

트레드밀 운동이 뼈관절염 흰쥐의 척수 내 IL-1 β 발현에 미치는 영향

박수진 · 최영철[†]

경성대학교 이과대학 물리치료학과, ¹대구대학교 재활과학대학 신경과학교실

The Effect of Treadmill Exercise on the Expression of IL-1 β in the Spinal Cord in Osteoarthritis Rats

Soo-Jin Park, PT, PhD, Young-Chul Choi, PT, PhD[†]

Department of Physical Therapy, College of Science, Kyungung University

¹Neuroscience Laboratory, College of Rehabilitation Science, Daegu University

Received: March 25, 2014 / Revised: April 30, 2014 / Accepted: May 13, 2014

© 2014 J Korean Soc Phys Med

| Abstract |

PURPOSE: This study examined the effects of treadmill exercise of diverse intensities on the expression of IL-1 β (interleukine-1 β) in the spinal cord in osteoarthritis rats.

METHODS: The authors applied treadmill exercise of diverse intensity for 4 weeks to Sprague-Dawley rats to which intra-articular injection of monosodium iodoacetate(MIA, 3 mg/50 μ l, diluted in saline) was applied in the right knee joint to induce osteoarthritis. The four-week exercise was not applied to the control group(CG, n=15), while exercise of applicable intensity was applied to the low-intensity exercise group(LEG, n=15), moderate-intensity exercise group(MEG, n=15), and high-intensity exercise group(HEG, n=15) for four weeks. Observations were made of expression of IL-1 β in the spinal cord in osteoarthritis rats using western blot

analysis.

RESULTS: There were significant differences(p<.05) in the comparison of expression of IL-1 β in the spinal cord between the four groups involved. And the LEG and MEG had reduced expression of IL-1 β significantly than the CG(p<.05); in particular, the MEG showed the lowest expression. On the other hand, the HEG had more elevated expression of IL-1 β significantly than the CG(p<.05).

CONCLUSION: As a result, factors that induce neuropathic pain such as IL-1 β are reduced; thus, the recovery of damaged neurons is improved and neuropathic pain is reduced. Further, when prescribing exercise to treat osteoarthritis patients, exercise of moderate intensity suitable for patients' physical conditions, rather than high intensity, maximizes the effects of this therapy.

Key Words: Osteoarthritis, Neuropathic pain, IL-1 β , Treadmill exercise

[†]Corresponding Author : coy072@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

사이토카인(cytokine)은 염증과 면역 과정에서 반응의 정도와 기간을 조절하는 물질로(Reid와 Li, 2001), 신경 손상으로 인한 신경병증성 통증이 발생할 경우 중추신경 내에서 발현이 증가하게 되는데(Kim, 2005), 관절의 외상이나 감염, 뼈관절염과 같은 염증에 의한 말초 염증성 자극이 발생한 경우에도 척수 뒤뿔(spinal dorsal horn)에서 이차적으로 증가하여(Fiorentino 등, 2008) 통증 반응을 유발한다고 알려져 있다(Waldburger와 Firestein, 2010).

뼈관절염에 의한 통증은 감각 신호가 유입되는 척수 분절의 척수 뒤뿔에서의 염증 발생과 깊은 연관이 있다(Fiorentino 등, 2008). 뼈관절염 부위에서 말초 침해수용기의 활성화에 의해 발생한 신호는 척수로 전달되어, 척수 뒤뿔 내 신경교 세포(neuroglia cell)의 활동을 증가시켜 사이토카인의 증가를 유발하는데(Im 등, 2010), 증가된 사이토카인은 염증 반응으로 동통 신호전달계와 염증 유발 단백질의 증식을 자극하여 중추신경으로의 구심성 자극에 대한 감각신경세포의 민감성을 증가시키고, 신경병증성 통증(neuropathic pain)을 발생시킨다(Kim, 2005; Kim, 2004; Lee, 2004). 특히 여러 사이토카인 물질 중에서 IL-1 β (interleukine-1 β)는 중요한 염증 매개 물질로써(inflammation mediator) 통증과 통각 과민(hyperalgesia)을 일으키는 주된 원인 물질이라고 알려져 있다(Fiorentino 등, 2008).

뼈관절염 통증과 IL-1 β 사이의 연관성에 대해 조사한 선행 연구들을 살펴보면, Im 등(2010)은 MIA 유발 관절염 동물 모델에서의 무릎 관절 통증과 신경병증성 통증 모델의 통증 경로를 알아보기 위한 연구에서 뼈관절염 유발 동물 모델이 생리식염수를 무릎 관절에 주입한 대조군에 비해 L3-L5 레벨의 척수 뒤뿔에서 IL-1 β 가 증가한 것을 확인하였다.

Constandil 등(2009)은 신경교 세포와 IL-1 β 사이의 연관성을 확인하기 위한 연구를 하였는데, 척추관(spinal cavity) 내에 IL-1 β 를 주입한 정상 쥐와 관절염 유발 쥐에게 신경교 세포의 활성 억제제를 투여하지 않은 경우 단일 자극에 대한 C-fiber의 역치가 낮았고,

반복적인 전기 자극에 대한 c-reflex 반응도 증가하였으나, 척추관 내에 IL-1 β 를 주입한 후 신경교 세포 억제제를 투여한 정상 쥐와 신경교 세포 억제제를 투여한 관절염 쥐에서는 C-fiber의 역치가 억제제를 투여하지 않은 군들에 비해 유의하게 증가하였고, c-reflex 반응도 감소하였다는 것을 확인하였다. 그리고 Whitehead 등(2010)은 좌골신경 압박 손상 흰쥐 모델의 척수에서 IL-1 β 와 IL-6, TNF- α 가 증가하였고, 특히 다른 사이토카인들에 비해 IL-1 β 의 발현이 월등히 높았다고 하였다. 또한 신경교 세포 억제제를 투여한 군에서 사이토카인의 발현 감소와 함께, 통증성 과민 반응 정도가 감소한 것을 관찰하였다.

이처럼 실험적으로 뼈관절염을 유발한 동물 모델의 척수에서 IL-1 β 가 과잉 발현이 일어나고, 정상 동물의 척추관 내에 IL-1 β 를 주입할 경우 통각 과민이나 통증 반응을 일으키게 되는 것을 볼 때, 신경교 세포의 활성화에 의해 증가된 IL-1 β 가 뼈관절염에서 침해성 구심성 자극 신호에 대한 통증 발생 증가와 매우 깊은 연관이 있으며, 이러한 현상이 장시간 지속될 경우 만성 통증으로 진행될 가능성이 크기 때문에, 척수 뒤뿔 내에서의 IL-1 β 발현량을 감소시키는 것이 뼈관절염 통증 치료에 있어서 효과적이라고 생각이 된다.

그러나 지금까지는 통증 조절을 위해 주로 약물 치료를 실시해 왔는데, 장기간 약물 치료를 할 경우 다양한 부작용이 초래될 수 있다. 그리고 운동을 통한 통증 치료에 대한 연구들에서도 동일한 운동을 다양한 강도의 조건에서 실시한 후 IL-1 β 발현 억제 효과를 검증한 연구는 아직까지 많지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서는 부작용 없이 관절의 염증 반응을 조절하는 항염증 사이토카인(cytokine)인 IL-10의 분비를 증가시키고, 염증성 사이토카인(cytokine)인 IL-1 β 의 생산을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려진(Helmark 등, 2010) 운동이 뼈관절염 유발 흰쥐의 척수 내 IL-1 β 의 발현에 미치는 효과를 알아보고, 운동 강도에 따른 변화를 비교하고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 생후 8~10주, 체중 250~300g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 60마리를 대상으로 실험하였다. 실험 기간 중 실험동물들의 먹이 섭취에는 제한을 두지 않았고, 사육실의 환경을 온도 25 \pm 2 $^{\circ}$ C, 습도 60 \pm 5%로 최적의 상태를 유지하였으며, 광·암주기를 각각 12시간(광주기 08:00~20:00, 암주기 20:00~08:00)으로 통제하였다. 사육실에서 2주간의 환경 적응 기간을 거친 실험동물들은 무작위 표본 추출에 의해 뼈관절염을 유발한 후 대조군(control group, CG, n=15), 저강도 운동군(low intensity exercise group, LEG, n=15), 중강도 운동군(moderate intensity exercise group, MEG, n=15), 고강도 운동군(high intensity exercise group, HEG, n=15)으로 구분하였다.

2. 실험방법

1) MIA(monosodium iodoacetate) 주입 뼈관절염 유발 모델

본 연구에서는 트레드밀 운동을 실시하기 3주 전 실험동물들의 오른쪽 무릎 관절에 뼈관절염을 유발하는 시술을 실시하였다. 뼈관절염 유발 시술은 Park과 Kim(2009), Fernihough 등(2004), McGaraghty 등(2010), Schuelert와 McDougall(2009)가 제시한 방법을 참고하여, 졸레틸(Zoletil, Virbac Laboratories, France)과 럼퐁(Rompun, Bayer Korea, Korea)을 1:1의 비율로 혼합한 전신 마취제를 복강내 주사(2ml/kg)하여 마취한 후, MIA(monosodium iodoacetate, Sigma, St Louis, MO, USA) 3mg을 생리식염수 50 μ l에 희석하여 26 gauge 주사기를 이용해 오른쪽 무릎 관절안(articular cavity) 내에 주입하였다. 약물을 주입한 후 약 5분 정도 무릎 관절의 신전과 굴곡을 반복 실시하여 MIA가 관절안 내로 잘 퍼지도록 하였다. MIA를 주입하고 3주가 지난 후 무릎에 열이 나고 부종과 압통 반응을 보이면 관절염이 유발된 것으로 판정하였다.

2) 트레드밀 운동 적용

본 연구에서는 소형 동물용 트레드밀(JD-A-09 type, JEUNGDO Bio & Plant Co., Ltd., Korea)을 이용하였으며, Rodrigues 등(2007)과 Byun(2010), Lee(2009), Kim(2010), Han(2006)등의 연구를 응용하여 설정한 운동 프로그램에 따라 실험동물들에게 운동을 적용시켰다.

대조군을 제외한 나머지 세 가지 운동군의 실험동물들은 2일 동안 경사도 0%, 속도 8m/min로 20분간 트레드밀 운동에 대한 적응 훈련을 실시하였고, 1일 휴식 후 본 운동을 실시하였다. 본 운동은 4주에 걸쳐 매일 30분씩 주 5일 간격으로 실시하였으며, 저강도 운동군은 경사도 0%, 속도 8m/min, 중강도 운동군은 경사도 0%, 속도 16m/min, 고강도 운동군은 경사도 0%, 속도 25m/min의 강도를 각각 적용하였다.

운동은 실험동물의 활동이 왕성한 야간 시간대인 저녁 8시에 실시하였으며, 트레드밀의 벨트 하단에 설치된 장치로 10 volts의 전기 자극이 가해지도록 하여 실험동물이 쉬지 않고 계속해서 운동을 할 수 있도록 유도하였다.

3. 결과 측정 방법

1) Western blot 검사법

본 연구에서는 Western blot 검사법을 통해 척수 내 IL-1 β 의 발현량을 분석하였다. 졸레틸(Zoletil, Virbac Laboratories, 프랑스)과 럼퐁(Rompun, 바이엘코리아, 한국)을 1:1의 비율로 혼합한 전신 마취제를 실험동물에게 복강내 주사(2ml/kg)하여 마취시킨 후, 0.9% NaCl 용액으로 심장 관류를 하여 희생시켜 척수 조직을 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 분리를 이용하여 중력 1,000G, 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 원심 분리시켜 획득된 상층액을 단백질량 정량화를 하였다. 정량된 시료는 10% SDS-polyacrylamide gel에서 전기영동을 통해 nitrocellulose(NC) 막에 전이시켰다. 전이가 끝난

NC 막은 TBST(10 nM 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-IL-1 β antibody(Abcam plc, UK)를 1:1000으로 희석하여 4°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, IL-1 β 가 발현된 밴드의 두께와 농도를 Scion Image(Scion, Frederick, MD) 프로그램을 이용하여 산출하였다. 산출된 값을 이용하여 대조군의 IL-1 β 발현량을 100%로 하고, 이를 기준으로 각 군에서의 발현량을 비례 산정하여 평가하였다.

4. 자료 분석

본 연구에서는 운동 강도에 따른 척수 내에서의 IL-1 β 의 발현량을 비교하기 위해 SPSS Win. 12.0 for window를 이용하여 일원배치분산분석(One-way ANOVA)을 통해 집단 간의 차이를 확인하였고, 사후 검정으로 LSD의 다중비교(multiple comparisons test)를 실시하였다. 통계학적 유의수준 α 는 .05로 하였다.

III. 결과

1. Western Blot 검사법을 통한 척수에서의 IL-1 β 발현량 비교

뼈관절염 흰쥐 모델을 대상으로 다양한 강도의 트레드밀 운동을 실시한 후, 운동 강도에 따른 척수 뒤뿌내 IL-1 β 의 발현량을 일원배치분산분석을 통해 비교한 결과 집단 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보여 주었다($p < .05$). 그리고 각 집단 사이의 차이를 알아보기 위해 사후검정을 실시한 결과 모든 집단들 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보여 주었다($p < .05$)(Table 2)(Fig. 1). 그리고 저강도 운동군과 중강도 운동군에서는 대조군에 비해 IL-1 β 의 발현이 효과적으로 감소하여 치료 효과가 우수한 것을 알 수 있었고, 특히 중강도 운동이 IL-1 β 의 발현을 대조군의 절반 수준으로 가장 많이 억제한 것을 볼 수 있었다($p < .05$)(Table 2)(Fig. 1). 하지만, 고강도 운동군은 대조군에 보다 증가한 양상을 보여 운동을 하지 않을 때 보다 증상을 악화시키는 것으로 나타났다($p < .05$)(Table 1)(Fig. 1).



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

Table 1. The comparison of expressions of IL-1 β in spinal cord between four groups

Group (n=60)	Expressions of IL-1 β (Mean \pm SD)				F	p
	CG(n=15)	LEG(n=15)	MEG(n=15)	HEG(n=15)		
	100.00 \pm .00	72.60 \pm 3.84 [†] §	58.67 \pm 2.96 [†] *	108.58 \pm 4.96 [†] * §	676.49	.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 SD; mean \pm standard deviation

CG; control group

LEG; low intensity exercise group

MEG; moderate intensity exercise group

HEG; high intensity exercise group

unit; %

IV. 고찰

뼈관절염으로 인한 통증의 발생 원인에 대해서 아직까지 명확하게 그 기전이 밝혀져 있지는 않다(Im 등, 2010). 하지만, 말초 부위의 염증성 손상으로 발생된 일차 감각신경의 흥분이 지속적으로 척수에 전달될 경우 척수 뒤뿔 내에 있는 신경교 세포가 자극되어 사이토카인을 과다 분비하게 되고, 이로 인해 척수 내에서 염증 반응이 발생하게 될 뿐만 아니라, 척수 내 감각 신경 세포의 민감도가 증가하여 통각 과민과 같은 신경병증성 통증이 발생되는데(Fiorentino 등, 2008; Orita 등, 2011), 이 과정에서 특히 IL-1 β 가 통증 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있다(Whitehead 등, 2010).

별아교 세포(astrocyte)와 미세아교세포(microglia)와 같은 신경교 세포의 증식과 활성화로 인해 발현이 촉진되어 증가된 IL-1 β 는(Nissalo 등, 2002) TNF- α 와의 연합 작용을 통해 IL-6 등 여러 염증성 사이토카인의 발현을 연쇄적으로 증가시킬 뿐만 아니라, 면역 세포로부터 프로스타글란딘의 유출을 자극하게 되는데, 이로 인해 통증을 전달하는 감각 신경 세포의 흥분성 역치가 감소하게 되고, 열적 자극이나 기계적 자극에 대해 민감한 반응을 보이게 되는 것이다(Ingliis 등, 2005).

그리고 IL-1 β 가 사이토카인에 의한 CGRP(calcitonin gene-related peptide) 발현 과정에서 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Fiorentino 등, 2008). 신경 조절 물질인 CGRP는 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 통증 자극에 대해 장기간 동안 신경학적 변화를 나타내고, 정상 및 비정상적인 침해 수용성 자극 전달에 중요한 역할을 하며, substance P와 상호 작용을 하여 substance P의 작용 시간을 연장하고, 척수 내에서 glutamate와 aspartate의 분비를 유도하여 척수시상로(spinothalamic tract)를 활성화시켜 통증을 중추신경계로 전달하는 작용을 한다(Choi 등, 2009; Kim과 Hong, 2008).

따라서 본 연구에서는 운동이 뼈관절염으로 인한 신경병증성 통증 발생의 주요 원인으로 알려진 척수 내 IL-1 β 의 발현 억제에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고, 운동 강도에 따른 발현 변화를 비교하고자 뼈관절염을 유발시킨 실험동물 모델에게 다양한 강도의 트

레드밀 운동을 적용한 후 척수 내 IL-1 β 의 발현량을 western blot 검사법을 통해 분석하였다. 그 결과 저강도 운동군과 중강도 운동군은 운동을 하지 않은 대조군에 비해 IL-1 β 의 발현량이 상당한 수준으로 감소하였고, 특히 중강도 운동군은 대조군보다 절반 수준에 이를 정도로 발현량이 큰 폭으로 감소하여 IL-1 β 발현 억제에 아주 효과적인 것으로 나타났다. 하지만, 이에 반해 고강도 운동군은 대조군에 비해 오히려 증가하는 양상을 보여 주어, IL-1 β 의 발현 억제에는 효과적이지 않은 것으로 나타났다.

뼈관절염 통증 치료에 있어서 척수 내 IL-1 β 발현 억제의 중요성은 여러 선행 연구들에서 찾아볼 수 있다. MIA를 이용하여 뼈관절염을 유발한 동물 모델의 척수에서 IL-1 β 가 증가하고, 이로 인해 신경병증성 통증의 양상이 나타나는데(Im 등, 2010; Narita 등, 2008), Constandil 등(2009)과 Whitehead 등(2010), Fiorentino 등(2008)의 연구에서 IL-1 β 의 발현을 억제할 경우 실험 동물들의 통증성 과민 반응이 감소하게 된다는 것을 확인할 수 있다. 본 연구에서도 저강도 운동군과 중강도 운동군에서 대조군에 비해 IL-1 β 의 발현량이 감소하였는데, 이는 선행 연구들을 토대로 볼 때 관절염 통증을 치료하는 효과가 있다고 판단된다.

Helmark 등(2010)은 뼈관절염 여성 환자를 대상으로 한 연구에서 1RM의 60% 강도로 운동을 한 집단이 대조군에 비해 항염증 사이토카인의 일종인 IL-10이 유의하게 증가한 것을 확인하였는데, 적절한 강도의 운동이 IL-10의 항염증 활동 능력을 증가시켜 염증 유발의 원인이 되는 IL-1 β 와 같은 전염증성 사이토카인의 발현을 억제했기 때문이라고 하였다. 그리고 Choi(2010)와 Baek(2008)은 고강도 운동이 저강도 운동과 중강도 운동보다 염증성 사이토카인의 발현량을 증가시켜 너무 지나친 강도의 운동은 오히려 증상을 악화시킨다는 것을 실험을 통해 제시하였다.

Oh(2003)는 저강도와 중강도 운동은 면역 반응을 활성화시켜 면역 기능을 향상시키지만, 고강도 운동은 면역 조절 기능을 가지고 있으면서 운동 강도에 민감하게 반응하는 IL-2를 감소시킨다고 하였다. 그리고 Paek 등(2006)은 고강도의 운동이 체내 산소 소비량 증가와

함께, 산화 스트레스(oxidative stress)를 발생시키고, 활성 산소종(reactive oxygen species)과 활성 질소종(reactive nitrogen species)에 대한 항산화 방어(antioxidant defense) 체계의 불균형을 초래하여 체내 조직이 손상되고 염증 반응이 일어나며, 이러한 변화는 척수에서도 나타나 신경교 세포에 영향을 미친다고 보고하였다.

본 연구의 결과와 선행 연구들의 결과를 종합해 볼 때, 뼈관절염에 의한 만성 통증이 척수 분절에서의 염증 반응이 IL-1 β 의 발현을 증가시키고, 이로 인한 생리학적 반응으로 감각 신경 세포의 민감성 증가되었기 때문인 것으로 정리할 수 있으며, 적절한 강도의 운동이 다양한 생리학적 기전을 통해 척수 내 IL-1 β 의 발현을 억제해 뼈관절염 통증 치료에 효과적이라는 것을 알 수 있다.

V. 결론

본 연구에서는 인공적으로 뼈관절염을 유발한 흰쥐 모델을 대상으로 운동이 만성 신경병증성 통증 발생에 중요한 역할을 하는 IL-1 β 의 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고, 이 물질의 발현을 가장 효과적으로 억제할 수 있는 운동 강도를 제시하고자 하였다. 그 결과 저강도와 중강에서는 IL-1 β 의 발현을 억제하는데 상당한 효과가 있었지만, 고강도 운동은 대조군에 비해 더 증가시키는 것으로 나타났다. 이러한 결과가 나타난 것은 저강도와 중강도의 운동은 면역 기능과 항염증 활동을 강화시켜 척수 내 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 효과가 있었지만, 고강도의 운동은 과도한 스트레스로 인해 염증 반응이 더욱 증가되었기 때문으로 생각된다.

오늘날 질병 예방과 치료를 위해 운동을 하는 인구가 많이 증가하고 있다. 그러나 많은 사람들이 운동의 긍정적인 부분만 생각하고, 무리한 운동으로 인한 부작용에 대해서는 관심이 부족한 듯하다. 따라서 우리는 가장 최적의 운동 효과를 경험하기 위해서는 조직에 손상을 주거나 증상을 악화시키지 않는 범위 내에서 운동을 해야 할 것이고, 질병 치료에 가장 적합한 운동 강도에 대한 정보를 많은 사람들에게 제시해 주어야 할 것이다.

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.
- 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 JH, Lee CH, Yoo KY et al. Colocalization of calcitonin gene-related peptide and substance P in the purkinje cells in the colchicine-treated gerbil. *Lab Anim Res.* 2009;25(1):15-8.
- 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.
- 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):105-13.
- 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.
- 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, Borglum 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.
- 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.
- 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 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 DH, Hong SH. A proteomic approach for quantitative analysis of calcitonin gene-related peptides in the cerebrospinal fluid obtained from a rat model of chronic neuropathic pain. *Korean J Pain.* 2008;21(2):112-8.
- 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.
- Lee HL. Expression of cytokines and their receptors in rat dorsal root ganglia and spinal cord following chronic constriction injury of the sciatic 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.
- McGarraughy 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.
- 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.
- 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 Musculoskeletal 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. *Korean J Sports Med.* 2009;27(1):27-32.
- Paek NH, Kwak SS, Lee DS et al. Characterization of peroxiredoxins in the gray matter in the spinal cord after acute immobilization stress. *J Trauma Inj.* 2006;19(2):105-12.
- Reid MB, Li YP. Cytokines and oxidative signalling in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(3):225-32.
- Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT et al. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 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, Smitha CGS, Delaney SA et al. Dynamic regulation of spinal pro-inflammatory cytokine release in the rat in vivo following peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun.* 2010;24(4):569-76.

