있다. 그러나 단기간 동안 호르몬 방출이 호르몬 합성을 초과할 수도 있다. 호르몬의

혈장 농도는 분비된 양으로 언급된다. 사실상 이것은 수용조직에 섭취하는 속도와 간과 신장에 의해 혈액에서 제거되는 속도뿐 아니라 실제로 주요 분비선에 의한 방출과 합성의 합계를 말한다. 이 과정이 사실이 아니더라도 대부분의 경우 대개 오줌에서 측정된 제거 속도는 방출되는 속도와 같다. 내분비선은 세 가지 방법에 의해 자극된다. 호르몬 자극, 체액 자극, 신경자극(Becker, 1985).

#### 가) 호르몬 자극

여러 가지 호르몬은 다른 호르몬 분비에 영향을 미친다. 예를 들면, 시상하부에서 생성되는 방출-억제 호르몬에 의해 대부분 뇌하수체 전엽호르몬의 방출이 조절된다. 많은 양의 뇌하수체 전엽호르몬은 차례로 다른 내분비선을 자극하여 그들의 호르몬을 혈액 속으로 방출하게 된다. 마지막 표적 분비선에 의해 생성된 호르몬 수준이 혈액이 증가할 때 뇌하수체 전엽호르몬의 방출을 억제하기 위해 피드백을 제공한다(고영완, 2009).

#### 나) 체액자극

혈액, 담즙, 또는 다른 체액 속의 어떤 이온과 영양물의 변화는 또한 호르몬 방출을 자극한다. 이러한 자극은 체액이 화합물을 운반하는 것으로 호르몬 자극과 구별하여 체액 자극으로 언급된다. 예를 들면, 췌장 세포에서의 인슐린 방출은 혈당량의 증가에 의해 촉진된다. 인슐린은 조직세포 속으로 포도당이 들어가기 도록 하기 때문에 혈당량은 곧 줄어들어 인슐린 방출을 위한 개시는 끝이 난다.

#### 다) 신경자극

어떤 경우에 신경섬유는 호르몬 방출을 자극한다. 신경자극의 예는 부신수질의 교감신경 작용으로 카테콜라민, 즉 에피네프린과 노에피네프린이 방출되는 것이다. 어떤 경우 신경계는 항상성을 유지하는 정상적인 내분비 제어 능력을 증가한다. 예를 들며, 혈당량은 혈액 100ml당 80~120mg 범위 내에서 인슐린과 다른 호르몬의 작용에 의해 정상적으로 유지된다. 그러나 운동을 하는 동안 시상하부와 교감신경계는 인슐린 방출을 무디게 하는 작용을 하여 혈당량이 높아져서 운동을 할 때 근육고가 신경조직은 탄수화물이 충분할 것이다.

## 2. 운동과 당뇨병

당뇨병은 체내의 대사 장애를 초래하여 나타나는 만성질환으로서 그 발생기전에 따라 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형으로 나누어진다. 당뇨병은 탄수화물, 단백질, 지방 대사의 장애로 장기간에 걸쳐 신체 구조적, 기능적 변화를 일으키며, 당뇨병 합병증을 일으키게 된다. 대표적인 합병증으로 관상동맥질환, 뇌졸중, 신증, 망막증, 당뇨병성 신경병증이 있다. 당뇨병에 대한 운동요법은 유산소 운동이 대표적이며, 당뇨병과 심폐질환 및 비만증 치료방법으로 각광을 받아 왔다. 규칙적인 유산소 운동은 혈당저하 및 인슐린 민감성, 지질대사, 심폐기능, 면역기능향상을 가져온다(김종인, 1995; 나정선, 1992; 안응남 & 안정현, 1998; Singh, 1992). 당뇨병에 유익한 운동인 유산소성 운동을 통하여 심폐지구력이 발달되어 있는 개인은 일상생활을 영위하는데 있어 효율성이 증가하고 운동 및 활동에 의한 피로감이 지연되어 보다 능률적인 작업을 수행할 수 있다. 그러나 당뇨병 환자의 운동에 대한 관심에 비하여 실제로 운동을 수행하고 있는 비율은 19.2-34%로 보고 되고 있다(Kravitz 등, 1993). 당뇨병을 치료하기 위하여 선택하는 요법 중에서 운동을 통하여 적절하게 칼로리를 소비하게 되면 인슐린 감수성을 증가시켜 혈당조절에 도움을 주고, 총콜레스테롤과 중성지방을 감소시키고 고밀도지단백콜레스테롤을 증가시켜 동맥경화와 고혈압을 예방하는 역할을 한다고 알려져 있다(Kostka 등, 1999).

## 3. 인슐린(Insulin)

인슐린은 1921년 처음으로 발견되었는데 여러 가지 다른 신체적 기능을 하며 기능의 대부분은 세포의 물질과 직접 관련되어 있다. 인슐린의 중요한 기능은 뇌를 제외한 모든 조직에서 포도당 물질대사를 조절하는 것이다. 이것은 근육의 막을 통한 포도당 이동속도를 증가시킴으로써 이루어진다. 전체적으로 인슐린이 결핍되면 아주 적은 포도당만이 세포 속으로 이동할 수 있다. 본질적으로 인슐린은 확산촉진의 중간자이므로 포도당을 합성시켜 세포로 이동시킨다. 이 방법으로 인

슐린은 실제로 세포의 물질대사 속도를 조절 한다. 포도당과 지방산화는 세포의 포도당 섭취가 증가됨으로써 계속 유지 된다. 어떤 포도당은 즉시 에너지로 대사 되지 않고 글리코겐으로 저장된다. 인슐린이 중재한 포도당 섭취의 증가는 혈당량을 감소시켜 글리코겐 합성을 초래 한다. 반대로 인슐린 분비가 감소되면 혈당량은 증가되어 가끔 정상수준에서 혈액 100ml당 80-95mg으로부터 혈액 100ml당 350mg까지 증가된다. 만약 혈당량이 낮아지지 않으면 포도당은 결국 오줌으로 나올 것이다(고영완, 2009).

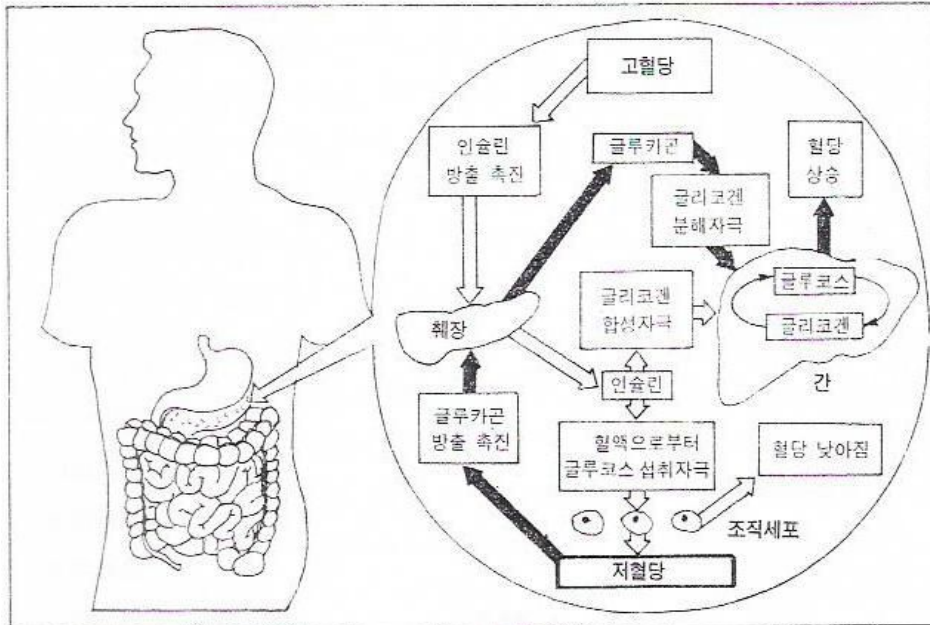


Fig. 1. Pancreas and secreting fluid

인슐린은 또한 지방대사에 명백한 효과가 있다. 식사 후 정상적으로 일어나는 것처럼 혈당량이 높아짐에 따라 인슐린이 분비되어 지방세포 속으로 포도당이 이동하게 된다. 이 포도당이 대부분 지방으로 합성된다. 따라서, 잘 조절된 인슐린에 의해 탄수화물은 우선 에너지에 이용되고 잉여의 탄수화물은 지방으로 저장된다. 인슐린이 없으면 지방산은 현저하게 집결되어 당 대신에 이용된다. 인슐린은 또한 세포에 단백질 축적을 야기할 것이다. 이것은 다음의 모든 것에 의해 혹은 한가지에 의해서도 이루어진다. (1) 세포내 RNA량 증가, (2) 세포막을 통해 이동하는 아미노산 속도 증가, (3) 리보솜에 의한 단백질 형성증가.

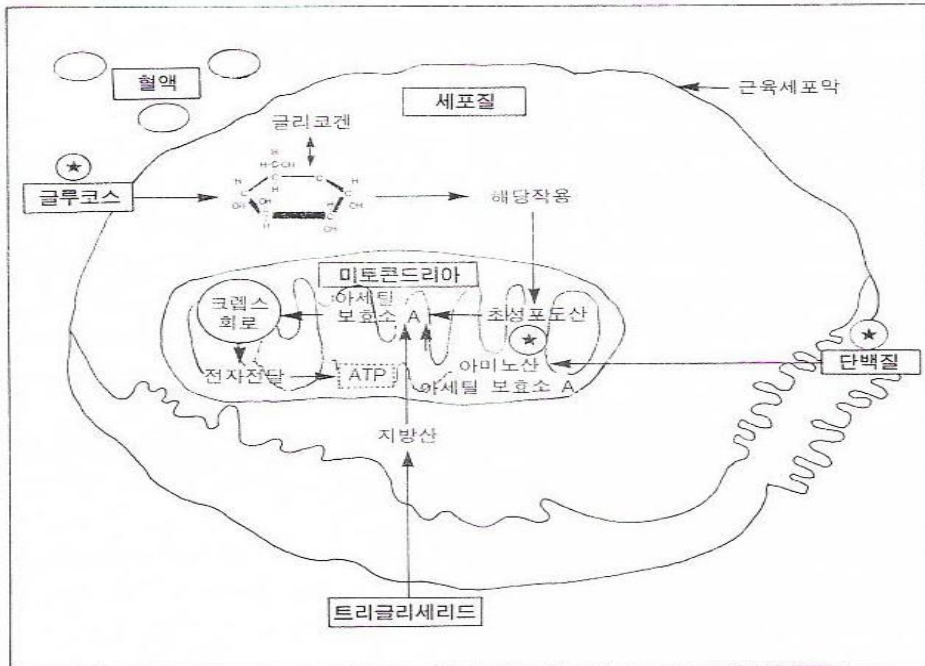


Fig. 2. Main function of insulin

#### 4. 운동과 인슐린

운동 중 인슐린 농도는 운동강도와 직접적으로 관련된다. 운동 후 혈중 인슐린 농도는 안정 시 수준의 50% 이하로 감소되는데, 그것은 교감 신경계의 흥분도가 증가되어 인슐린 분비를 억제하기 때문이다. 장기간의 훈련된 사람은 동일한 절대 운동강도에서 인슐린 분비를 억제할 수 있기 때문에 운동 중 인슐린 농도가 감소하더라도 운동근으로의 글루코스 유입이 감소하지 않는데 이는 운동 중 활동근으로 보다 많은 혈액이 공급되기 때문이다(이용화, 1999).

따라서, 규칙적인 운동은 인슐린에 대한 말초 조직 내 세포의 민감도를 더욱 증가시킨다. 이는 규칙적인 운동이 혈당 수준을 조절하는 데 필요한 인슐린의 수요량이 감소함을 의미하는 것으로, 규칙적이고 적절한 운동이 당뇨 환자의 좋은 치료 방안이 될 수 있음을 뒷받침해 주는 것이다(김영수, 1999).



인슐린 의존형 당뇨병 환자의 경우 운동에 대한 대사성 반응은 외인성 인슐린에 의한 당뇨병 조절로 대부분 결정된다. 당뇨병 조절이 적절하거나 또는 케토시스(ketosis)가 없는 고혈당의 경우에 운동은 혈당치와 인슐린 수요를 저하시키므로 적당한 인슐린이 보충되는 임상의 장에서의 운동은 고혈당을 억제하여 당뇨병 조절에 유익한 효과를 발휘할 수 있다(Vranic 등, 1990).

당뇨병 환자에게 운동은 발의 궤양 발생, 심근경색, 망막증과 같은 잠재 위험이 있지만 골격근에서 당의 이용을 증가시키고 인슐린 감수성을 향상시키며 대사 장애를 개선시키고 당화 혈색소 농도를 저하시켜 인슐린 필요량을 감소시키는 데 효과적이라고 하였다(손인자, 1996).

Sato 등(1993)은 인슐린 비의존형 환자를 대상으로 하루에 만보걷기 운동을 12개월 동안 실시하여 인슐린 감수성을 개선시켰다고 하였다.

혈청지질 성분은 간장에서 만들어져 세포의 작용을 유지하거나 성호르몬, 부신피질 호르몬의 재료가 되는 역할 뿐만 아니라 동맥경화와 심장 질환의 원인이 되기도 한다. 인체의 총 콜레스테롤은 약 100mg/dl 정도이며 신체의 여러 부분과 간장, 혈액 그리고 뇌에도 함유되어 있다. 콜레스테롤은 물에 잘 녹지 않으며 동맥혈관 내부에 콜레스테롤 에스테르와 같은 침전물이 달라붙어 죽상을 형성하여 혈액의 흐름을 막게 되는데 이것을 죽상경화라 한다(이은옥, 1999).

규칙적인 유산소성 운동은 혈청지질의 변화를 일으키는데 T-C, TG, LDL-C는 운동으로 감소하고 HDL-C는 운동에 의해 일관성 있게 증가한다. 한성섭(1999)은 흰쥐의 트레드밀 운동이 T-C, TG, LDL-C, PL 수준을 감소시키고 HDL-C수준을 증가시킨다고 하였다.

Herbert 등(1984)은 운동 후 HDL-C의 분해 속도가 감소된다는 보고를 하면서 운동 후 HDL-C의 상승은 생산 증가라기보다는 분해 감소가 원인일 것으로 추정하였다. Caesser 등(1984), Coste 등(1978)은 비운동선수의 규칙적인 유산소성 운동이 TG를 낮춘다고 하였으며, Haskel(1984)은 운동이 HDL-C의 증가에 기인한다고 하였다. Wallenbergh 등(1981)은 육체적인 운동이 T-C, TG를 감소시키고 HDL-C를 증가시키는 등 지질대사 장애를 막고 혈청 인슐린 농도를 감소시키며, 고혈압을 완화하여 당뇨병 환자의 주된 사망원인인 조기 동맥경화증 예방에 도움이 된다고 하였다.

이와 같이 당뇨에 식이요법과 함께 지속적인 운동을 실시하면 인슐린 감수성을 증가시키며 지질대사에도 영향을 미친다(박용수 등, 1996; 홍영선 등, 1997; Clark 등, 1997; Ivy 등, 1997).

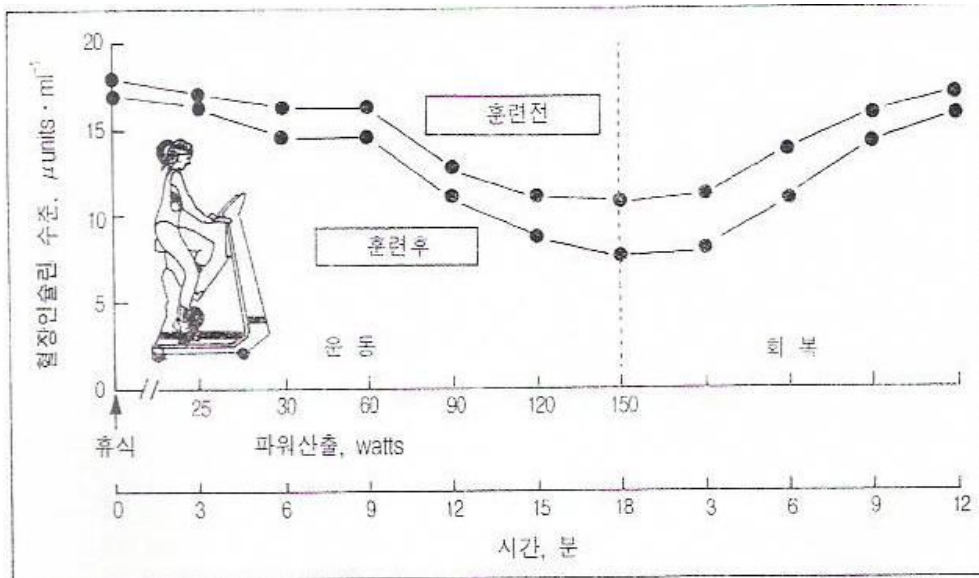


Fig. 3. Exercise and recovery plasma insulin level

## 5. 운동과 인슐린 분비 작용

운동 수행시 사용되는 에너지는 주로 당질과 지방이 담당하며, 에너지 이용비율은 운동의 강도, 운동의 종류, 시간 및 수행자의 영양 상태와 운동에 대한 적응 정도에 따라 다르다. 이러한 에너지원의 이용양상에 변화를 주는 중요한 호르몬으로 인슐린이 있다. 인슐린은 췌장소도의 β세포에서 분비되어 골격근과 같은 말초 조직의 인슐린 수용체와 결합하여 여러 가지 작용을 나타내는데, 그 중 당질 및 지질 대사에 가장 큰 영향을 끼친다고 한다. 인슐린은 당수송체를 활성화시켜 골격근, 지방 조직 및 간장에서 당섭취와 글리코겐 합성을 촉진시키며 지방

의 합성은 돕지만 분해는 억제시키는 효과가 있다.

운동은 말초 조직의 인슐린 작용에 영향을 주어 내당능을 증가시키고, 말초 조직의 인슐린 감수성을 향상 시키며, 문맥과 모세혈관의 인슐린 농도의 감소 및 지방 세포 크기의 감소를 가져오는 것으로 알려져 왔다. 또한 운동은 비만 쥐에서 인슐린의 작용을 증가시키며, 인슐린 반응도(insulin responsiveness)의 향상으로 인한 지방세포의 당수송체의 기능을 증가시킨다는 보고가 있다. 지속적인 운동은 인슐린에 대한 말초 조직 감수성을 증가시켜 혈당을 낮출 수 있으며, 골격근과 지방조직에서는 lipoprotein lipase(LPL)를 활성화시켜 상대적으로 더 많은 양의 지방을 에너지로 사용하게 하여 체중조절과 혈당조절의 효과를 획득 할 수 있어 당뇨병 치료에 많이 적용되고 있다.

운동은 인슐린 의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)에서 고혈압 등을 낮추는데 효과적이며, 운동으로 인한 혈당강하는 인슐린 감수성의 증가 및 포도당 이용에 상응하는 간의 포도당 생산 억제 등의 효과를 나타내며, 인슐린 비의존성 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)에서는 운동이 인슐린 저항성을 개선하고 내당능을 증가시켜 혈당 강하의 효과를 거둘 수 있다고 한다. 또한 운동 수행 시 혈당의 이용이 증가되어 인슐린 요구량이 감소하고, 대사조절기능의 향상으로 혈장 지단백의 감소와 high-densitylipoprotein(HDL)콜레스테롤이 증가하는 것으로 알려져 왔다.

운동은 다양한 경로로  $\beta$ 세포를 자극하여 안정시의 혈장 인슐린 농도를 낮추며 당 부하검사에서도 인슐린 분비를 저하시키는 것으로 알려져 있다. 또한 규칙적인 운동은 낮은 인슐린 분비에도 불구하고 내당능을 증가시키며, 운동 후 낮은 인슐린 농도를 장기간 유지하게 한다. 운동은 포도당뿐만 아니라 아미노산 자극에 의한 인슐린 분비에도 관여하는데, 고혈당을 유지한 후 arginine을 투여하였을 시 트레이닝이 된 사람은 그렇지 않은 자에 비해 낮은 인슐린 분비 반응을 나타내고, 채장 관류실험을 통한 arginine 자극시 트레이닝 쥐의 인슐린 분비 반응이 안정 쥐에 비하여 낮게 나타났다. 이러한 결과는 규칙적인 트레이닝은  $\beta$ 세포의 적응을 가져올 뿐만 아니라 포도당, arginine 등의 자극에 의해 유발되는  $\beta$ 세포의 분비반응에 변화를 일으킬 수 있다는 것을 시사하고 있다. 또한 운동은 인슐린 감수성을 개선하여 인슐린 작용을 증가시키는데 포도당 투여시 트레이닝

군이 안정군에 비하여 인슐린 농도가 낮은데도 불구하고 포도당 농도가 더 빠르게 감소되어 트레이닝에 의해 포도당 흡수력이 뚜렷이 증대되며, 트레이닝은 근육과 간의 생화학적 적응을 일으키는 것으로 알려져 있다.

이처럼 당대사 및 인슐린 분비 반응에 트레이닝이 많은 영향을 미치는 것은 전술한 여러 연구로 볼 때 분명한 것으로 사료되나 일회성 운동은 포도당 자극에 대한  $\beta$ 세포의 적응력을 향상시키지 않는다는 연구와 규칙적이고 반복적인 트레이닝은 포도당에 대한  $\beta$ 세포의 감수성을 감소시킨다는 상반된 보고가 있으며, 인슐린 분비 반응에 대한 운동의 효과도 24시간 내에 사라진다는 결과와 48시간까지 조직 당섭취력을 증가시킨다는 연구 등 운동이 인슐린 분비에 영향을 미치지, 미친다면 그 수준은 어느 정도인지에 대한 의문과 운동의 강도, 지속시간 및 훈련기간에 따라 어떤 효과를 미치는 지에 대해서는 지금까지도 논란이 되고 있다.

운동 수행 후 또는 장기간의 운동의 효과에 의하여 인슐린 작용은 향상되거나 인슐린 분비가 감소하는 것은 인체 항상성의 측면에서 볼 때 말초 조직에서의 인슐린 작용의 증가로 혈당이 감소하여 인슐린 분비가 감소하는 것으로 생각되지만 그 조절 과정에 대해서는 아직 충분히 규명되지 않은 실정이다. 운동에 의하여 인슐린 분비가 감소되는 가능한 기전으로 첫째, 운동에 의한 혈당감소가 인슐린 분비 자극을 감소시키는 것이고, 둘째, 운동이 간접적으로 췌장에 작용하여 췌장의 인슐린 분비과정을 억제하는 기전을 생각할 수 있는데, 후자의 기전으로, 운동시에 발생하는 체액성 요소(humoral factor)에 의하거나 대사 과정에서의 변화로 인해 인슐린 분비가 감소하거나, 자율 신경계를 통한 중추성 조절과 인슐린 작용으로 인한 말초성 조절에 의해서 분비가 감소할 수 있다.

이와 같은 이유로, 본 연구에서는 트레이닝에 의해 나타나는 인슐린 분비의 정도를 알기 위해 hyperglycemic clamp 기법을 사용하여 트레이닝군 및 안정군 흰쥐를 대상으로 일정한 수준의 고혈당을 유지했을 때의 인슐린 농도를 측정하여 당에 대한 인슐린 분비를 평가하고, 포도당에 의존적이지만 포도당과는 다른 기전으로 인슐린 분비를 크게 자극하는 arginine을 투여하여 arginine 자극에 의한 인슐린 분비 반응(arginine stimulated-insulin secretion)과 고혈당 상태에서 arginine을 추가적으로 주입한 인슐린 분비반응(glucose and arginine stimulated

-insulin secretion)을 측정하여 인슐린 분비능력을 평가하였다. 또한 hyperglycemic clamp 동안에 방사능 동위원소가 결합된 포도당을 주입하여 생체 내 포도당 감소율(decrement of C-glucose)과 각 말초 조직에서의 포도당 섭취를 측정하여 인슐린의 작용을 평가하였다.

## 6. 포도당 - 인슐린 상호작용

인슐린의 분비는 췌장을 통과하는 혈당량에 의해 직접 조절된다. 혈당 감소는 인슐린 반응의 감소를 일으키는 반면, 혈당량의 증가는 인슐린 분비를 자극한다. 인슐린 분비는 또한 혈장 아미노산량에 민감하다. 아미노산의 증가는 인슐린 분비를 증가시킨다. 인슐린-포도당 기전은 체내의 인슐린량과 혈당량을 조절하는 피드백을 제공한다. 혈당량 증가는 인슐린 분비를 자극하므로 혈당을 낮추고 인슐린 분비를 위해 췌장을 자극하여 물질을 감소시켜 세포 속으로 포도당 유입을 야기한다(고영완, 2009).

운동의 강도와 지속시간이 증가되는 동안 혈액을 순환하는 혈당과 인슐린은 베타세포로의 알파-아드레날린 유입이 증가되는 이러한 저해요인에 의해 점진적으로 감소함을 보인다. 이것은 직접적으로 간의 포도당 생성을 증가시켜 간으로 하여금 글루카곤과 에피네프린에 민감하게 한다. 이러한 작용은 혈당량을 유지하는데 도움이 된다. 운동강도에 비례하여 증가하는 카테콜라민의 인슐린 억제는 운동 전 포도당 섭취로 인한 저혈당증(hypoglycemia)이 운동시 포도당이 소모될 때 관찰되지 않는가를 설명해 준다. 인슐린 생성이 장시간의 운동으로 감소되었을 때 점차적으로 더 많은 에너지가 자유지방산의 동원과 물질대사로부터 유래된다.

## 7. 운동과 체중 및 혈당

당뇨병은 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형으로 구분되며, 인슐린 의존형 당뇨병의 경우 고혈당 증상과 함께 급격한 체중감소가 특징으로 나타난다. 이러한 현상은 인슐린 부족으로 포도당이 체내에서 이용되지 못하여 체내에 에너지를 공급하기 위해 몸에 저장된 글리코겐, 지방, 단백질 등이 이용되기 때문에 나타난다. 심한 고혈당 상황에서는 하루에 50g이 넘는 많은 양의 포도당이 소변으로 나와 탈수 현상을 일으켜 체중이 점점 줄어들기도 한다(허갑범, 2002).

### 1) 인슐린 의존형 당뇨병(IDDM)

IDDM(insulin-dependent diabetes mellitus)의 혈당조절에 대한 운동요법의 유용성은 정확히 확립되어 있지 않지만, 체력의 유지, 증진, 스트레스해소 등 환자의 삶의 질 개선에는 효과가 있는 것으로 나타났다. IDDM은 혈당자가 측정을 실시하여 인슐린량을 조절하고 식사요법을 실시한다면, 어떤 스포츠경기라도 참가할 수 있다(허갑범, 2002).

인슐린 주사 부위는 원칙적으로 복벽(배꼽아래)으로 한다. 저혈당방지를 위해 운동은 식후 1-3시간 지난 다음 실시한다. 운동량이 많은 경우에는 운동전에 인슐린을 감량하고 운동전, 후에 적당한 보조식을 섭취한다. 보조식은 탄수화물을 주로 하고 운동 중에 저혈당이 일어난 경우에는 바로 설탕물이나 주스를 마시게 한다. 운동 전에 저혈당을 예방하거나 운동 후에 저혈당을 방지하려면 우유, 치즈 등 효과가 지속되는 식품의 섭취가 좋다.

### 2) 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)

식사제한과 운동요법을 실시하여 NIDDM(non-insulin-dependent diabetes mellitus)으로 저하된 개체의 인슐린감수성 개선을 도모하는 것은 병인론적으로도 사리에 맞는 치료, 예방수단이다.

운동은 원칙적으로 식사 후에 실시하도록 하는데, 운동을 할 때에 경구혈당강

화약 또는 인슐린치료를 받고 있는 환자이외에는 저혈당의 위험성이 없으므로 식전에 실시해도 된다. 인슐린 치료를 받고 있을 때에는 운동전에 인슐린을 2/3에서 3/4까지 감량 한다. 운동요법은 연령증가와 더불어 발생하는 인슐린 작용저하, 내당능 장애를 개선시킴으로서 고령자 NIDDM의 발병예방에 유용하고, 고령자 NIDDM의 병상태 개선에도 효과적이다(Dela등, 1996).

## 8. 당뇨병성 신경병증과 c-Fos의 관계

통증은 내부나 외부의 위협으로부터 생명을 보호하는 중요한 역할을 하는 감각이다. 통증이 비정상적으로 심해지면 자살을 생각할 정도로 삶의 질을 감소시킨다. 말초신경손상에 의해 유발되는 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 아무런 자극 없이 생기는 자발통과 자극에 의해 유발되는 유발통으로 구분된다(Bonica, 1990). 그 중에 당뇨병성 신경병증은 여러 증후군으로 나눌 수 있는데 증상이 있는 경우와 증상이 없는 상태를 포함한다. 당뇨병에서 나타나는 신경학적 이상소견은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 1) 무증상 신경병증으로 정량적 감각기능 검사나 전기생리학적 검사상 이상소견이 나타나지만 증상이 없는 경우이고, 2) 증상이 동반된 다발성 말초신경병증과 자율신경병증, 3) 국소성 신경병증 등이다. 당뇨병성 신경병증의 발생은 매우 다양한 기전이 관여한다. 다양한 병인적인 요소가 상호 작용하고, 연관된 효과로 당뇨병성 신경병증의 발생과 진행에 관여하고 있다(Feldman 등, 1997; Stevens 등, 1995).

c-Fos는 초기발현 유전자(immediately early gene : IEG)로 단백질합성 억제물질의 존재 하에 급속히 유도되는 유전자이다. 초기발현 유전자의 단백질 산물들은 단백질 DNA 상호작용을 시작하게 되며, 이는 유전자 전사를 조절하고 결과적으로 세포의 상태나 초기자극의 종류에 따라 특정 생물학적 반응이 일어나게 된다. 이들 초기 발현 전사요소에는 Fos, Jun, 초기 성장반응단백질-1(early growth response protein: EGR-1), 스테로이드 호르몬 수용체군의 유전자들이 있다(Ziff, 1990).

c-Fos 전사변인은 초기 발현유전자 c-Fos에 의해 저장(encoding)되는데(Hiroi

등, 1997), c-Fos 발현은 자극에 의해 유도되는 신경의 대사 활성지표로 이용되며, 다양한 상태에서 중추신경계에서 유도된다(Hoffmann 등, 1993; Kovács, 1998). 신경 c-Fos의 발현증가는 신경활성도의 향상을 의미한다(Bellchambers 등, 1998; Lee 등, 2003).

최근의 동물실험에서 통증을 측정하는 방법은 c-Fos 발현을 측정하는 방법이 많이 쓰이고 있으며, 성장인자나 신경전달물질 등에 의해 수분 내에 다양한 형태의 세포에서 활성화 되는 c-Fos 발현 정도를 평가하여 통증을 결정하는 방식으로 사용된다(Traub 등, 1996; Laudanna 등, 1998; Greenberg 등, 1985).

## 9. 통증 조절 기전

1960년대에 이르러 중추신경계의 전도로인 뇌를 자극하여 통증을 억제시키는 자극유발 진통작용이 밝혀지고 자극유발 진통작용을 일으키는 뇌의 국소부위와 내재성 아편물질의 작용부위가 겹치고 있으며, 아편제 길항제인 날록손(naloxone)에 의해 진통작용이 반감됨으로써 자극유발 진통작용은 세로토닌, 엔돌핀 등 내재성 아편물질이 관여하는 것으로 알려져 오늘날 내재성 통증조절기전은 엔돌핀 진통계(endorphin-mediated analgesia system, EMAS)가 제시되고 있다(El-Sobky 등 1976; Grevert & Goldstein 1978).

유해자극이 있을 때, 대뇌피질과 시상하부로부터 구심성 흥분을 받은 중뇌의 수도관(peraqueductal gray, PAG)은 이를 위복내측연수(rostral ventromedial medulla, RVM)에 투사한다. 연수수준에서는 대봉선핵(nucleus raphe magnus, NRM)과 그 주위의 거대소뇌망상핵(nucleus reticularis magnocellularis, RMC)이 뇌수도관으로부터 온 흥분을 받아 배외측속(dorsolateral funiculus, DLF)을 통해 원심성 흥분을 척수후각으로 보낸다. 이때 부가적으로 연수척수경로(bulbosplinal pathways)를 통해 거대세포성핵(nucleus paragigantocellularis, PGI)과 바아드레날린 동작세포(nonadrenergic medullary cell group)들도 원심성 흥분을 통해 척수후각으로 보낸다. 배외측속을 통해서 척수후각에 전달된 원심성 흥분은 Aδ 및 C섬유를 통해서 들어온 통각을 처리하는 과정에서 특히 제5층의 기능을 억제하여 진통작용을 억제한다. Aδ 및 C섬유를 통해서 척수후각으로 들어온 유해자극은



통증전달계를 활성화시킨다. 진통제, 생리적 자극 등에 의해 활성화되는 통증조절계는 통증전달계의 자극으로 활성화되어 음성되먹이기 기전을 형성한다. 이에 따라 엔돌핀 진통계와 비엔돌핀 진통계가 활성화되어 척수후각에서 통증을 억제한다. 한편 부가적으로 A $\beta$ 섬유를 통해 들어온 기계자극이 되먹이기 기전을 형성하여 척수후각에서 통증을 억제한다. 통증조절계가 활성화되면 중뇌의 수도관, 연수의 봉선핵, 척수후각 등 엔돌핀 및 세로토닌을 함유한 중개뉴런들이 자극되어 통증을 억제한다(Fields & Basbaum 1978, Basbaum & Fields 1978; Gebhart 1982).

하행성 통증제어시스템의 활성감소는 신경병증성 통증에 있어 “탈억제”로 정의된다(Birklein, 2002). PAG에 풍부한 opioid 수용기와 opioid 펩타이드는 PAG 부위의 하행성 통증 조절시스템의 활성억제에 의해 발생한다(Renno 등, 1992). PAG 중 vPAG의 전기적 자극이나 opioiddml 주입은 하행성 통증 조절 시스템의 활성증가에 의해 진통작용을 일으킨다(Birklein, 2002).

### Ⅲ. 연구 방법

#### 1. 실험동물

본 실험에 사용된 동물은 9주령의 암컷 흰쥐 (Sprague-Dawley 계)를 국가공인 동물취급업체 (Daehan Biolink Co., Chungbuk, Korea)로부터 공급받았다. 실험동물을 3일간의 환경적응 기간을 거치게 한 후 당뇨유발군, 당뇨 유발 후 운동군, 당뇨 유발 후 인슐린 투여군으로 구분하여 그룹당 각각 5마리씩을 할당 하였다. 각 그룹별로 흰쥐들을 사육케이스(30cm × 20cm)에 넣고 항온 (20 ± 2°C), 항습 (60%)이 유지되며 12시간 간격으로 낮과 밤을 교대시키는 동일한 실험실 환경에서 사육하였다.

#### 2. 실험 도구 및 시약

본 연구에 사용된 도구 및 시약은 <Table 1>과 같다.

<Table 1> Experimental equipments

Apparatus	Nationality
Freezing microtome	Leica, Nussloch, Germany
Water bath	Korea
Light microscope	BX-51, Olympus, Japan
Multiscan	Fullerton, CA, USA
Reagent	Nationality
c-Fos rabbit polyclonal antibody	Santa Cruz
Biotinylated mouse secondary antibody	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA
Avidin-biotin-horseradish peroxidase complex	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA
Zoletil 50 <sup>®</sup>	Vibac Laboratories, Carros, France

### 3. 실험 방법 및 절차

#### 1) 실험동물

본 실험에 사용되는 동물은 Sprague-Dawley 계열 흰쥐를 실험 대상으로 한다. 당뇨유발군, 당뇨 유발 후 운동군, 당뇨 유발 후 인슐린 투여군으로 5마리씩 총 15마리를 선정한다. 실험동물은 전 실험기간을 통하여 고형 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하며, 온도는 22-24℃, 습도는 60%가 유지되며 밤낮주기(12시간 light/ 12시간 dark)가 조절되는 실험실 환경에서 사육 하였으며, 사료는 당질58%, 단백질23.8%, 지방8%, 기타10.2%로 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

#### 2) 당뇨유도 방법

##### (1) 약물 투여

스트렙토조토신(streptozotocin)은 선택적으로 췌장의 베타세포를 파괴하여 인슐린결핍을 유도, 인슐린 의존형 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus; IDDM)을 유발하는 화학물질(Mordes & Rossini, 1981)로, 3일간의 운동 적응기를 거친 후 본 운동 시작 2일전에 흰쥐에 스트렙토조토신(Sigma Chemical Co. U.S.A)을 50mg/kg의 용량으로 10mM citric buffer(pH 4.5) 용액에 용해시킨 후 스트렙토조토신을 주사하여 당뇨병을 유도한다.

##### (2) 혈당 측정

당뇨병의 유발 확인은 스트렙토조토신(streptozotocin) 주사 24시간 후 혈당량 측정 4-5시간 전에 먹이를 제거한 후, retro-orbital venous plexus으로부터 50 $\mu$ l 채혈하여 혈당수준이 300mg/dl 이상일 때 당뇨병이 유발된 것으로 한다.

### 3) 운동 프로토콜

모든 실험쥐는 전날 오후5시부터 익일 오전 8시까지 절식 시키고 실험은 오전 8시경에 실시하였는데 트레이닝군은 마지막 운동 효과를 배제하기 위하여 운동 48시간 후 실험을 실시하였다. 운동 방법으로는 소형 동물용 트레드밀을 이용한 Bedford(1979)등의 방법에 따라 저강도 지구성 운동을 하였으며, 수술 이틀 후부터 10일 동안 1일 1회, 30분간 실시하였고, 운동의 강도는 경사도를 0%로 고정 시킨 상태에서 운동시작 5분 동안 2 m/min, 다음 5분은 5 m/min, 마지막 20분은 8 m/min의 점증 강도를 적용하였다<Table 2>.

<Table 2> Exercise protocol

Exercise Intensity		Exercise Time (min)	Exercise Frequency (time/day)	Exercise Period (days)
Speed (m/min)	Gradient (%)			
2	0	5		
5	0	5	1	10
8	0	20		

### 4) 조직처리

실험이 끝난 쥐는 Zoetile 50<sup>®</sup>으로 마취시킨 후 흉강을 열고 좌심실을 통하여 50mM phosphate buffer saline (PBS)를 5분간 주입하였다. 계속해서 100mM의 phosphate buffer (PB)에 녹인 4% paraformaldehyde (PFA)용액을 4℃에서 10분간 관류시킨 후 뇌를 적출하고, 4℃에서 4% PFA용액에 24시간 침전시킨 후 고정한다. 고정된 뇌조직을 30% sucrose 용액에 일주일간 침전시킨 후 freezing microtome(Leica, Nussloch, Germany)으로 40 μm의 두께로 연속관상 절편을 제작하였다.

## 5) c-Fos 면역조직화학법

c-Fos 발현을 측정하기 위하여 c-Fos 면역조직화학법을 시행하였다. 각 그룹에서 20장의 뇌 절편을 선택하여 먼저 조직 내에 존재하는 내재성 peroxidase를 비활성화 시키기 위해서 50mM PBS에 1%로 희석된 과산화수소( $H_2O_2$ )에 30분간 반응시킨 후, 3회 50mM PBS로 세척한 후, 1% BSA와 10%의 horse serum으로 1시간 동안 반응시킨 후 rabbit anti-c-Fos antibody(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA; 1:500), 0.05% BSA와 0.3% Triton X-100이 들어있는 일차 항체용액에서 12시간 동안 실온에서 진탕하면서 반응시킨다. 일차 항체용액에서 반응이 끝나면 조직을 PBS로 3번 세척한 후에 1% BSA에 한 번 더 반응시킨 후 2차 항체용액(1:200, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)에서 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. Vector Elite ABC Kit<sup>®</sup>(1:100, Vector Laboratories)로 반응을 증폭시킨 후 50mM PBS에서 3분씩 3번 세척한 다음 조직을 3,3-diaminobenzidine(DAB) 발색용액으로 반응시킨 후 표본을 gelatin-coating된 슬라이드에 놓고 탈수시킨 후 각각의 항체들과 면역 반응이 일어난 세포들은 광학현미경을 이용하여 관찰 하였다.

#### 4. 자료처리

본 실험에서 얻은 자료는 SPSS(version 12.0) 통계프로그램을 이용하여 처리하였다. 측정치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하고 그룹 간 측정시기에 따른 체중 및 혈당의 변화를 알아보기 위하여 그룹과 측정시기를 공변인으로 하는 공변량 분석(ANCOVA)를 실시하였다. 또한 그룹 간 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 발현과 거대 봉선핵의 c-Fos 발현을 비교하기 위하여 일원변량분석(One-way ANOVA)를 실시하였고, 통계적으로 유의한 차가 있을 시 Tukey를 이용한 사후검증(post-hoc)을 실시하였으며, 통계적 유의수준은  $\alpha = .05$ 로 설정하였다.

## IV. 연구결과

### 1. 체중의 변화

운동처치가 그룹과 측정시기 간 체중의 차이가 있는지를 알아보기 위하여 공변량 분석(ANCOVA)을 실시한 결과는<Table 3>과 같다. 체중변화를 살펴보면 운동처치 3일 후 당뇨 유발군은  $286.20 \pm 8.88g$ , 12일 후  $251.80 \pm 13.11g$  으로  $p<.05$ 수준에서 유의한 차가 나타났으며, 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서 유의한 차를 보였다. 당뇨유발 후 운동군은 3일 후  $294.00 \pm 5.15g$ , 12일 후  $239.25 \pm 12.20g$  으로 유의한 차가 나타났으며( $p<.05$ ), 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서 유의한 차를 보였다( $p<.05$ ), 당뇨 유발 후 인슐린 투여군은 3일 후  $284.50 \pm 9.12g$ , 12일 후  $262.75 \pm 7.20g$  으로 유의한 차가 나타났으며( $p<.05$ ), 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서도 유의한 차이를 나타내었다.

모든 당뇨 유발군에서 유의한 체중 손실이 관찰되었으며, 인슐린 처치와 트레드밀 달리기는 당뇨병에 의해 유도된 체중손실에 의미 있는 영향을 미치는 것으로 나타났다<Figure 4>.

Table 3. Weight change in each group (g)

	3rd day	12th day	Covariate Variable		F
	M±SD	M±SD	Group	Time	
STZ	286.20±8.88	251.80±13.11	1.84	3.58*	5.43*
STZ-Ex	294.00±5.15	239.25±12.20	1.59	13.24*	7.59*
STZ-Insulin	284.50±9.12	262.75±7.20	2.05	7.31*	6.29*

STZ : STZ-induced-diabetes group,

STZ-Ex : STZ-induced-diabetes and treadmill running group,

STZ-Insulin : STZ-induced-diabetes and insulin treating group

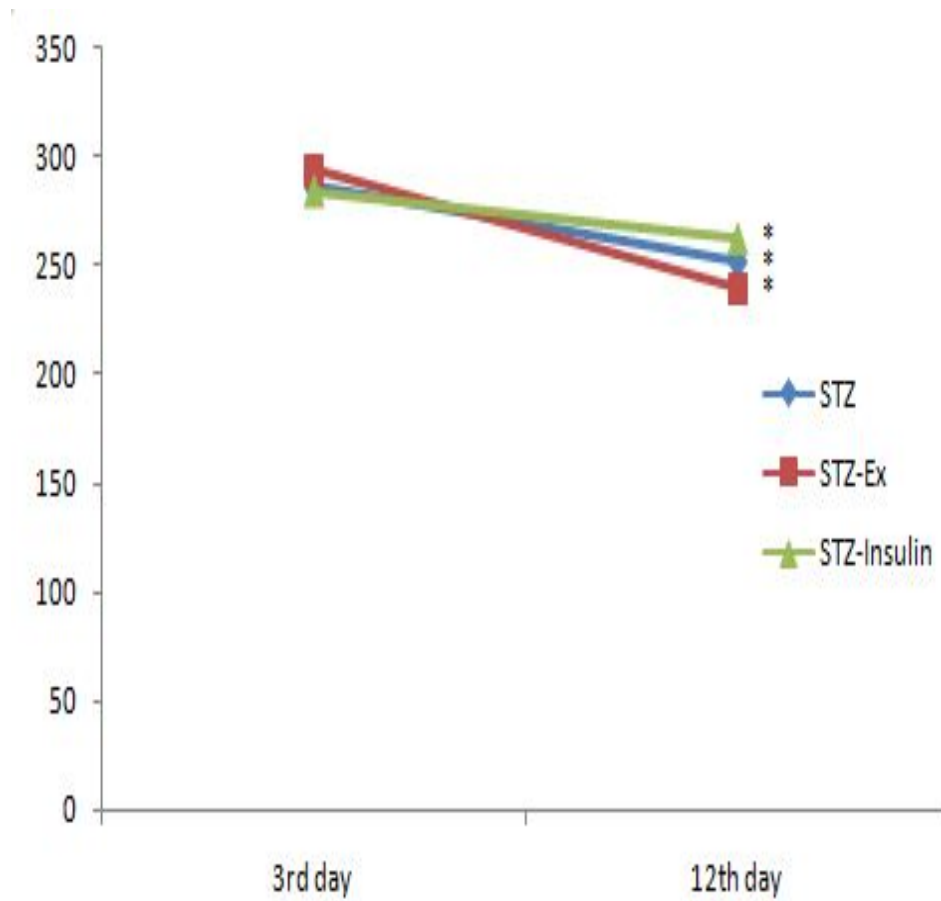


Fig 4. Weight change in each group. Significant weight loss was observed in rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes.



## 2. 혈당의 변화

운동처치가 그룹과 측정시기 간 혈당의 차이가 있는지를 알아보기 위하여 공변량 분석(ANCOVA)을 실시한 결과는<Table 4>와 같다. 혈당의 변화를 살펴보면 당뇨 유발군은 3일 후 478.00±25.46mg/dl, 12일 후 560.00 ± 24.70mg/dl로 p<.05수준에서 유의한 차가 나타났으며, 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서 유의한 차를 보였다. 당뇨 유발 후 운동군은 3일 후 454.50±48.23mg/dl, 12일 후 540.00±28.58mg/dl로 p<.05수준에서 유의한 차가 나타났으며, 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서 유의한 차를 보였다(p<.05). 당뇨 유발 후 인슐린 투여군은 3일 후 446.75±30.22mg/dl, 12일 후 252.25±29.60mg/dl로 p<.05수준에서 유의한 차가 나타났으며, 공변량분석을 실시한 결과 측정시기에서 유의한 차를 보였다.

인슐린 처치를 한 군을 제외하고 당뇨 유발군에서 혈당은 유의하게 증가하였다. 인슐린 처치는 유의하게 혈당을 감소시켰으나 트레드밀 달리기는 혈당을 감소시키는데 효과적이지 못하였다 <Figure 5>.

Table 4. Blood glucose level in each group (mg/dl)

	3rd day	12th day	Covariate Variable		F
	M±SD	M±SD	Group	Time	
STZ	478.00±25.46	560.00±24.70	0.97	5.18*	8.12*
STZ-Ex	454.50±48.23	540.00±28.58	3.04	9.42*	7.34*
STZ-Insulin	446.75±30.22	252.25±29.60	2.15	6.05*	7.04*

STZ : STZ-induced-diabetes group,

STZ-Ex : STZ-induced-diabetes and treadmill running group,

STZ-Insulin : STZ-induced-diabetes and insulin treating group

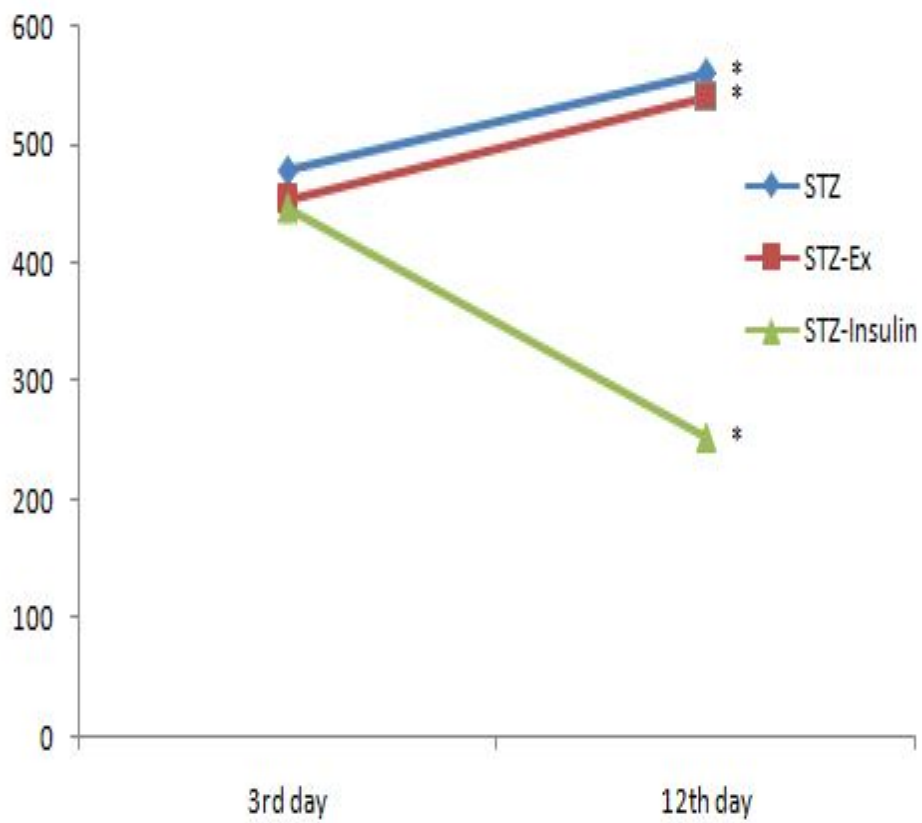


Fig 5. Blood glucose level in each group. The blood glucose level in the streptozotocin (STZ)-induced diabetes groups was significantly increased. While insulin treatment significantly decreased glucose level.

### 3. 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 발현

<Table 6>, <Figure 7>에서 보는 바와 같이 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 양성세포수는 당뇨 유발군은  $51.59 \pm 9.21\text{mm}^2$ , 당뇨 유발 후 운동군은  $87.53 \pm 10.19\text{mm}^2$ , 당뇨 유발 후 인슐린 투여군은  $108.21 \pm 15.00\text{mm}^2$ 로 나타나 그룹간 통계적으로  $p < .05$ 수준에서 유의한 차를 보였으며, 사후검증을 실시한 결과 당뇨 유발군과 당뇨 유발 후 운동군과 그리고 당뇨 유발군과 당뇨 유발 후 인슐린 투여군간에 통계적으로 유의한 차가 나타났다( $p < .05$ ).

복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 발현은 STZ에 의해 유도된 당뇨 쥐에서 억제되었으며, 트레드밀 달리기와 인슐린 투여는 c-Fos 발현을 향상시켰다.

Table 6. The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray (mm<sup>2</sup>)

<b>c-Fos</b>				
STZ① M±SD	STZ-Ex② M±SD	STZ-Insulin③ M±SD	F	Post-hoc
51.59±9.21	87.53±10.19	108.21±15.00	4.793*	1-2, 1-3

STZ : STZ-induced-diabetes group,

STZ-Ex : STZ-induced-diabetes and treadmill running group,

STZ-Insulin : STZ-induced-diabetes and insulin treating group

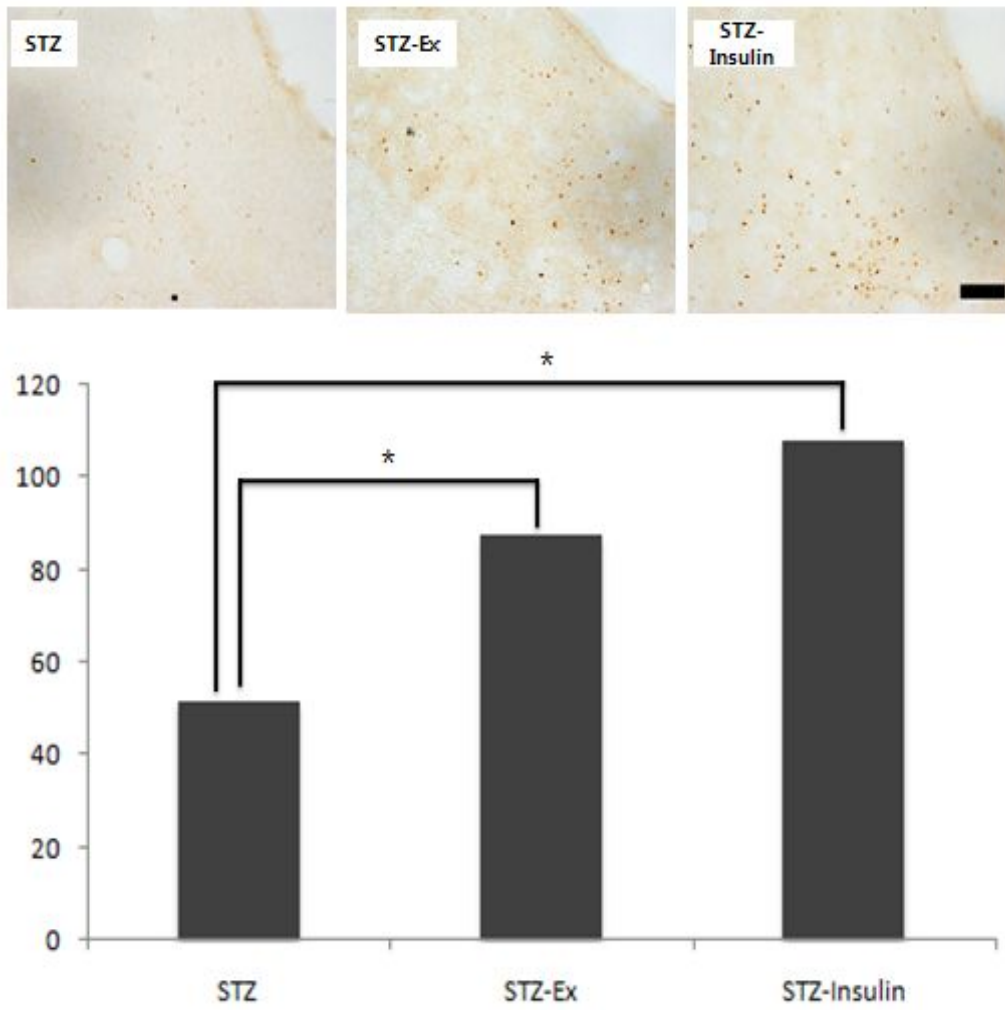


Fig 6. The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray (vIPAG).

Upper: Photomicrographs of c-Fos-positive cells in the vIPAG.

The scale bar represents 100  $\mu$ m. Lower: The mean number of c-Fos positive cells.

#### 4. 거대 봉선핵의 c-Fos 발현

<Table 7>, <Figure 8>에서 보는 바와 같이 거대 봉선핵의 c-Fos 양성세포 수는 당뇨 유발군은  $11.83 \pm 2.02\text{mm}^2$ , 당뇨 유발 후 운동군은  $28.13 \pm 2.22\text{mm}^2$ , 당뇨 유발 후 인슐린 투여군은  $33.75 \pm 2.37\text{mm}^2$ 로 나타나 그룹 간 통계적으로  $p < .05$ 수준에서 유의한 차를 보였으며, 사후검증을 실시한 결과 당뇨 유발군과 당뇨 유발 후 운동군과 그리고 당뇨 유발군과 당뇨 유발 후 인슐린 투여군 간에 통계적으로 유의한 차가 나타났다( $p < .05$ ).

거대 봉선핵의 c-Fos 발현은 STZ에 의해 유도된 당뇨쥐에서 억제되었으며, 트레드밀 달리기와 인슐린 투여는 c-Fos 발현을 향상시켰다.

Table 6. The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the nucleus raphe magnus (mm<sup>2</sup>)

<b>c-Fos</b>				
STZ① M±SD	STZ-Ex② M±SD	STZ-Insulin③ M±SD	F	Post-hoc
11.83±2.02	28.13±2.22	33.75±2.37	3.482*	1-2, 1-3

STZ : STZ-induced-diabetes group,

STZ-Ex : STZ-induced-diabetes and treadmill running group,

STZ-Insulin : STZ-induced-diabetes and insulin treating group

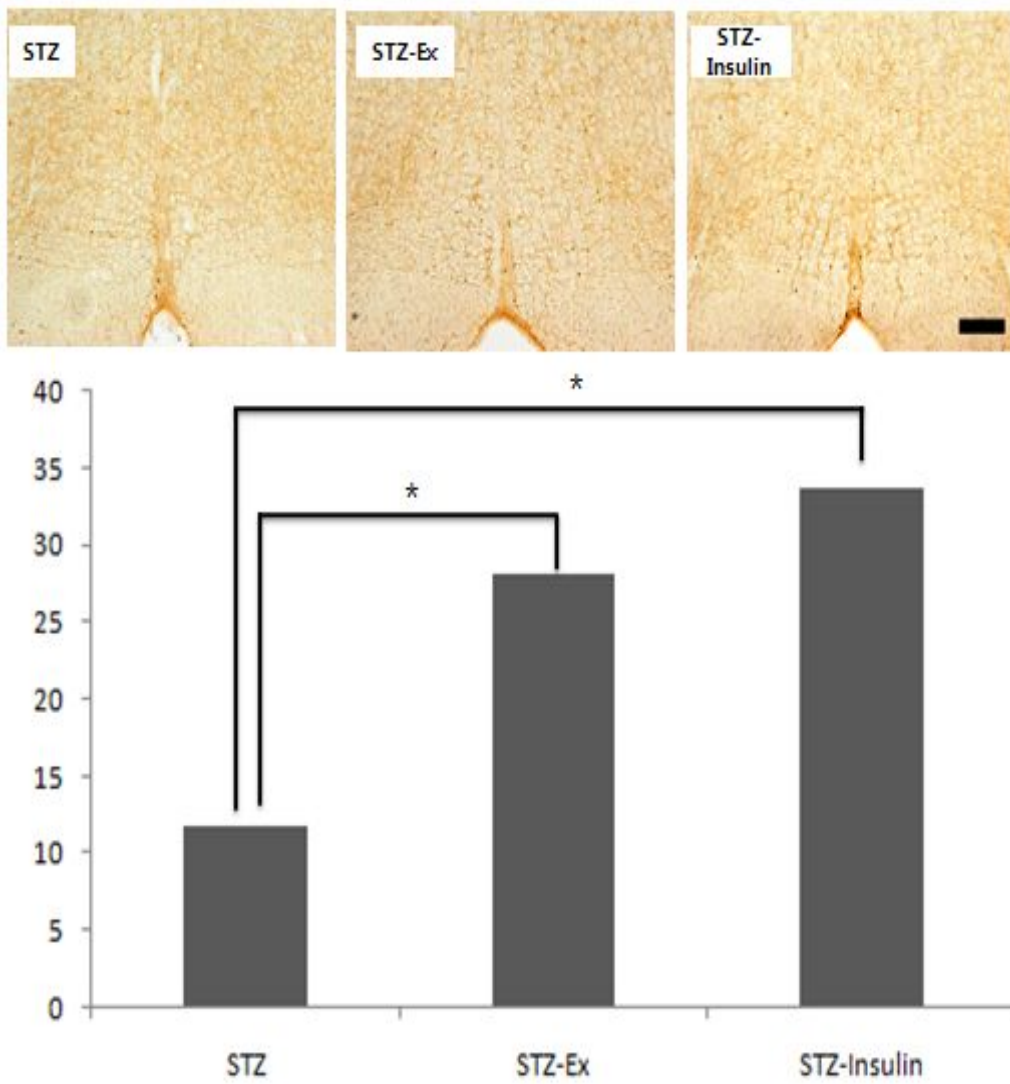


Fig 7. The effects of the treadmill exercise and insulin on the c-Fos expression in the nucleus raphe magnus (NRM).

Upper: Photomicrographs of c-Fos-positive cells in the NRM.

The scale bar represents 100  $\mu$ m. Lower: The number of c-Fos-positive cells in the NRM.

## V. 논 의

장기간의 고혈당은 당뇨병성 만성 합병증 발생에 있어서 가장 중요한 요인으로 작용하며, 망막병증, 신장병증 및 신경병증과 같은 미세혈관 합병증과 동맥경화증과 관련된 심근경색증, 협심증 등의 심혈관 질환, 뇌졸중, 말초혈관 질환과 같은 대혈관 합병증을 유발한다(김용기, 2001). 고혈당이 허혈로 인한 산소 부족 상태에서 포도당의 산물이 축적되고, 점차 산증(acidosis)이 악화되어 뇌신경세포의 손상을 악화시키는 기전과 밀접한 관련이 있다(구자성, 2000).

인체는 췌장에서 1일 2mg 정도의 insulin이 분비된다. 인슐린의 작용은 포도당을 glycogen으로 저장하는 일을 하며 지방과 단백질 합성에 중요한 일을 하는데, 이러한 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍 및 조직에서의 인슐린의 작용 저하 인슐린 저항성에 기인한 고혈당 및 이에 수반되는 대사 장애를 특징으로 하는 질환군을 당뇨병이라 한다(대한당뇨병학회, 1998; 杜鎬京, 1993; 해리슨번역판 찬위원회, 1997).

규칙적 운동은 당뇨병 환자에게 권장되는데 운동은 혈당을 감소시키는 인슐린 민감성을 개선시키고 2차적 합병증을 방지하는 역할을 한다(김중오, 2003; 이희혁 등, 2003). 본 연구에서 인슐린 처치는 혈당 감소를 유도하였으나 트레드밀 운동은 STZ에 의해 유도된 당뇨병 쥐의 혈당에는 유의한 효과가 나타나지 않았다. STZ에 의한 당뇨병은 제1형 당뇨병이므로 인슐린 치료이외에는 혈당치가 감소되지 않는다. 비록 트레드밀 운동이 STZ에 의해 유도된 당뇨병 쥐의 혈당감소에는 효과가 없다고 해도 트레드밀 운동은 c-Fos 발현을 증가시키는 효과를 가

지고 있으며, 트레드밀 달리기가 c-Fos 발현을 증가시키는 작용은 인슐린치료가 효과만큼 긍정적으로 나타났다.

하행성 통증 조절 시스템의 활성 감소는 소위 탈억제(disinhibition)라고 하는 신경병증 통증의 기전으로 제한되고 있다(Birklein, 2002). 중뇌수도관 주위 회색질은 opioid 수용체와 opioid 펩타이드가 풍부하며, 아편제들은 중뇌수도관 수준에서 하행성 통증 시스템의 활성화시킴에 의해 진통작용을 일으킨다(Renno 등, 1992). 중뇌수도관 주위 회색질 중에 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 전기적 자극이나 아편제의 주입은 하행성 통증조절 시스템의 활성화에 의해서 진통작용을 일으킨다고 보고하고 있다(Birklein, 2002). 많은 연구에서 마취제는 복측 중뇌수도관 주위 회색질을 포함한 중추신경계의 여러 부위에서 c-Fos 발현이 증가시킨다고 하였다(최덕구, 2004). 이것은 다양한 자극요인에 의해 복측 중뇌수도관 주위 회색질과 거대봉선핵의 신경의 활성화는 진통작용을 유도한다는 증거가 된다. 이전의 많은 연구들은 말초의 유해 자극에 대한 척수 수준에서 c-Fos 발현을 관찰하였다. James 등(1984)은 신경병증성 통증 동물모델에서 뇌 조직의 c-Fos 발현을 증명하였으며, Baron 등(1988)은 기계적 유해자극과 열성 유해자극에 의해 시상, 시상하부 등에서 c-Fos 발현이 증가한다고 하였다. 그리고 Ghosh 등(1994)은 내장의 유해자극은 뇌간, 시상, 시상하부, 대뇌피질 등에서 c-Fos 발현을 증가시킨다고 보고하였고, Junod 등(1967)은 쥐에서 좌골신경손상 후 시상, 대뇌피질, 중뇌수도관 회색질 등에서 c-Fos 발현이 증가하였고 이러한 뇌의 부위가 통증을 인식하여 조정하고, 통각억제작용을 나타내는 부위라고 하였다. 그러나 진통작용을 나타내는 표식자로서 뇌 조직내 c-Fos 단백질 발현이 사용될 수 있는지에 관하여는 아직도 연구가 계속적으로 이루어지고 있다(서영선, 이일옥, 2007).

한편 Rakieten 등(1963)은 절개통증모델에서 복강 내 모르핀 (morphine)을 투



여하여 뇌 조직 내의 c-Fos 발현이 억제되지 않았다고 하였고, Kang 등(1993)은 복강내에 nalbuphine을 투여하여 뇌 조직내 c-Fos 발현이 억제되지 않았다고 보고하였다.

c-Fos 의 발현은 자극에 의해 유도된 신경의 대사적 지표로 면역적 문제, 뇌 출혈, 소음, 고정, 근수축, 폐달 충격자극과 같은 다양한 상태로 중추신경계에서 발현된다(Kovács, 1998; Dayas et al., 2001). 또한 Lee 등(1997)은 STZ에 의해 유도된 당뇨병 쥐의 해마 CA1 c-Fos 발현이 증가하였다고 하였으며, Gunnarson 등(1974)은 당뇨병은 뇌에 기능적이거나 구조적 변화를 초래한다고 하였다.

본 연구에서 STZ 에 의해 유도된 당뇨병 쥐의 중뇌수도관과 거대봉선핵에 c-Fos 발현은 유의하게 감소하였고 이러한 감소는 신경활성도의 감소를 의미한다.

Eizirik 등 (1987)은 장시간의 걷기운동은 쥐의 척수, dorsal column nuclei, 소뇌의 c-Fos 발현을 증가시킨다고 하였고 Asayama 등 (1986)은 정적 근육 수축이 중뇌수도관 주위 회색질 신경세포 활성을 증가시킨다고 하였으며, 중뇌수도관 c-Fos 발현은 트레드밀 운동 시 증가한다고 하였다(Shin & Rhee, 1994). 이러한 연구결과는 중뇌수도관 주위 회색질 신경세포는 근수축에 의해 활성화될 수 있다는 것을 의미한다. 최근에 윤진환 등(2003)은 중뇌수도관 주위 회색질 신경세포는 전기적 자극에 의해 유도된 근수축에 의해 활성화 된다고 보고하였다.

본 연구에서 트레드밀 운동은 당뇨병에 의해 유도된 복측 중뇌수도관 주위 회색질과 거대봉선핵의 c-Fos 발현을 증가시키는 효과가 있으며, 이러한 결과는 중뇌수도관 주위 회색질 중에 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 신경세포 활성화에 의해서 진통작용을 일으킨다고 추측할 수 있을 것이다. 이러한 연구결과는 트레드밀 운동이 신경병증성 통증과 같은 당뇨병의 2차적 합병증을 치료하는데 유용할 것으로 생각된다.

## VI. 결 론

본 연구는 트레드밀 운동이 스트렙토조토신(streptozotocin)에 의해 유도된 당뇨병 모델 흰쥐의 복측 중뇌수도관 주위 회색질 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)과 거대봉선핵 (nucleus raphe magnus, NRM)의 c-Fos 발현에 미치는 영향을 분석하기 위하여 면역조직화학법 (immunohistochemistry)을 이용하여 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 트레드밀 운동에 따른 체중의 변화에서는 당뇨 유발군(34.4g), 당뇨유발 후 운동군(54.75g) 그리고 당뇨유발 후 인슐린 투여군(21.75g) 모두에서 통계적으로  $p < .05$ 수준에서 유의하게 체중변화에 감소를 주는 것으로 나타났다.
2. 트레드밀 운동에 따른 혈당의 변화에서는 당뇨 유발군(82mg/dl), 당뇨유발 후 운동군(85.5mg/dl)은 통계적으로 혈당을 증가시키는 것으로 나타났고, 당뇨유발 후 인슐린 투여군(194.5mg/dl)은 통계적으로 혈당을 감소시키는 것으로 나타났으며, 통계적으로 유의한 차는 나타나지 않았다( $p < .05$ ).
3. 트레드밀 운동에 따른 복측 중뇌수도관 주위 회색질의 c-Fos 발현에는 STZ에 의해 유도된 당뇨 쥐에서 억제되었으며, 트레드밀 달리기와 인슐린 투여는 c-Fos 발현을 향상시키는 것으로 나타났다( $p < .05$ ).

4. 트레드밀 운동에 따른 거대 봉선핵의 c-Fos 발현은 STZ에 의해 유도된 당뇨병 쥐에서 억제되었으며, 트레드밀 달리기와 인슐린 투여는 c-Fos 발현을 향상시켰다( $p < .05$ ).

이상과 같이 본 연구를 종합해 보면 당뇨병유발쥐에게 10일간의 트레드밀 달리는 체중감소, 혈당감소에 효과적이었으며 복측 중뇌수도관주위 회색질, 거대 봉선핵의 C-Fos 발현 증가를(신경세포의 활성화) 보여 진통효과(신경병증성 통증)와 2차적 합병증 예방에 긍정적인 영향을 줄 것으로 기대된다.

## 참고 문헌

- 고영완(2009). 운동생리학. 242-244.
- 구자성(2000). 당뇨병과 뇌졸중. 임상당뇨병. 3(1):8-13.
- 김영수(1999). 당뇨병 치료를 위한 운동프로그램 개발. 체육과학논총, 6(2).
- 김용기(2001). 당뇨병이 있으면 중풍이 잘 오나요? 임상당뇨병. 2(2)145-147.
- 김종오(2003). 운동강도가 Streptozotocin 유도 당뇨 흰쥐의 신장기능과 형태학적 변화에 미치는 영향. 한국스포츠리서치, 15(1), 1007-1016.
- 김종인(1995). 유산소성 운동이 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 당, 지질 및 apolipoprotein에 미치는 영향. 미간행 박사학위논문, 부산대학교 대학원.
- 나정선(1992). 운동요법이 성인병 당뇨병 환자의 혈당 및 심폐적성에 미치는 영향. 박사학위논문, 미간행 국민대학교 대학원.
- 대한당뇨병학회(1998). 당뇨병학 서울: 고려의학 1-55.
- 박용수(1996). 체중과다 인슐린 비의존형 당뇨병의 위험인자분석. 당뇨병, 20(1), 14~24.
- 서영선, 이일옥(2007) 흰쥐의 포르말린주사모델에서 척수강 내 COX-아형 억제제가 통증반응과 중추신경계의 c-Fos 발현에 미치는 영향. 대한마취과학회지, 52(1)81-90.
- 손인자(1996). Streptozotocin으로 유발된 인슐린 의존형 당뇨쥐의 분리지방 세포 내GTP-결합단백의 양과 기능 변화. 대한당뇨학회지, 20(4).
- 안응남, 안정현(1998). 유산소운동능력이 당뇨병 환자의 혈중 지질에 미치는 영향
- 윤진환, 이희혁, 정경훈, 김종오, 류성환, 정일규, 김영표, 오봉석(2003). 운동이 노화된 흰쥐 체장 랑게르한스섬의 형태학적 변화에 미치는 영향. 운동과학, 12(1), 115-123.
- 이용화(1999). 임상 운동프로그램이 성인형 당뇨환자의 혈당과 혈청지질 및 대퇴근력에 미치는 영향. 미간행 박사학위논문, 인천대학교 대학원.
- 이은옥(1999). 여성에서 절식요법이 체구성, 혈청의 leptin 및 지질조성과 무기질

- 배설에 미치는 영향. 미간행 석사학위논문, 경희대학교 대학원.
- 이희혁, 김성수, 김창주, 신말순, 윤진환, 정일규, 정경훈, 김영표, 김종오(2003). 트레드밀 운동이 Streptozotocin로 유발된 당뇨쥐 췌장과 신장조직의 항산화 효소와 형태학적 변화에 미치는 영향. *운동과학*, 12(3), 467-482.
- 최덕구(2004). 규칙적인 걷기 운동과 식이가 Streptozotocin 당뇨 쥐의 몸무게, 혈당, 인슐린 민감성과 췌장, 신장, 간장의 세포 형태, 그리고 항산화 효소의 활성화에 미치는 영향. 경희대학교 박사학위논문.
- 한성섭(1999). 트레드밀에 의한 운동강도가 흰쥐의 혈청지질과 호르몬에 미치는 영향. 미간행 박사학위 논문, 부산대학교 박사학위논문.
- 해리슨번역편찬위원회 해리슨내과학Ⅱ. 1. 서울 鼎談. 1997 : 2162-2163.
- 허갑범(2002). 허박사가 알려주는 한국형 당뇨병 맞춤자료. 에디터.
- 홍영선, 경난호, 성현아, 김희진(1997). 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 체중변화에 따른 치료 및 합병증 발생 양상에 관한 관찰. *대한당뇨학회지*, 21(1).
- Asayama, K., Kooy, N. W. and Burr, I. M.(1986). Effect of Vitamin E deficiency and selenium deficiency on insulin secretory reserve and free radical scavenging systems in islets. *J. Lab. Clin. Med.* 107, 459-464.
- Baron, A. D., Brechtel, G., Wallace, P., & Edelman, S. V.(1988). Rates and tissue sites of non-insulin and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am. J. Physiol.*, 255, 769-774.
- Basbaum A.I., & Fields, H.L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann, Neurol*, 4(5): 451-462.
- Becker, G. D.(1985). Barotrauma resulting from scuba diving; an otolaryngological perspective. *Phys, Sportsmed.*, 13: 113.
- Bedford, T. G., Tipton, C. M., Wilson, N.C., Oppinger, R. A., & Gisolfi, C. V. (1979). Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *EuroJ Neurosci*, 47(6), 1278-1283.
- Bellchambers, C.E., Chieng, B., Keay, K.A., & Christie, M.J. (1998). Swim-stress but not opioid withdrawal increases expression of c-fos

- immunoreactivity in rat periaqueductal gray neurons which project to the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 83(2): 517-524.
- Biessels, G.J., Kappelle, A.C., Bravenboer, B., Erkelens, D.W. & Gispen, W.H. (1994). Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37: 643-650.
- Birklein, F. (2002). Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 91: 34-37.
- Boland, O.M., Blackwell, C.C., Clarke, B.F., & Ewing, D.J.(1993). Effects of ponalrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil killing of *Escherichia coli* and autonomic function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 42: 336-40.
- Bonica, J.J. (1990). Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In *The Management of pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 220-240.
- Boyko, E.J., Ahroni, J.H., Smith, D.G., & Davignon, D. (1996). Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med* 13: 967-72.
- Briski, K., & Gillen, E. (2001). Differential distribution of Fos expression within the male rat preoptic area and hypothalamus in response to physical vs. psychological stress. *Brain Research Bulletin* 55: 401-408.
- Caesser, G. A., & Rich, R. G.(1984). Effect of high and low intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 16(3), 269~274.
- Calcutt, N.A., Jorge, M.C., Yaksh, T.L. & Chaplan, S.R. (1996). Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain*,68,293-299.
- Ceccatelli, S., Villar, M.J., Goldstein, M., & Hokfelt, T. (1989). Expression of c-Fos immunoreactivity in transmitter-characterized neurons after stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 9569-9573.
- Clark, K. E., Ahmed, S.(1997). Progressive decline of  $\beta$ cell function in non-insulin dependent diabetes. *Endocrinol. diabetes.*, 4(4).

- Coste, R., Garcia-Palmieri, M. R. Nazario, and Sorlie, P. D.(1978). Relation of lipid, weight and physical activity to incidence of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 42, 653~658.
- Courteix, C., Exchaliier, A. & Lavarenne, J. (1993). Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 53: 81-88.
- Dela, F. et al.(1996). Trainging-induced enhancement of insulin action in human skeletal muscle: The influence of aging. *J. gerontology*, 51A, B 247- B 252.
- Dayas, C. V., Buller, K. M., Crane, J. W., Xu, Y. & Day, T. A . (2001). Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *EuroJ Neurosci* 13(7): 1143 - 1152.
- Di Mario, U., Morano, S., Valle, E. & Pozzessere, G. (1995). Electrophysiological alterations of the central nervous system in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 11: 259-277.
- Dyck, P.J., Thomas, P.K., Asbury, A.K., Winegard, A.I., PorteK (1987). *Diabetic Neuropathy*, Philadelphia,Saunders.
- Eizirik, D. L., Strandel, E. and Sandler, S.(1987). Culture of mouse pancreatic islets in different glucose concentrations modifies B cell sensitivity to streptozotocin. *Diabetol.* 31, 168-174.
- El-Sobky, A., Dostrovsky, J.O., & Wall, P.D. (1977). Lack of effect of naloxone on pain perception in humans. *Nature* 263: 783-784.
- Faes, T.J., Yff, G.A., DeWeerd, O., Lanting, P., Heimans, J.J., & Bertelsmann, F.W. (1993). Treatment of diabetic autonomic neuropathy with an aldose reductase inhibitor. *J Neurol* 240: 156-160.
- Feldman, E.L., Stevens, M.J., & Greene, D.A. (1997). Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neurosci* 4: 365-70.
- Fields, H.L., & Basbaum, A.I. (1978). Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 40: 217-248.
- Fox, A., Eastwood, C., Gentry, C., Manning, D. & Urban, L. (1999). Critical

- evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain* 81: 307-316.
- Gebhart, G.F. (1982). Opiate and opioid peptide effects on brainstem neurons: Relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 12: 93-140.
- Ghosh R. Mukherjee B, Chatterjee M. (1994). A novel effect of selenium on streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes Res.*, 25: 165-171.
- Gispén, W.H., & Biessels, G.J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23: 542-549.
- Greenberg, M.E., Greene, L.A., & Ziff, E.B. (1985). Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. *J Biol Chem* 260(26): 14101-14110.
- Grevert, P., & Goldstein, A. (1978). Endorphins: Naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans. *Science*, 199: 1093-1095.
- Gunnarson, R., Berne, C. and Hellerstrom, C.(1974). Cyto-toxic effects of streptozotocin and N-Nitrosomethylurea on the Pancreatic B cells with special regard to the role of Nicotinamide-Adenin Dinucleotide. *Biochem. J.* 140, 487-492.
- Haskel, W.(1984). Exercise Induced Changes in plasma Lipids and Lipoprotein, *Prev. Med.*, 13(1), 23~36.
- Helkala, E.L., Niskanen, L., Viinamaki, H., Partanen, J., & Uusitupa, M. (1995). Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 18: 681-685.
- Henry, J.A., Alexander, C.A., Sener, E.K. (1995). Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 310: 221-224.
- Herbert, P. N., Bernier, D. N., & Cullinane, E. M.(1984). High density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. *JAMA.*, 252, 1034~1037.



- Hiroi, N., Brown, J.R., Haile, C.N., Ye, H., Greenberg, M.E., & Nestler, E.J. (1997). FosB mutant mice: loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(19): 10397-10402.
- Hoffman, G.E., Smith, M.S., & Verbalis, J.G. (1993). c-Fos and related immediate early gene products as markers of activity in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 14(3): 173-213.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853.
- Ivy, J. L.(1997). Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med.*, 24(5), 321~336.
- James, D. E., Kraegen, E. W., & Chisholm, D. J.(1984). Effect of exercise training on whole-body insulin sensitivity and responsiveness. *J. Appl. Physiol.*, 56, 1217-1222.
- Junod A, Lambert AE, Orci L, Pictet R, Gonet AE, Renold AE.(1967). Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126(1): 201-205.
- Kang, J. K. Rhee, I. J.(1993). The effect of palmiwon and gliclazide on the streptozotocin induced diabetic rats. *J. Appl. Sci. Res. Inst. Hyosung.* 2, 115-120.
- Kostka, T., Lacour, J. R., Berthouze, S E., & Bonnefoy, M. (1999). Relationship of physical activity and fitness to lipid and lipoprotein (a) in elderly subjects. *Med Sci Sports Exerc* 31(8): 1183-1189.
- Kovács, K.J.(1998). c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map. *Neurochem Int* 33(4): 287-297.
- Kravitz, R.L., Hays, R.D., Sherbourne, C.D., DiMatteo, M.R., Rogers, W.H.,

- Ordway, L., & Greenfield, S. (1993). Recall of mendations and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. *Arch Intern Med* 153(16): 1869-1878.
- Laudanna, A., Nogueira, M.I., Mariano, M. (1998). Expression of Fos protein in the rat central nervous system in response to noxious stimulation: effects of chronic inflammation of the superior cervical ganglion. *Braz J Med Biol Res* 31(6): 847-850.
- Lee, I. S., Rhee, I. J. and Kim, K. T.(1997). Prediabetic in vitro model in pancreatic beta cells induced by streptozotocin. *Yakhak Hoeji* 41(2), 260-267.
- Lee, T.H., Jang, M.H., Shin, M.C., Lim, B.V., Kim, Y.P., Kim, H., Choi, H.H., Lee, K.S., Kim, E.H., & Kim, C.J. (2003). Dependence of rat hippocampal c-Fos expression on intensity and duration of exercise. *Life Sci* 72(12): 1421-1436.
- Li, J. & Mitchell, J.H. (2000). C-fos expression in the midbrain periaqueductal gray during static muscle contraction. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 279: H2986-H2993.
- McCall, A.L. (1992). The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes* 41: 557-570.
- Mooradian, A.D., Perryman, K., Fitten, J., Kavonian, G.D. & Morley, J.E. (1988). Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Arch Intern Med* 148: 2369-2372.
- Morgan, J.I., & Curran, T. (1991). Proto-oncogene transcription factors and epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 12: 343-349.
- Oladehin, A. & Waters, R.S. (2001). Location and distribution of Fos protein expression in rat hippocampus following acute moderate aerobic exercise. *Exp Brain Res* 137(1): 26 - 35.
- Piechaczyk, M., & Blanchard, J.M. (1994). c-fos proto-oncogene regulation and function. *Crit Rev Oncol Hematol* 17: 93-131.

- Pirart, J. (1978). Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188.
- Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV.(1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. *Cancer Chemother. Rep.*, 29:91-8.
- Renno, W.M., Mullett, M.A. & Beitz, A.J. (1992). Systemic morphine reduces GABA release in the lateral but not the medial portion of the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Brain Res* 94: 221-232.
- Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Omishi, N., & Yagi, K.(1993). Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients, *Biochem. Med.*, 21, 104~107.
- Shin, J. Y. Rhee, I. J.(1994). The effect of palmiwon on the streptozotocin induced diabetic rats. *J. Appl. Sci. Res. Ins. Yousung.* 3, 181-188.
- Shizuki, K., Ogawa, K., Matsunobu, T., Kanzaki, J., & Ogita, K. (2002). Expression of c-Fos after noise-induced temporary threshold shift in the guinea pig cochlea. *Neurosci Lett* 320: 73-76.
- Singh, S.K.(1992). Immuno-modulation by exercise. *Indian J Med Sci* 46(5): 158-160.
- Stevens, M.J., Feldman, E.L., Greene, D.A. (1995). The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med* 12: 566-579.
- Tong, L., Shen, H., Perreau, V.M., Balazs, R. & Cotman, C.W. (2001). Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 8: 1046-1056.
- Traub, R.J., Silva, E., Gebhart, G.F., & Solodkin, A. (1996). Noxious colorectal distention induced-c-Fos protein in limbic brain structures in the rat. *Neurosci Lett* 215(3): 165-168.
- Treisman, R. (1992). The serum response element. *Trends Pharmacol Sci* 10: 423-426.
- Vanegas, H., & Schaible, H.G. (2004). Descending control of persistent pain:

- inhibitory or facilitatory? Brain Resear Rev 46: 295-309.
- Vranic, M., & Wasserman, D.(1990). Exercise, Fitness, Diabets. In exercise, Fitness and Health. Human kinetics. 467~495
- Wallenbergh, H., & Hunnarscon, R.(1981). Physical training in diabetes. Discussion between changes in insulin sensitivity and glucose regulation. Clin. Res., 29, 429.
- Ziff, E.B. (1990).Transcription factors: a new family gathers at the cAMP response site. Trends Genet 6(3): 69-72.
- 杜鎬京. 東醫腎系學(下). 1. 서울 東洋醫學研究院. 1993 : 1167-1168.

저작물 이용 허락서

학 과	체 육	학 번	20077364	과 정	박 사
성 명	한글: 전 용 욱    한문: 田 容 旭    영문: Jeon Yong-Ug				
주 소	전라남도 강진군 강진읍 동성리 349-3번지				
연락처	E-MAIL: sports2080@hanmail.net				
논문제목	<p>한글 : 트레드밀 달리기가 당뇨병 쥐의 복측 중뇌수도관주위 회색질과 거대봉선핵의 c-Fos 발현에 미치는 영향</p> <p>영문: The effects that treadmill running reaches c-Fos appearance in the ventrolateral periaqueductal gray vagina and in the huge raphe nucleus of diabetic rats</p>				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건 아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함.  
다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

2009년 8월

저작자: 전 용 욱 (서명 또는 인)

**조선대학교 총장 귀하**