



듀시엔형 근이영양증과 운동: 운동 유형에 따른 골격근의 구조적, 기능적, 생화학적 효과

Duchenne Muscular Dystrophy and Exercise: Structural, Functional, and Biochemical Effects of Exercise Modality in the Skeletal Muscles

이윤선 · 김종희* 한양대학교

Lee, Yun-Sun · Kim, Jong-Hee* Hanyang Univ.

요약

듀시엔형 근이영양증은 가장 심각한 근이영양증의 형태로, 근육의 위축, 퇴행 및 재생장애를 유발하는 유전성 신경근 질환이다. 운동은 근이영양증의 완화 및 지연을 목적으로 사용되고 있으나, 그 이론적 근거가 아직 불충분하고 그 효과에 대한 연구 결과 또한 일치하지 않는다. 따라서 본 연구에서는 각기 다른 운동 유형이 근이영양증 근육의 구조적, 기능적 및 생화학적 변인에 미치는 효과를 분석하고자 하였다. 근이영양증 동물모델인 mdx(C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J) 마우스를 대상으로 실시된 연구 중 운동의 효과를 검증하고 있는 1993년에서 2017년까지의 논문 43개를 다루었다. 운동의 유형은 treadmill, voluntary wheel running, downhill running 및 swimming 운동으로 나뉘었고, treadmill은 13개의 연구, voluntary wheel running은 11개의 연구, downhill running은 13개의 연구, swimming은 6개의 연구가 분석에 이용되었다. 연구결과 가장 긍정적인 효과를 나타낸 운동은 voluntary wheel running으로, 만성운동을 실시한 9개의 연구 중 7개의 연구 결과가 긍정적이었다. 이는 저강도의 자발적 운동이 mdx 마우스의 근육 병리 지연 및 완화에 효과적일 수 있음을 시사한다.

주요어: 근육 생리, 횡격막, 산화스트레스

Abstract

Duchenne muscular dystrophy(DMD), the most severe form of muscular dystrophy, is a typical hereditary neuromuscular disease that causes severe atrophy, degeneration and regenerative disorder of skeletal muscles. Exercise has been suggested as an effective way to mitigate and delay the pathological symptoms of DMD. However, the rationale behind DMD treatment is lack and the results of the study are inconsistent. Therefore, we investigated the effect of exercise modality on the structure, function, and biochemistry of DMD muscles. We examined 43 articles that could compare the effects of exercise on mdx(C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J), an animal model of DMD. From 1993 to 2017, 13 studies of treadmill exercises, 11 studies of voluntary wheel running, 13 studies of downhill running, and six swimming exercise studies were used. The voluntary wheel running showed the most affirmative effects and the results from seven out of nine studies conducted in the type of chronic exercise were positive. This study provides evidence that spontaneous low-intensity exercise would be beneficial for delaying and alleviating muscular dystrophy.

Key words: Muscle physiology, Diaphragm, Oxidative stress

서론

1. 듀시엔형 근이영양증

듀시엔형 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy; DMD)은 유년기 남아에게 발생하는 대표적인 유전성 신경근 질환이다. DMD는 X염색체(Xp21)의 이상으로 발생하며, 근육세포의 신호 전달 및 보호 역할을 수행하는 세포골격 단백질인 디스트로핀(dystrophin)이 발현되지 않는다. 근이영양증 환자의 골격근은 심각한 위축(atrophy), 퇴행(degeneration) 및 재생 장애(regenerative disorder)를 일으킨다. DMD는 3,500명 중 한 명 꼴로 발생하고(Emery, 1993), 그 증상은 보통 2-4세에 처음 나타나며, 횡격막(diaphragm) 기능 저하에 따른 호흡 장애로 조기사망하게 된다(Blake, Weir, Newey, & Davies, 2002).

듀시엔형 근이영양증 연구는 1950년대부터 시작되었으나, 아직까지 질병을 완치할 수 있는 방법은 없다(Hyzewicz, Ruegg, & Takeda, 2015). 그러나 질병을 완화하고, 지연할 수 있는 방법들이 여러 연구를 통해 제시되고 있다(Muntoni & Wood, 2011). 먼저, 듀시엔형 근이영양증의 문제 유전자 발현부위를 건너뛰는(exon skipping) 방법이 있다. 디스트로핀을 발현하지 못하게 하는 유전자 발현부위인 exon 51번을 skipping 하는 방법이 임상실험을 통해 DMD 환자에게 적용이 될 수 있다는 연구결과가 보고되고 있다(Bladen et al., 2015; Cirak et al., 2011). Exon skipping의 결과 디스트로핀의 발현이 DMD 환자에서 증가한다는 보고가 있어(Cirak et al., 2011), 듀시엔형 근이영양증 치료법으로의 잠재성을 인정받고 있다(Bladen et al., 2015). 또한, 산화스트레스는 근이영양증 환자의 근육 병리 악화의 주 원인 중 하나로서, 근이영양증 환자의 근육은 자유 라디칼(free radical)에 대한 높은 민감성을 나타낸다(Disatnik et al., 1998). 이러한 근육 내 산화스트레스를 감소시키는 방법도 여러 연구에서 긍정적인 결과를 보고하고 있다(Chahbouni et al., 2010; Dorchies et al., 2006; Kim,

Kwak, Thompson, & Lawler, 2013).

근육 내의 근본적인 문제를 다루는 방법과 더불어, 듀시엔형 근이영양증의 지연 및 완화에 대한 운동의 효과를 검증하고자 하는 연구들이 있다. 그러나, 각 연구결과가 일치하지 않고(Hyzewicz, Ruegg, & Takeda, 2015), 아직까지 운동이 보조적인 수단으로 근이영양증 환자에게 긍정적인지 부정적인지에 대한 논란이 있어 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

2. 듀시엔형 근이영양증과 운동

DMD 환자는 골격근의 근력저하를 지속적으로 경험하게 된다(Markert, Ambrosio, Call, & Grange, 2011). 운동은 DMD 환자의 근력저하를 개선하기 위한 대안으로 제시되어왔으며, 저강도 운동이 근이영양증 환자에게 유익하다는 결과가 보고되고 있다(Grange & Call, 2007). 그러나 이를 뒷받침 할 수 있는 이론적 근거가 부족하며, 운동 자체가 골격근 손상을 유발할 수 있기 때문에 운동이 근이영양증 환자에게 부정적이라는 결과 또한 존재한다. 이러한 근이영양증과 운동에 대한 연구결과와 불일치와 부족으로 인해 아직까지 근이영양증 환자에 대한 보조 요법으로서의 운동에 대한 논란이 있고, 윤리적인 문제 또한 포함하고 있다.

3. 듀시엔형 근이영양증 동물모델 mdx mice

mdx 마우스는 듀시엔형 근이영양증 인간 연구에 대안으로 사용되는 동물 모델로 유전자 발현부위인 exon 23에 조기 종결 코돈(termination codon)을 가지고 있어 세포골격 단백질인 디스트로핀을 발현하지 못한다(Dunckley, Manoharan, Villiet, Eperon, & Dickson, 1998). 디스트로핀을 발현하지 못하는 점이 근이영양증 환자와 일치하지만, mdx 마우스의 병리(pathology)는 인간의 병리에 비하여 덜 심각하게 나타난다. 이는 mdx 마우스의 근육퇴행이 출생 후 3~4주부터 나타나지만, 이후 3~12개월 시기에 근육의 재생이 활발하게 이루어지기 때문이다(Grounds &

Torrise, 2004). 이 차이는 사람과 마우스의 무게, 근육에 대한 부하, 그리고 수명의 차이 등이 원인이다 (Hyzewicz, Ruegg, et al., 2015). 하지만, 정도 차이가 존재 할 뿐 mdx 마우스는 골격근과 횡경막의 점진적인 위축, 손실 등이 인간 근이영양증 환자의 질병 진행양상과 매우 흡사하며, 유전적으로 같은 형태를 가진다(Hartel, Granchelli, Hudecki, Pollina, & Gosselin, 2001). 이 외에도 근육의 괴사와, 근섬유의 회복과 손상의 불균형으로 인해 섬유증(fibrosis)이 증가하고, 근육의 거짓 비대(pseudo-hypertrophy)가 일어나는 것이 인간의 병리와 유사하다(Barton, Morris, Musaro, Rosenthal, & Sweeney, 2002; Chamberlain, Metzger, Reyes, Townsend, & Faulkner, 2007). Figure 1.은 mdx와 정상 쥐의 근섬유 형태 및 구조적 특성을 보여주고 있다.

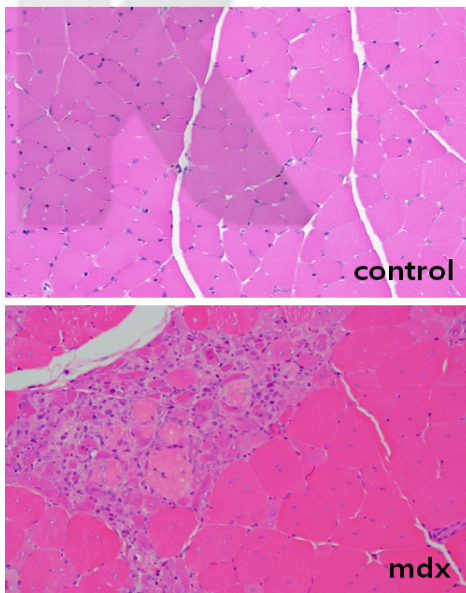


Figure 1. Comparison of morphological characteristics between control & mdx TA (tibialis anterior) muscles

4. mdx 마우스와 운동

운동이 mdx 마우스 근육의 구조적, 생리적, 생화학적 변인에 미치는 효과를 알아 본 연구 결과는 운동

유형에 따라 차이가 있다. 또한 운동을 근이영양증 지연 및 완화의 목적으로 사용한 연구가 있는 반면, 오히려 근 손상을 과도하게 유발하기 위해 사용한 연구도 적지 않다. 운동의 결과도 긍정 혹은 부정 아니면 어떠한 영향도 미치지 못하는 등 각기 다른 방향을 제시하고 있다(Hyzewicz, Ruegg, et al., 2015). 따라서 본 리뷰는 기존 연구들을 운동 유형에 따라 정리·요약하여, 각 운동이 mdx 마우스에 어떠한 영향을 미치는지 분석하는 데 목적이 있다.

자료수집

자료 수집은 학술데이터 베이스인 google 학술검색과 pubmed를 사용하여 진행하였다.“mdx”와 “exercise” 키워드를 넣어 검색하였으며, 대조군과 비교하여 운동 결과를 알 수 있는 연구를 선별했다. 또한, 각 연구를 운동 유형별로 나누어 비교 분석하였다. 운동은 treadmill exercise, voluntary wheel running, downhill running, swimming 4가지가 주로 시행되었으며, 1993년부터 2017년까지의 논문이 선택되었다. treadmill 운동을 진행한 연구는 13개, voluntary wheel running을 진행한 연구는 11개, downhill running을 진행한 연구는 13개, 마지막으로 swimming 운동을 진행한 6개로 총 43개의 연구결과를 분석하였다. 또한, 각 연구는 급성운동(acute exercise)과 만성운동(chronic exercise)으로 나누어 결과를 분석하였으며, 운동의 효과를 긍정(+), 부정(-) 혹은 복합 효과(+/-)로 나누어 나타내었다.

1. Treadmill 운동

Treadmill 운동을 실시한 13개 연구 중 급성운동은 4가지가 리뷰 되었고, 만성운동은 10개 연구가 리뷰 되었다(급성과 만성 운동 효과를 동시에 비교한 논문이 존재하였음) (Table 1).

Treadmill 운동의 강도는 운동 속도를 기준으로 저강도($\leq 9m/min$), 중강도($\leq 12m/min$) 및 고강도($>$

12m/min)로 나뉘었다(Hyzewicz, Ruegg, et al., 2015). 최대 12m/min, 중강도, 1회성 급성운동은 혈장 내 CK와 근섬유의 손상을 증가시켰다. 또한, 섬유증(fibrosis)이 증가하고, 산화스트레스와 염증성 인자들의 발현이 증가하는 등의 부정적인 결과를 보였다(Wooddell et al., 2010; Terrill, Radley-Crabb, Grounds & Arthur, 2012; Radley-Crabb et al., 2012). 이 외에도 고강도 급성운동은 위와 비슷한 결과가 나타났다(Radley-Crabb et al., 2012). 1회성 급성운동은 운동의 강도와 상관없이 모두 mdx 마우스에게 부정적인 영향을 미쳤다. 따라서 급성 treadmill 운동이 mdx 마우스 근육의 병리적 손상을 가중시키는 것으로 보인다.

12m/min, 중강도, 4-12주간의 만성운동은 앞다리 근육의 근력 저하와 섬유증 및 염증을 증가시키고, 근육의 등척성 수축력을 감소시켰다(De Luca et al., 2003; Fraysse et al., 2004; Camerino et al., 2014; Schill et al., 2016; Capogrosso et al., 2017). 이 외에도

운동은 혈장 내 CK를 증가시키는 등의 부정적인 결과를 초래했다(Radley-Crabb et al., 2012). 오르막(7도), 15-23m/min, 고강도 운동은 심장의 비대, 염증세포의 침투율 증가, 섬유증과 지방세포의 증가 및 단백질의 과인산화를 유발했다(Nakamura, Yoshida, Takeda, Dohi, & Ikeda, 2002; Nakamura, Yoshida, Ueda, Takeda, & Ikeda, 2005). 반면에 9m/min으로 실시한 저강도 운동은 산화스트레스 지표인 MDA와 protein carbonyl을 감소시켰다(Kaczor, Hall, Payne, & Tarnopolsky, 2007). 이 결과는 treadmill 운동으로 인해 나타난 최초의 긍정적인 결과이다. 이는 저강도의 treadmill 운동이 mdx 마우스의 근육 병리 완화에 긍정적인 작용을 할 수 있다는 단서를 제공한다. 그러나, 같은 9m/min으로 실시한 다른 연구에서는 IGF-1과 MyoD의 감소가 나타나는 부정적인 결과도 나타나 저강도 treadmill 운동에 대한 추가적인 연구가 필요하다(Okano et al., 2005).

Table 1. Effect of treadmill exercise

Exercise type	Age(yrs)	Exercise protocol	Finding	Effect	Reference
Acute	young: 2~7 months old: 12~19 months	30min, 6-12m/min 1 time	↑ Serum CK ↑ Fiber Damage	negative (-)	Wooddell et al.(2010)
	12 weeks	30min, 12m/min 1 time	↑ Serum CK ↑ Necrosis, ↑ Thiol Oxidation, ↑ mRNA of IL-6	negative (-)	Terrill, Radley-Crabb, Grounds, & Arthur(2012)
	4 weeks	Exercise until the mice are exhausted	↑ Serum CK ↑ Central Nuclei Fiber ↑ Oxidative Stress	negative (-)	Radley-Crabb et al.(2012)
	8-12 weeks	30min, 12m/min 1 time	↑ Muscle Necrosis ↑ Serum CK ↑ mRNA of Inflammatory Cytokine	negative (-)	Silva et al.(2015)
Chronic	3-4 weeks	12m/min 4-8weeks, twice a week	↓ Forelimb Strength ↑ Fiber Necrosis & Infiltration	negative (-)	De Luca et al.(2003)
	6 weeks	7° uphill 15-23m/min, 60min 10weeks, twice a week	↑ Heart Weight ↑ Fiber Infiltration ↑ Fibrosis and Adipose Tissues ↑ Phosphorylation	negative (-)	Nakamura, Yoshida, Takeda, Dohi, & Ikeda(2002) Nakamura,

Exercise type	Age(yrs)	Exercise protocol	Finding	Effect	Reference
Chronic	6 weeks	7° uphill 15-23m/min, 60min 10weeks, twice a week	↑ Phosphorylation	negative (-)	Yoshida, Ueda, Takeda, & Ikeda(2005)
	3-4 weeks	12m/min 4-8weeks, twice a week	↑ Resting Ca ²⁺ ↑ Sarcolemmal Permeability	negative (-)	Fraysse et al.(2004)
	10 weeks	9m/min, 60min 10weeks, 5 times a week	↓ IGF1 ↓ MyoD	negative (-)	Okano et al.(2005)
	4 weeks	9m/min, 30min 8weeks, twice a week	↓ Oxidative Stress Markers (MDA & protein carbonyl)	positive (+)	Kaczor, Hall, Payne, & Tarnopolsky(2007)
	4-5 weeks	12m/min, 30min 4-12weeks, twice a week	↓ Forelimb Strength ↓ mRNA of PGC1- α & Sirt1	negative (-)	Camerino et al.(2014)
	4 weeks	12m/min, 30min 4weeks, twice a week	↓ Exhaustion Time ↓ Basal Oxygen Consumption ↑ Oxidative Stress Markers ↑ HOP	negative (-)	Schill et al.(2016)
	4-5 weeks	12m/min, 30min 4-12weeks	↓ Forelimb Strength ↓ Torque ↓ Isometric Contractile ↑ Muscle Damage	negative (-)	Capogrosso et al.(2017)

2. Voluntary wheel running

Voluntary wheel running은 급성운동 2개, 만성운동 9개가 조사되었으며(Table 2), 운동 기간에 따라 분류되었다. 급성 자발적 휠 달리기 운동은 세포사멸(apoptosis)과 세포막 누출(membrane leak)을 증가시켰다(Podhorska-Okolow et al., 1998; Archer, Vargas, & Anderson, 2006).

한편, 자발적 만성 운동은 혈장 내 CK의 감소, 근섬유 횡단면적의 증가, 간질조직의 감소 등의 결과를 나타냈고(Carter et al., 1995; Bueno Junior et al., 2012), 최대 등척성 토크와 및 근섬유 손상 마커를 감소시키는 등 긍정적인 결과를 보였다(Baltgalvis et al., 2012). 또한, 근육의 활성도 및 근육량을 증가시키

고, 유트로핀(utrophin) 단백질의 증가와 함께 근력의 증가를 가져왔다(Dupont-Versteegden, McCarter, & Katz, 1994; Call, McKeen, Novotny, & Lowe, 2010; Ferry et al., 2015). 하지만, 근섬유의 중심핵(centralized nuclei) 수의 증가와 심장기능 저하도 함께 보고하였다(Bueno Junior et al., 2012; Hourde et al., 2013). 장기간의 만성 자발적 휠 달리기 운동은 근육량을 증가시키고 근육의 피로도를 감소시켰다(Wineinger, Abresch, Walsh, & Carter, 1998). 이는 mdx 마우스의 근육 병리에 대한 장기간 자발적 운동의 긍정적인 측면을 나타내는 결과라고 할 수 있다.

Table 2. Effect of voluntary wheel running exercise

Exercise type	Age(yrs)	Exercise protocol	Finding	Effect	Reference
Acute	12 weeks	For 16 hours	↑ Central Nuclei Fiber ↑ Apoptosis ↓ Expression of Bcl-2 ↑ Expression of Ubiquitin	negative (-)	Podhorska-Okolow et al.(1998)
	4 weeks	For 24 hours	↑ Membrane Leak	negative (-)	Archer, Vargas, & Anderson(2006)
Chronic	young: 4 weeks adult: 6 months	For 4 weeks	↓ Serum CK ↑ Muscle CSA	positive (+)	Carter et al.(1995)
	3 weeks	For 7-10 weeks	↑ Activity Tention ↑ Muscle & Body Weight	positive (+)	Dupont-Versteegden, McCarter, & Katz(1994)
	6 months	For 11 months	↑ Muscle Weight ↓ Fatigue Resistance	positive (+)	Wineinger, Abresch, Walsh, & Carter(1998)
	4 weeks	For 12 weeks	↓ Body Weight ↑ Grip Strength ↑ Specific Tetanic Force	positive (+)	Call, McKeehen, Novotny, & Lowe(2010)
	8 weeks	For 4 weeks	↓ Interstitium Space ↑ Muscle CSA ↑ Ubiquitinated Proteins	positive (+)	Call, et al.(2010)
	8 weeks	For 4 weeks	↑ Isometric Torques ↑ Maximal Isometric Torque ↓ Central Nuclei Myofiber	positive (+)	Baltgalvis et al.(2012)
	4 weeks	For 12 weeks	↑ Central Nuclei ↑ Utrophin ↑ Muscle Force	combined (+/-)	Bueno Junior et al.(2012)
	4 weeks	For 12 weeks	↓ Ventricular Function ↑ mRNA Expression of MHC2	combined (+/-)	Hourde et al.(2013)
	7 months	For 12 weeks	↑ Absolute Maximal Force	positive (+)	Ferry et al.(2015)

3. Down Hill Running

Downhill running 연구는 총 13편의 논문이 조사되었으며(Table 3.), 모두 mdx 마우스의 근육 손상을 유발하기 위한 운동으로 사용되었다(Hyzewicz, Ruegg, et al., 2015). 급성운동은 모두 일회성으로 진행되었으며, 먼저 16도 경사에서 0.6m/min, 5분간의 운동은 bFGF를 감소시키고 같은 경사 10m/min, 5분간의 운동은 혈장 내 CK를 증가시켰다(Clarke, Khakee, & McNeil, 1993; Vilquin et al., 1998). 또한

10도 경사, 8-16m/min, 90분의 운동은 근세포막 항상성(membrane integrity)을 감소시키고(Quinlan et al., 2006), 17도의 경사, 10m/min, 45분의 운동은 등척성 수축력을 감소시키는 부정적인 결과가 나타났다(Whitehead, Streamer, Lusambili, Sachs, & Allen, 2006). 따라서 일회성 downhill running은 mdx 마우스의 병리를 악화시키는 것으로 보인다.

한편, 10주간의 만성운동은 섬유증과 지방세포의 증가, 침투율의 증가, 심장기능의 악화를 초래하고(Nakamura et al., 2002), 단백질의 과인산화 및 IGF-1과

Table 3. Effect of downhill running exercise

Exercise type	Age(yrs)	Exercise protocol	Finding	Effect	Reference
Acute	12 weeks	16°0.6m/min 5min, 1time	↓ bFGF ↑ Membrane Disruptions	negative (-)	Clarke, Khakee, & McNeil(1993)
	32-56 weeks	16°10m/min 5min, 1time	↑ Serum CK	negative (-)	Vilquin et al.(1998)
	7 weeks	10° 8-16m/min 90min, 1time	↑ Muscle Membrane Breakdown	negative (-)	Quinlan et al.(2006)
	7-10 weeks	17°10m/min 45min, 1time	↓ Isometric Force ↑ Membrane Breakdown	negative (-)	Whitehead, Streamer, Lusambili, Sachs, & Allen(2006)
	60 weeks	14°10m/min 45min, 1time	↑ Transverse Relaxation Time Constant (T2)	negative (-)	Mathur et al.(2011)
Chronic	8 weeks	15° 10m/min 10min, 3days	↑ Membrane Breakdown	negative (-)	Brussee, Tardif, & Tremblay(1997)
	6 weeks	7°23m/min 60min, 10weeks	↑ Heart Weight ↑ Infiltration ↑ Fibrosis & Adipose Tissues ↑ Phosphorylation	negative (-)	Nakamura et al.(2002)
	6 weeks	7°23m/min 60min, 10weeks	↑ Phosphorylation	negative (-)	Nakamura et al.(2005)
	6 weeks	7°23m/min 60min, 10weeks	↓ IGF-1 & MyoD	negative (-)	Okano et al.(2005)
	4 weeks	10°10m/min 10min, 3days	↑ Muscle Damage	negative (-)	Anderson et al.(2006)
	4 weeks	16°12m/min 20min, 6weeks	↓ Grip Strength	negative (-)	Bizarro et al.(2009)
	24 weeks	15°17m/min 60min, 7weeks	↓ Grip strength ↑ Fibrosis	negative (-)	Taniguti, Pertille, Matsumura, Santo Neto, & Marques(2011)
10 weeks	15°15m/min 10min, 2weeks	↓Strength ↑ Myoglobinuria ↑ Oedema & Inflammation	negative (-)	Kobayashi, Rader, Crawford, & Campbell(2012)	

MyoD를 감소시켰다(Nakamura et al., 2005; Okano et al., 2005). 또한 15도, 10m/min, 3일간의 운동은 세포막의 붕괴를 증가시키고(Brussee, Tardif, & Tremblay, 1997), 같은 경사에서 15-17m/min으로 실시된 연구에서는 근력의 감소, 섬유증의 증가, 부종 및 염증의 증가 등을 보고했다(Taniguti, Pertille, Matsumura, Santo Neto, & Marques, 2011;

Kobayashi, Rader, Crawford, & Campbell, 2012).

4. Swimming exercise

mdx 마우스를 대상으로 수행된 swimming 연구는 급성운동 1개, 만성운동 5개로 총 6개의 논문이 리뷰에 사용되었으며(Table 4), 실시된 운동시간 및 운

Table 4. Effect of swimming exercise

Exercise type	Age(yrs)	Exercise protocol	Finding	Effect	Reference
Acute	4 weeks	For 20min	↑ Muscle Membrane Breakdown	negative (-)	Bouchentouf, Benabdallah, Mills, & Tremblay(2006)
	5 weeks	15weeks, For 2hours	↓ Sensitivity to Ca ²⁺	negative (-)	Hayes, Lynch, & Williams(1993)
	5 weeks	15weeks, For 2hours	↑ Tension & Relaxation ↑ Fatigue Resistance	positive (+)	Bouchentouf et al.(2006)
Chronic	6-8 weeks	1week, For 30min	↑ Muscle Hypoxia	negative (-)	Matsakas, Yadav, Lorca, & Narkar(2013)
	4 weeks	4weeks, For 1hour	↑ Grip Strength ↑ Expression of Contraction Protein ↑ Energy Metabolism	positive (+)	Hyzewicz, Tanihata, et al.(2015)
	11 months	8weeks, twice a week, For 1hour	↑ Fibrosis ↑ Metalloproteinases	negative (-)	Barbin et al.(2016)

동기간에 따라 구분되었다. 급성운동은 20분 동안의 1회성 수영으로 구성되었으며, 근육 세포막의 붕괴가 일어나는 부정적인 결과가 나타났다(Bouchentouf, Benabdallah, Mills, & Tremblay, 2006).

15주 동안 2시간의 규칙적인 수영운동은 칼슘이온에 대한 민감성을 감소시키는 부정적인 결과를 나타냈다(Bouchentouf et al., 2006). 하지만 같은 프로토콜로 실시한 다른 연구에서는 근육의 수축력이 증가하고, 근육 이완과 피로에 대한 저항이 증가하는 긍정적인 영향을 보고했다(Hayes, Lynch, & Williams, 1993). 이 외에도, 30분, 1주 동안의 수영운동은 근육의 허혈을 증가시키는 부정적인 영향을 미쳤으나(Matsakas, Yadav, Lorca, & Narkar, 2013), 4주간의 수영 운동은 근력 및 수축 단백질 발현을 증가시키는 긍정적인 결과가 나타났다(Hyzewicz, Tanihata, et al., 2015). 하지만, 이와는 상반된 결과로 가장 최근의 연구 결과는 수영 운동이 섬유증을 증가시키고, 단백

질 분해 효소를 증가시키는 것으로 나타났다(Barbin et al., 2016). 따라서 앞으로 추가적인 연구를 통해 상반된 연구결과에 대한 규명이 필요할 것으로 사료된다.

결론 및 제언

리뷰 된 43개의 연구 중 운동의 긍정적인 효과를 가장 많이 보고한 것은 voluntary wheel running이었다(Figure 2, 3). 이러한 결과는 자발적 휠 달리기의 운동 강도와 연관된다. 자발적 휠 달리기는 마우스가 직접 자신의 의지로 실시하는 운동으로, 실험자의 의도로 운동을 수행시키는 트레드밀 운동과는 다르다. 또한, 자발적 휠 달리기는 다른 운동보다 강도 조절이 용이하고 운동 강도가 상대적으로 낮다. 최근의 연구 결과, 저강도의 휠 달리기는 마우스의 세포증식을 증가시키고, 근육의 구조 및 기능을 회복시키는 것으로

밝혀졌으며, 근육 분화세포인 위성 세포(satellite cell)의 활성을 증가시키는 것으로 보고되었다 (Brooks, Hajira, Mohamed, & Alway, 2018). 따라서, 자발적 휠 달리기는 설치류의 근육 재생을 촉진하는 재활요법으로 적절하다(Brooks et al., 2018). 뿐만 아니라 자발적인 운동이 마우스의 스트레스와 우울증 감소에 효과적이라는 보고가 있다(Mul, 2018). 휠 달리기 운동은 근육의 손상과 위축, 퇴행을 특징으로 가지는 mdx 마우스 근육병증의 진행을 완화시키는 것으로 사료된다.

Downhill running은 근육의 신장성 수축을 유발하는 가장 대표적인 운동으로, 신장성 수축은 근육수축형태 중 가장 큰 근육 손상을 유발한다. 따라서 내리막 운동은 역학적 스트레스를 증가시켜, 결국 근육의 손상을 유발하고(Proske & Morgan, 2001), mdx 마우스의 근육 병리를 악화시킬 수 있다. 이러한 결과를 종합하면, 운동의 강도는 저항도 일수록, 더불어 자발적 운동일수록 mdx 마우스의 근육병리 완화에 효과적이고, 급성운동보다 만성운동이 더 효과적인 것으로 사료된다.

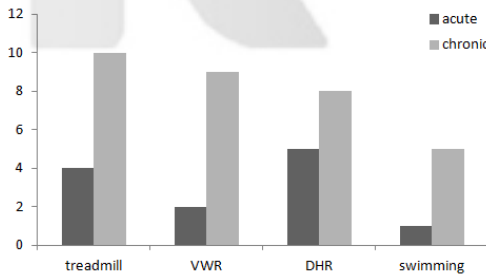


Figure 4. Frequency of publication reporting acute and chronic exercise effect

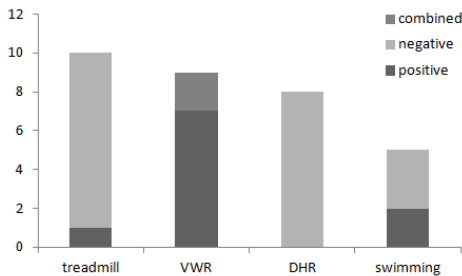


Figure 5. Publications reporting positive, negative, and combined effects of chronic exercise

참고문헌

- Anderson, C. L., De Repentigny, Y., Cifelli, C., Marshall, P., Renaud, J. M., Worton, R. G., & Kothary, R. (2006). The mouse dystrophin muscle promoter/enhancer drives expression of mini-dystrophin in transgenic mdx mice and rescues the dystrophy in these mice. *Mol Ther*, 14(5), 724-734.
- Archer, J. D., Vargas, C. C., & Anderson, J. E. (2006). Persistent and improved functional gain in mdx dystrophic mice after treatment with L-arginine and deflazacort. *FASEB J*, 20(6), 738-740.
- Baltgalvis, K. A., Call, J. A., Cochrane, G. D., Laker, R. C., Yan, Z., & Lowe, D. A. (2012). Exercise training improves plantar flexor muscle function in mdx mice. *Med Sci Sports Exerc*, 44(9), 1671-1679.
- Barbin, I. C., Pereira, J. A., Bersan Rovere, M., de Oliveira Moreira, D., Marques, M. J., & Santo Neto, H. (2016). Diaphragm degeneration and cardiac structure in mdx mouse: potential clinical implications for Duchenne muscular dystrophy. *J Anat*, 228(5), 784-791.
- Barton, E. R., Morris, L., Musaro, A., Rosenthal, N., & Sweeney, H. L. (2002). Muscle-specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice. *J Cell Biol*, 157(1), 137-148.
- Bizarrio, J. C., Cerri, D. G., Rodrigues, L. C., Oliveira, G. L., Nomizo, A., de Araujo, D. D., ... Costa, M. C. (2009). Imatinib mesylate ameliorates the dystrophic phenotype in exercised mdx mice. *J Neuroimmunol*, 212(1-2), 93-101.
- Bladen, C. L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M. E., Kekou, K., Kosma, K., ... Lochmuller, H. (2015). The TREAT-NMD DMD Global

- Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*, 36(4), 395-402.
- Blake, D. J., Weir, A., Newey, S. E., & Davies, K. E. (2002). Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*, 82(2), 291-329.
- Bouchentouf, M., Benabdallah, B. F., Mills, P., & Tremblay, J. P. (2006). Exercise improves the success of myoblast transplantation in mdx mice. *Neuromuscul Disord*, 16(8), 518-529.
- Brooks, M. J., Hajira, A., Mohamed, J. S., & Alway, S. E. (2018). Voluntary wheel running increases satellite cell abundance and improves recovery from disuse in gastrocnemius muscles from mice. *J Appl Physiol*. doi:10.1152/jappphysiol.00451.2017
- Brussee, V., Tardif, F., & Tremblay, J. P. (1997). Muscle fibers of mdx mice are more vulnerable to exercise than those of normal mice. *Neuromuscul Disord*, 7(8), 487-492.
- Bueno Júnior, C. R., Pantaleao, L. C., Voltarelli, V. A., Bozi, L. H., Brum, P. C., & Zatz, M. (2012). Combined effect of AMPK/PPAR agonists and exercise training in mdx mice functional performance. *PLoS One*, 7(9), e45699.
- Call, J. A., McKeehen, J. N., Novotny, S. A., & Lowe, D. A. (2010). Progressive resistance voluntary wheel running in the mdx mouse. *Muscle Nerve*, 42(6), 871-880.
- Camerino, G. M., Cannone, M., Giustino, A., Massari, A. M., Capogrosso, R. F., Cozzoli, A., & De Luca, A. (2014). Gene expression in mdx mouse muscle in relation to age and exercise: Aberrant mechanical-metabolic coupling and implications for pre-clinical studies in Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*, 23(21), 5720-5732.
- Capogrosso, R. F., Mantuano, P., Cozzoli, A., Sanarica, F., Massari, A. M., Conte, E., ... De Luca, A. (2017). Contractile efficiency of dystrophic mdx mouse muscle: in vivo and ex vivo assessment of adaptation to exercise of functional end points. *J Appl Physiol*, 122(4), 828-843.
- Carter, G. T., Wineinger, M. A., Walsh, S. A., Horasek, S. J., Abresch, R. T., & Fowler, W. M., Jr. (1995). Effect of voluntary wheel-running exercise on muscles of the mdx mouse. *Neuromuscul Disord*, 5(4), 323-332.
- Cirak, S., Arechavala-Gomez, V., Guglieri, M., Feng, L., Torelli, S., Anthony, K., ... Muntoni, F. (2011). Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: An open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*, 378(9791), 595-605.
- Clarke, M. S., Khakee, R., & McNeil, P. L. (1993). Loss of cytoplasmic basic fibroblast growth factor from physiologically wounded myofibers of normal and dystrophic muscle. *J Cell Sci*, 106(Pt 1), 121-133.
- De Luca, A., Pierno, S., Liantonio, A., Cetrone, M., Camerino, C., Fraysse, B., ... Conte Camerino, D. (2003). Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*, 304(1), 453-463.
- Disatnik, M. H., Dhawan, J., Yu, Y., Beal, M. F., Whirl, M. M., Franco, A. A., & Rando, T. A. (1998). Evidence of oxidative stress in mdx mouse muscle: Studies of the pre-necrotic state. *J Neurol Sci*, 161(1), 77-84.

- Dunckley, M. G., Manoharan, M., Villiet, P., Eperon, I. C., & Dickson, G. (1998). Modification of splicing in the dystrophin gene in cultured mdx muscle cells by antisense oligoribonucleotides. *Hum Mol Genet*, 7(7), 1083-1090.
- Dupont-Versteegden, E. E., McCarter, R. J., & Katz, M. S. (1994). Voluntary exercise decreases progression of muscular dystrophy in diaphragm of mdx mice. *J Appl Physiol*, 77(4), 1736-1741.
- Emery, A. E. (1993). Duchenne muscular dystrophy--Meryon's disease. *Neuromuscul Disord*, 3(4), 263-266.
- Ferry, A., Benchaouir, R., Joanne, P., Peat, R. A., Mougnot, N., Agbulut, O., & Butler-Browne, G. (2015). Effect of voluntary physical activity initiated at age 7 months on skeletal hindlimb and cardiac muscle function in mdx mice of both genders. *Muscle Nerve*, 52(5), 788-794.
- Fraysse, B., Liantonio, A., Cetrone, M., Burdi, R., Pierno, S., Frigeri, A., ... De Luca, A. (2004). The alteration of calcium homeostasis in adult dystrophic mdx muscle fibers is worsened by a chronic exercise in vivo. *Neurobiol Dis*, 17(2), 144-154.
- Grange, R. W., & Call, J. A. (2007). Recommendations to define exercise prescription for Duchenne muscular dystrophy. *Exerc Sport Sci Rev*, 35(1), 12-17.
- Grounds, M. D., & Torrisi, J. (2004). Anti-TNFalpha (Remicade) therapy protects dystrophic skeletal muscle from necrosis. *FASEB J*, 18(6), 676-682.
- Hartel, J. V., Granchelli, J. A., Hudecki, M. S., Pollina, C. M., & Gosselin, L. E. (2001). Impact of prednisone on TGF-beta1 and collagen in diaphragm muscle from mdx mice. *Muscle Nerve*, 24(3), 428-432.
- Hayes, A., Lynch, G. S., & Williams, D. A. (1993). The effects of endurance exercise on dystrophic mdx mice. I. Contractile and histochemical properties of intact muscles. *Proc Biol Sci*, 253(1336), 19-25.
- Hourde, C., Joanne, P., Medja, F., Mougnot, N., Jacquet, A., Mouisel, E., ... Ferry, A. (2013). Voluntary physical activity protects from susceptibility to skeletal muscle contraction-induced injury but worsens heart function in mdx mice. *Am J Pathol*, 182(5), 1509-1518.
- Hyzewicz, J., Ruegg, U. T., & Takeda, S. (2015). Comparison of Experimental Protocols of Physical Exercise for mdx Mice and Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *J Neuromuscul Dis*, 2(4), 325-342.
- Hyzewicz, J., Tanihata, J., Kuraoka, M., Ito, N., Miyagoe-Suzuki, Y., & Takeda, S. (2015). Low intensity training of mdx mice reduces carbonylation and increases expression levels of proteins involved in energy metabolism and muscle contraction. *Free Radic Biol Med*, 82, 122-136.
- Kaczor, J. J., Hall, J. E., Payne, E., & Tarnopolsky, M. A. (2007). Low intensity training decreases markers of oxidative stress in skeletal muscle of mdx mice. *Free Radic Biol Med*, 43(1), 145-154.
- Kim, J. H., Kwak, H. B., Thompson, L. V., & Lawler, J. M. (2013). Contribution of oxidative stress to pathology in diaphragm and limb muscles with Duchenne muscular dystrophy. *J Muscle Res Cell Motil*, 34(1), 1-13.
- Kobayashi, Y. M., Rader, E. P., Crawford, R. W., & Campbell, K. P. (2012). Endpoint measures

- in the mdx mouse relevant for muscular dystrophy pre-clinical studies. *Neuromuscul Disord*, 22(1), 34-42.
- Markert, C. D., Ambrosio, F., Call, J. A., & Grange, R. W. (2011). Exercise and Duchenne muscular dystrophy: Toward evidence-based exercise prescription. *Muscle Nerve*, 43(4), 464-478.
- Mathur, S., Vohra, R. S., Germain, S. A., Forbes, S., Bryant, N. D., Vandeborne, K., & Walter, G. A. (2011). Changes in muscle T2 and tissue damage after downhill running in mdx mice. *Muscle Nerve*, 43(6), 878-886.
- Matsakas, A., Yadav, V., Lorca, S., & Narkar, V. (2013). Muscle ERRgamma mitigates Duchenne muscular dystrophy via metabolic and angiogenic reprogramming. *FASEB J*, 27(10), 4004-4016.
- Mul, J. D. (2018). Voluntary exercise and depression-like behavior in rodents: are we running in the right direction? *J Mol Endocrinol*, 60(3), R77-R95.
- Muntoni, F., & Wood, M. J. (2011). Targeting RNA to treat neuromuscular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 10(8), 621-637.
- Nakamura, A., Yoshida, K., Takeda, S., Dohi, N., & Ikeda, S. (2002). Progression of dystrophic features and activation of mitogen-activated protein kinases and calcineurin by physical exercise, in hearts of mdx mice. *FEBS Lett*, 520(1-3), 18-24.
- Nakamura, A., Yoshida, K., Ueda, H., Takeda, S., & Ikeda, S. (2005). Up-regulation of mitogen activated protein kinases in mdx skeletal muscle following chronic treadmill exercise. *Biochim Biophys Acta*, 1740(3), 326-331.
- Okano, T., Yoshida, K., Nakamura, A., Sasazawa, F., Oide, T., Takeda, S., & Ikeda, S. (2005). Chronic exercise accelerates the degeneration-regeneration cycle and downregulates insulin-like growth factor-1 in muscle of mdx mice. *Muscle Nerve*, 32(2), 191-199.
- Podhorska-Okolow, M., Sandri, M., Zampieri, S., Brun, B., Rossini, K., & Carraro, U. (1998). Apoptosis of myofibres and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 24(6), 518-531.
- Proske, U., & Morgan, D. L. (2001). Muscle damage from eccentric exercise: Mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol*, 537(Pt 2), 333-345.
- Quinlan, J. G., Wong, B. L., Niemeier, R. T., McCullough, A. S., Levin, L., & Emanuele, M. (2006). Poloxamer 188 failed to prevent exercise-induced membrane breakdown in mdx skeletal muscle fibers. *Neuromuscul Disord*, 16(12), 855-864.
- Radley-Crabb, H., Terrill, J., Shavlakadze, T., Tonkin, J., Arthur, P., & Grounds, M. (2012). A single 30 min treadmill exercise session is suitable for 'proof-of concept studies' in adult mdx mice: a comparison of the early consequences of two different treadmill protocols. *Neuromuscul Disord*, 22(2), 170-182.
- Schill, K. E., Altenberger, A. R., Lowe, J., Periasamy, M., Villamena, F. A., Rafael-Fortney, J. A., & Devor, S. T. (2016). Muscle damage, metabolism, and oxidative stress in mdx mice: Impact of aerobic running. *Muscle Nerve*, 54(1), 110-117.
- Silva, A. A., Leal-Junior, E. C., D'Avila Kde, A., Serra, A. J., Albertini, R., Franca, C. M., ... de Carvalho Pde, T. (2015). Pre-exercise low-level laser therapy improves

- performance and levels of oxidative stress markers in mdx mice subjected to muscle fatigue by high-intensity exercise. *Lasers Med Sci*, 30(6), 1719-1727.
- Taniguti, A. P., Pertille, A., Matsumura, C. Y., Santo Neto, H., & Marques, M. J. (2011). Prevention of muscle fibrosis and myonecrosis in mdx mice by suramin, a TGF-beta1 blocker. *Muscle Nerve*, 43(1), 82-87.
- Terrill, J. R., Radley-Crabb, H. G., Grounds, M. D., & Arthur, P. G. (2012). N-Acetylcysteine treatment of dystrophic mdx mice results in protein thiol modifications and inhibition of exercise induced myofibre necrosis. *Neuromuscul Disord*, 22(5), 427-434.
- Vilquin, J. T., Brussee, V., Asselin, I., Kinoshita, I., Gingras, M., & Tremblay, J. P. (1998). Evidence of mdx mouse skeletal muscle fragility in vivo by eccentric running exercise. *Muscle Nerve*, 21(5), 567-576.
- Whitehead, N. P., Streamer, M., Lusambili, L. I., Sachs, F., & Allen, D. G. (2006). Streptomycin reduces stretch-induced membrane permeability in muscles from mdx mice. *Neuromuscul Disord*, 16(12), 845-854.
- Wineinger, M. A., Abresch, R. T., Walsh, S. A., & Carter, G. T. (1998). Effects of aging and voluntary exercise on the function of dystrophic muscle from mdx mice. *Am J Phys Med Rehabil*, 77(1), 20-27.
- Wooddell, C. I., Zhang, G., Griffin, J. B., Hegge, J. O., Huss, T., & Wolff, J. A. (2010). Use of Evans blue dye to compare limb muscles in exercised young and old mdx mice. *Muscle Nerve*, 41(4), 487-499.

КСІ