

추간판 변성의 생화학적 요인: 추간판 재생에서의 의의

문 성 환

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

Biochemical Factors of Intervertebral Disc Degeneration: Implications for Disc Regeneration

Seong-Hwan Moon, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Brain Korea 21, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

– Abstract –

Intervertebral disc degeneration is main cause of various spinal degenerative conditions, and results in a significant socio-economic burden and morbidity to those affected. Intervertebral disc degeneration is a multifactorial process that has no known curative method. Hence, various factors that cause intervertebral disc degeneration, especially biochemical ones, were discussed in this study.

Key-Words: Intervertebral disc, Degeneration, Biochemical factors

추간판(intervertebral disc)은 반가동성(amphiarthrosis)의 관절로서 위 아래 척추체를 연결하는 해부학적 구조이다. 추간판은 외측부의 섬유륜(anulus fibrosus)과 내측의 수핵(nucleus pulposus)으로 이루어지며 수핵은 주로 당단백(proteoglycan)과 제2형 교원질로 이루어져 있으며 바깥의 섬유륜과 함께 체중을 지탱하게 된다^{1,2,3,4,5,6}. 추간판의 영양 대사는 특이한데 이는 영양분 및 산소 공급, 노폐물 배출을 위한 동맥 및 정맥이 없고 단지 척추체와 추간판의 경계지대에 위치한 종판(end plate)을 경유한 물리적 확산에 의해 영양분 및 산소 공급, 노폐물 배출이 일어난다^{7,8}. 열악한 영양 및 산소 공급과 이로 인한 낮은 산소 분압, 산성(acidic) 환경, 지속적인 체중 부하 및 척추 분절 운동 등으로 나이가 들면서 추간판은 쉽게 변성(degeneration)된다. 추간판의 변성을 유전적^{9,10} 환경적¹¹ 생역학적^{12,13,14,15} 생화학적^{5,16,17,18,19,20,21} 요인으로

구분할 수 있다. 이번 논문에서는 추간판의 변성에 영향을 미치는 여러 요인을 고찰하고 특히 생화학적 요인에 대하여 자세히 알아봄으로서 추간판의 변성을 방지 혹은 역전시킬 수 있는 생화학적 인자들을 규명하여 추간판 질환 치료에 하나의 대안으로 제시하고자 한다.

1. 추간판의 주요 구성 성분

1) 단백질다당(proteoglycan)

추간판의 수핵의 주요 구성 성분이며 강력한 삼투압을 생성하여 수핵내에 양의 압력을 조성하여 추간판이 체중을 지탱하게 해준다^{1,13}. 단백질다당은 친수성(hydrophilic)의 많은 가지를 가진 고분자 구조로서 주위

Address reprint requests to

Seong-Hwan Moon, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine
134, Seodaemunku, Shinchondong, Seoul, Korea

Tel: 82-2-2228-2188, Fax: 82-2-363-1139, E-mail: shmoon@yumc.yonsei.ac.kr

조직으로부터 물분자를 끌어 들이는 주요 추간판 구성 성분인데²²⁾ 나이의 증가, 기계적 손상 등으로 단백다당의 구성 성분의 변화되고 결국은 삼투압 생성능이 감소하여 자기공명영상진단에서 보듯 수분이 빠져나간 추간판의 모습을 보여준다.^{23,24,25)} 단백다당은 추간판 세포가 생산하는 주요 세포 기질이며 단백다당의 양적 질적 변화는 주로 추간판 세포의 기능과^{1,26,27,28,29,30)} 추간판내의 기질 흡수 효소, 기타 추간판 세포에 영향을 미칠 수 있는 사이토카인과 연관이 있다.^{31,32,33,34,35)}

2) 교원질

추간판을 구성하는 교원질의 주로 제2형 교원질이 수핵부를 구성하고 제1형 교원질이 섬유륜을 구성하며 기타 소량의 기타 교원질이 추간판에 포함되어 있다.^{10,36,37)} 특히 제2형 교원질은 연골성 표현형이며 이의 소실은 수핵부의 당단백 양적 질적 변화와 함께 추간판의 주요 변성 소견이다. 교원질은 추간판에서 추간판 세포 및 당백다당을 감싸는 기초 골격 구조로서 특히 교원질 성분이 우세한 섬유륜의 미세 파열은 수핵 성분의 탈출의 원인이 되기도 한다. 추간판의 퇴행과 함께 연골형 표현형인 제2형 교원질이 소실 되고 제1형 교원질이 증가하게 되는데 이를 역전시킬 수 있는 SOX-9 유전자 치료, bone morphogenetic protein-2 유전자 치료, bone morphogenetic protein-7 투여, insulin like growth factor 투여 등이 고안되고 있다.^{38,39,40,41)} 섬유 세포를 자극하고 제1형 교원질 생성을 자극함으로써 섬유륜의 미세 균열을 봉합시키는 치료적 기법도 가능할 것이다.

3) 추간판 세포

단백다당과 교원질을 포함한 주요 추간판 구성 기질의 대사의 주체는 추간판 세포이다. 태생기에는 척색 세포의 비율이 높다가 성인이 되면서 척색 세포는 사멸하고 연골성 표현형을 지닌 추간판 세포만 남게 된다.^{39,42,43)} 최근에는 척색 세포의 역할이 강조되고 있는데 단순히 발생과정의 세포가 아니라 추간판 세포의 기질 생성 및 표현형 유지에 중요한 역할을 한다고 한다.⁴²⁾ 추간판 세포의 고유 형질을 표현하는 표현형은 여러 가지가 알려지고 있는데 초기에는 일반 연골 조직과 구분하기 힘든 제2형 교원질, aggrecan, SOX-9 등이 제시되다가 최근에는 hypoxic induced factor-1, Glucose transporter-1^{44,45)} 등이 추간판 세포의 고유 표현형으로 제시되고 있다. 추간판 세포는 낮은 영양 상태 및 산소 분압으로 대사 작용이 매우 느리며 외부의 기계적, 화학적, 유전적 요인으로 세포 사멸이 일어나 결국은 추간판 변성 및 퇴행이 시작되게

된다.^{46,47,48)} 추간판 변성의 치료 목적으로 추간판 세포의 이식, 유전적 조작, 성장 인자 투여 등이 시도되고는 있지만 아직 임상적으로 사용할 만한 연구 성과는 없는 실정이다.^{27,31,49,50,51,52)} 추간판 조직 재생을 위해서는 단순히 한 두 가지의 생물학적 방법으로는 불가능할 것으로 사료되며 복합적인 생물학적, 생역학적, 세포이식 기술, 조직 공학 기술이 합해져야 가능할 것으로 생각된다.

2. 추간판 세포 대사에 영향을 미치는 인자

1) 생역학적 요인

인간의 추간판은 직립보행에 적응하기 위하여 많은 하중을 견뎌야 한다. 특히 역기 들기 등의 운동시에는 주위의 척추골의 파괴 한계를 넘는 17000 Neuton의 힘이 추간판에 전달되기도 한다.^{53,54)} 이러한 과도한 하중을 적절히 배분하고 주위 척추체에 하중 집중을 막아주기 위해서는 압력에 저항하는 유동성의 수핵이 압력을 주위 섬유륜에 균등하게 전달함으로써 수핵부의 압박력이 섬유륜의 인장력으로 변환되게 된다. 최외측 섬유륜의 섬유 인장도는 가장 높으며 이행부위 섬유륜의 인장도는 이보다 낮은데 이는 섬유륜의 이중 역할로서 이행부위 섬유륜은 외측의 섬유륜에 대해 완충 역할을 한다.⁵⁵⁾ 생역학적 인자만으로 추간판 변성을 설명할 수는 없으며 추간판에 가해지는 생역학적 힘의 세기, 빈도, 정적, 동적 상태에 따라 다양하게 추간판에 작용하며 단지 과도한, 지속적인 압박력은 추간판 세포사멸을 조장시켜 퇴행의 원인이 되기도 한다.⁵⁶⁾ 결국 일시적인 압박력은 충분히 추간판이 견딜 수 있는 듯하나 압박력 사이의 충분한 세포 대사의 회복과 기질 재생의 기간 없는 지속적인 생역학적 힘은 추간판에 악영향을 끼칠 것으로 생각된다. 생역학적으로 불리한(척추 불안정성, 외상 등) 척추의 추간판을 단순히 생화학적 생물학적 방법으로 교정하기는 무리가 있으며 생역학적 안정성을 회복한 후 생물학적 재생을 시도하여야 할 것이다.

2) 유전적 요인

모든 질환이 그렇듯이 추간판 변성에서 유전적 요인은 중요한 부분을 차지하고 있다. 임상적 추간판 질환의 유병률을 보면 유전적 배경이 있는 경우가 유병률이 높으며 그 질환의 심각도도 증가한다고 한다. 현재까지 밝혀진 유전적 요인은 vitamin D receptor, collagen IX gene, aggrecan gene, interleukin-1 gene, matrix metalloproteinase-3 gene^{10,57,58,59,60,61,62,63,64,65)} 등이 있다. 환경적 요인이

이미 내재된 유전적 요인과 상호 작용하여 질환의 발현에 관여할 수 있으므로 유전적 요인만 독립적으로 고려해서는 안 되겠다⁵⁷⁾.

3) Transforming growth factor-b1

Transforming growth factor-b1 (TGF-b1)은 세포의 성숙 및 분화를 촉진시키는 성장 인자로서 관절 연골, 골격, 추간판 조직에도 많이 포함되어 있다. 정상시에는 비활성형으로 있다가 손상이 있거나 국소 재생이 필요할 때 활성형으로 바뀌어 세포의 증식, 성숙, 분화를 촉진한다^{66,67)}. 추간판 재생의 생물학적 자극 인자로 사용되고 있는데 특히 추간판 세포에 TGF-b1 유전자를 전달하고 전달 유전자를 발현시켜 추간판 기질 성분인 단백당 생성을 유도하고 있다⁵²⁾. 이러한 고무적인 결과에도 불구하고 TGF-b1 하나만으로 추간판 기질 재생을 도모할 수 없으며 좀더 복합적인 성장 인자들의 자극이 필요하리라 사료된다. TGF-b1 유전자 전달시 경막 혹은 척수에 의외로 전달되었을 때는 과도한 세포 분화, 기질 생성, 특히 교원질 생성 자극으로 척수섬유화 경막 증식에 의한 척수압박의 가능성도 있음에 주의해야 하겠다^{50,68,69)}.

4) Bone morphogenetic protein-2, osteogenic protein-1

Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)는 TGF-b1과 같은 소속의 TGF superfamily로서 동일한 세포내 신호전달 기전과 유사한 기능을 가지고 있다^{70,71)}. 전통적으로 BMP-2는 골형성 인자로서 척추 유합 골유합을 유도하는 성장 인자로 알려져 왔으나 관절 연골, 척추 추간판과 같은 연골성 표현형을 보이는 조직에서도 골형성 없이 연골형 표현을 발현하는 인자로 새로이 소개되고 있다^{30,39,72,73,74)}. TGF-b1은 추간판 퇴행 모델에서 이미 과도하게 발현되는 인자이나 BMP-2는 퇴행과 함께 발현 감소됨으로 퇴행시 기질 재생의 목적으로는 BMP-2 공급이 이론적으로 더 합당하다고 볼 수 있다^{30,70,74)}. BMP-7은 osteogenic protein-1 (OP-1)으로도 불리며 추간판 세포에 강력한 기질 생성 효과를 발휘하여 BMP-1과 함께 추간판 재생에 중요한 후보 성장 인자로 대두되고 있다^{31,40,75)}.

5) Insulin like growth factor-1

Insulin like growth factor-1 (IGF-1)은 TGF superfamily에 속하지 않는 성장 인자이며 추간판에서 발현되며 TGF-b1보다는 다소 약한 세포 분화, 기질 생성 작용을 가지므로 과도한 기질 생성의 우려를 줄이면서 추간판 기질 재생을 유도하는 성장 인자이다^{70,71)}. 또한 추간판

변성의 주요 원인 중의 하나인 세포사멸에서 추간판 세포를 보호하는 효과는 특히 주목할 필요가 있다⁷⁶⁾. 역시 IGF-1 단독으로 추간판 기질 재생을 도모할 수 없으며 TGF-b1, BMP-2, BMP-7 등의 성장 인자와 동시에 작용하면 더 향상된 생물학적 반응을 얻을 수 있을 것이다⁷⁷⁾.

6) Nitric oxide

Nitric Oxide (NO)는 세포내 신호전달 물질로서 거의 모든 세포에 영향을 끼치며 성장, 분화, 세포사멸, 면역 등 거의 모든 세포 기능에 관여한다. 퇴행 탈출된 추간판에서 NO가 자연적으로 분비되며 이렇게 분비된 NO는 주위의 신경근도 자극하면서 추간판 세포 대사에 영향을 미친다^{19,20,21,78)}. NO 자체가 추간판 세포사멸을 유도할 수 있으며 기질 생성을 저하시키기도 한다^{79,80,81)}. 직접적인 NO 작용을 봉쇄하는 물질의 독성이 심함으로 이를 임상적으로 사용할 수는 없지만 한 단계 전 즉 NO 생성을 유발하는 인자를 차단함으로써 NO의 세포 작용을 조절할 수 있을 것이다.

7) Prostaglandin

염증성 사이토카인으로서 생체의 염증 반응 면역 반응을 포함한 여러 생리 작용이 있다. 특히 퇴행 탈출된 추간판 조직은 prostaglandin E2를 분비하며^{19,82)} 이로 인하여 추간판 기질 대사에 영향을 미치며 결국 염증성 사이토카인의 발생을 조절함으로써 추간판 대사에 간접적인 영향을 끼칠 수 있다^{83,84,85)}.

8) Tumor necrosis factor-1

Tumor necrosis factor-1 (TNF-1)은 퇴행 탈출된 추간판에서 생성되며 이는 주위의 신경근을 자극하여 추간판 탈출증시 생기는 신경 병변의 주요 원인 인자이다^{86,87)}. 나이가 들면서 진행되는 추간판 퇴행에서 TNF-a, TNF-a receptor의 발현이 증가함과 TNF-a에 의한 기질 생성 변화를 볼 때 TNF-a는 추간판 퇴행의 일부 요인이라고 여겨진다^{88,89)}. 추간판 변성과 상관없이 추간판 탈출증에 의한 요추근 신경병증에서 TNF-a에 대한 항체가 치료적으로 사용되고 있다^{90,91)}.

9) Matrix metalloproteinase

Matrix metalloproteinase (MMP)는 다양한 종류가 있으며 주로 기질을 분해시키는 역할을 담당한다. 독립적인 효소라기 보다는 tissue inhibitor of matrix metallopro-

teinase (TIMP)와의 활성도 차이로 기질 흡수의 증가 감소를 일으킨다고 한다^{32,92}. 퇴행된 추간판, 특히 탈출된 추간판에서는 MMP가 다량 발현하며 이로 인하여 추간판 기질의 흡수가 진행된다⁹². 추간판 기질 재생을 위하여 MMP를 선택적으로 제한하거나 TIMP의 발현을 조절하는 전략을 선택할 수 있겠다⁹³.

10) 세포사멸

발생 초기의 추간판에 비해 노화 퇴행된 추간판에서 추간판 세포의 괴사, 사멸이 관찰되는 것으로 보아 이로 인한 부적절한 추간판 기질 재생이 추간판 퇴행의 주요 원인으로 여겨지고 있다. 세포사멸의 인자인 Fas/Fas-ligand가 추간판 세포에서 발견되며 추간판 퇴행의 시작 후 Fas/Fas-ligand 발현이 증가하는 것으로 보아 세포사멸 기전이 퇴행과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다

94,95,96,97,98)

3. 추간판 조직 재생

1) 유전자 전달법

추간판 기질 재생을 유도하는 인자 중 가장 강력한 것은 성장 인자이다. 성장 인자의 일회성 투여로는 만성 경과를 가지는 추간판 변성에 그리 큰 생물학적 영향을 줄 수 없으므로 지속적인 성장 인자로 추간판 조직을 자극하기 위해서는 세련된 약물 전달체가 필요하다. 현재까지 연구된 바로는 유전자 전달법이 지속적 성장 인자 발현에 가장 효율적이다⁹⁹. TGF- β 1, IGF-1, BMP-2, OP-1 각각 혹은 동시 유전자 전달한 경우 대체적으로 세포 증식 및 당단백 생성 증가, 교원질 생성 증가를 유도할 수 있으며 일부 동물 실험에서는 추간판 간격의 회복도 보고하고 있으나 아직 소형 동물 실험이며 인간과 다르게 강력한 재생 능력을 가진 동물에 시행된 실험 결과이므로 전적으로 신뢰할 수는 없다^{39,52,77,100}.

2) 세포이식법

추간판 환경은 낮은 pH, 낮은 산소 분압 등으로 이식된 세포가 생존하기에는 아주 열악한 조건이지만 최근 세포이식 실험에서는 이식된 세포가 생존한다고 한다^{101,102,103}. 이식 가능한 세포는 관절 연골 세포, 추간판 세포, 중간엽줄기세포 등이 사용되며 세포만 이식하는 방법과 지지체를 이용하여 이식하는 방법이 고안되고 있다^{101,103,104,105,106}. 이러한 다양한 시도에도 불구하고 아직 세

포 치료만으로 추간판의 재생을 유도할 수는 없다.

3) 추간판 기질 흡수 억제

생화학적 인자 중 추간판의 기질을 파괴하는 인자들 (MMPs, NO, PGE2, TNF- α)이 있으며 이런 인자의 발현을 감소시키거나 작용을 길항함으로써 추간판 기질을 유지할 수 있는 방법도 고안할 수 있다. 현재까지 보고된 바로는 MMP의 길항 인자인 TIMP를 발현시켜 기질 유지 혹은 기질생성을 상승시켰다고 한다⁹³. Interleukin receptor antagonist도 추간판내 염증성 반응의 시초를 차단함으로써 기질 재생에 도움을 줄 수 있으리라 유추할 수도 있다. 선택적으로 염증성 사이토카인을 차단할 수는 있으나 아직 추간판 기질 대사에 영향이 있다는 보고는 없다.

결 론

추간판의 변성을 초래하는 개별적인 요인들은 많이 밝혀져 있으나 각 요인들간의 상호 작용, 유전적 환경적 조건의 상호 반응, 각 인자들의 발현 시기 및 정도에 대한 포괄적인 이해는 부족하며 단지 부족한 인자에 대한 보충, 과발현 인자에 대한 길항을 치료의 전제로 세우면서 생물학적 접근법을 시도하고 있다. 앞으로 더욱 깊은 연구를 통해 추간판 변성에 대한 이해의 지평을 넓혀야 하겠다.

참고문헌

- 1) Fortuniak J, Jaskolski D, Tybor K, Komunski P, Zawirski M: Role of proteoglycans and glycosaminoglycans in the intervertebral disc degeneration. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 324-327.
- 2) Lyons G, Eisenstein SM, Sweet MB: Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 443-453.
- 3) Nishiyama H: Biochemical and immunological study of lumbar disc degeneration. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1985; 59: 1119-1131.
- 4) Tertti M, Paajanen H, Laato M, Aho H, Komu M, Kormanen M: Disc degeneration in magnetic resonance imaging. A comparative biochemical, histologic, and radiologic study in cadaver spines. *Spine* 1991; 16: 629-634.

- 5) **Cassinelli EH, Hall RA, Kang JD:** *Biochemistry of intervertebral disc degeneration and the potential for gene therapy applications.* Spine J 2001; 1: 205-214.
- 6) **Mirza SK, White AA 3rd:** *Anatomy of intervertebral disc and pathophysiology of herniated disc disease.* J Clin Laser Med Surg 1995; 13: 131-142.
- 7) **Antoniu J, Demers CN, Beaudoin G, et al.:** *Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity.* Magn Reson Imaging 2004; 22: 963-972.
- 8) **Benneker LM, Heini PF, Alini M, Anderson SE, Ito K:** *2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration.* Spine 2005; 30: 167-173.
- 9) **Adams MA, Roughley PJ:** *What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?* Spine 2006; 31: 2151-2161.
- 10) **Seki S, Kawaguchi Y, Mori M, et al.:** *Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population.* J Hum Genet 2006; 51: 1063-1067.
- 11) **Battie MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K:** *1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins.* Spine 1995; 20: 2601-2612.
- 12) **Iatridis JC, Mente PL, Stokes IA, Aronsson DD, Alini M:** *Compression-induced changes in intervertebral disc properties in a rat tail model.* Spine 1999; 24: 996-1002.
- 13) **Palmer EI, Lotz JC:** *The compressive creep properties of normal and degenerated murine intervertebral discs.* J Orthop Res 2004; 22: 164-169.
- 14) **Stokes IA, Counts DF, Frymoyer JW:** *Experimental instability in the rabbit lumbar spine.* Spine 1989; 14: 68-72.
- 15) **Wang YJ, Shi Q, Lu WW, et al.:** *Cervical intervertebral disc degeneration induced by unbalanced dynamic and static forces: a novel in vivo rat model.* Spine 2006; 31: 1532-1538.
- 16) **Adams MA:** *Biomechanics of back pain.* Acupunct Med 2004; 22: 178-188.
- 17) **Crean JK, Roberts S, Jaffray DC, Eisenstein SM, Duance VC:** *Matrix metalloproteinases in the human intervertebral disc: role in disc degeneration and scoliosis.* Spine 1997; 22: 2877-2884.
- 18) **Elfervig MK, Minchew JT, Francke E, Tsuzaki M, Banes AJ:** *IL-1beta sensitizes intervertebral disc annulus cells to fluid-induced shear stress.* J Cell Biochem 2001; 82: 290-298.
- 19) **Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF 3rd, Evans CH:** *Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2.* Spine 1996; 21: 271-277.
- 20) **Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Evans CH:** *Herniated cervical intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2.* Spine 1995; 20: 2373-2378.
- 21) **Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, Georgescu HI, Evans CH:** *Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases.* Spine 1997; 22: 1065-1073.
- 22) **Lipson SJ, Muir H:** *1980 Volvo award in basic science. Proteoglycans in experimental intervertebral disc degeneration.* Spine 1981; 6: 194-210.
- 23) **Benneker LM, Heini PF, Anderson SE, Alini M, Ito K:** *Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration.* Eur Spine J 2005; 14: 27-35.
- 24) **Johannessen W, Auerbach JD, Wheaton AJ, et al.:** *Assessment of human disc degeneration and proteoglycan content using T1rho-weighted magnetic resonance imaging.* Spine 2006; 31: 1253-1257.
- 25) **Zhou H, Hou S, Shang W, et al.:** *A new in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration characterized by MRI, radiography, CT/discogram, biochemistry, and histology.* Spine 2007; 32: 864-872.
- 26) **Chiba K, Andersson GB, Masuda K, Thonar EJ:** *Metabolism of the extracellular matrix formed by intervertebral disc cells cultured in alginate.* Spine 1997; 22: 2885-2893.
- 27) **Chujo T, An HS, Akeda K, et al.:** *Effects of growth differentiation factor-5 on the intervertebral disc--in vitro bovine study and in vivo rabbit disc degeneration model study.* Spine 2006; 31: 2909-2917.
- 28) **Cs-Szabo G, Ragasa-San Juan D, Turumella V, Masuda K, Thonar EJ, An HS:** *Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the anulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degen-*

- eration. *Spine* 2002; 27: 2212-2219.
- 29) **Erwin WM, Ashman K, O'Donnel P, Inman RD:** Nucleus pulposus notochord cells secrete connective tissue growth factor and up-regulate proteoglycan expression by intervertebral disc chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3859-3867.
- 30) **Fei QM, Jiang XX, Chen TY, et al.:** Changes with age and the effect of recombinant human BMP-2 on proteoglycan and collagen gene expression in rabbit anulus fibrosus cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2006; 38: 773-779.
- 31) **Chubinskaya S, Kawakami M, Rappoport L, Matsumoto T, Migita N, Rueger DC:** Anti-catabolic effect of OP-1 in chronically compressed intervertebral discs. *J Orthop Res* 2007; 25: 517-530.
- 32) **Kozaci LD, Guner A, Oktay G, Guner G:** Alterations in biochemical components of extracellular matrix in intervertebral disc herniation: role of MMP-2 and TIMP-2 in type II collagen loss. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 431-436.
- 33) **Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA:** Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol* 2004; 204: 47-54.
- 34) **Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA:** Human disc degeneration is associated with increased MMP 7 expression. *Biotech Histochem* 2006; 81: 125-131.
- 35) **Seguin CA, Bojarski M, Pilliar RM, Roughley PJ, Kandel RA:** Differential regulation of matrix degrading enzymes in a TNF α -induced model of nucleus pulposus tissue degeneration. *Matrix Biol* 2006; 25: 409-418.
- 36) **Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N:** 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. *Spine* 1997; 22: 2781-2795.
- 37) **Schollmeier G, Lahr-Eigen R, Lewandrowski KU:** Observations on fiber-forming collagens in the anulus fibrosus. *Spine* 2000; 25: 2736-2741.
- 38) **Paul R, Haydon RC, Cheng H, et al.:** Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease. *Spine* 2003; 28: 755-763.
- 39) **Kim DJ, Moon SH, Kim H, et al.:** Bone morphogenetic protein-2 facilitates expression of chondrogenic, not osteogenic, phenotype of human intervertebral disc cells. *Spine* 2003; 28: 2679-2684.
- 40) **Masuda K, Imai Y, Okuma M, et al.:** Osteogenic pro-*tein-1* injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit anular puncture model. *Spine* 2006; 31: 742-754.
- 41) **Zhang R, Ruan D, Zhang C:** Effects of TGF- β 1 and IGF-1 on proliferation of human nucleus pulposus cells in medium with different serum concentrations. *J Orthop Surg* 2006; 1: 9.
- 42) **Cappello R, Bird JL, Pfeiffer D, Bayliss MT, Dudhia J:** Notochordal cell produce and assemble extracellular matrix in a distinct manner, which may be responsible for the maintenance of healthy nucleus pulposus. *Spine* 2006; 31: 873-882; discussion 883.
- 43) **Chen J, Yan W, Setton LA:** Molecular phenotypes of notochordal cells purified from immature nucleus pulposus. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 3: S303-311.
- 44) **Agrawal A, Guttapalli A, Narayan SB, Albert TJ, Shapiro IM, Risbud MV:** Normoxic stabilization of HIF-1 α drives glycolytic metabolism and regulates aggrecan gene expression in rat nucleus pulposus cells of the intervertebral disc. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007.
- 45) **Rajpurohit R, Risbud MV, Ducheyne P, Vresilovic EJ, Shapiro IM:** Phenotypic characteristics of the nucleus pulposus: expression of hypoxia inducing factor-1, glucose transporter-1 and MMP-2. *Cell Tissue Res* 2002; 308: 401-407.
- 46) **Gruber HE, Hanley EN Jr:** Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine* 1998; 23: 751-757.
- 47) **Gruber HE, Ingram JA, Norton HJ, Hanley EN Jr:** Senescence in cells of the aging and degenerating intervertebral disc: immunolocalization of senescence-associated β -galactosidase in human and sand rat discs. *Spine* 2007; 32: 321-327.
- 48) **Zhao CQ, Jiang LS, Dai LY:** Programmed cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis* 2006; 11: 2079-2088.
- 49) **Iwashina T, Mochida J, Sakai D, et al.:** Feasibility of using a human nucleus pulposus cell line as a cell source in cell transplantation therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31: 1177-1186.
- 50) **Larson JW 3rd, Levicoff EA, Gilbertson LG, Kang JD:** Biologic modification of animal models of intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 2: 83-87.
- 51) **Moon SH, Gilbertson LG, Nishida K, et al.:** Human

- intervertebral disc cells are genetically modifiable by adenovirus-mediated gene transfer: implications for the clinical management of intervertebral disc disorders. Spine 2000; 25: 2573-2579.*
- 52) **Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG, et al.:** *Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an in vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. Spine 1999; 24: 2419-2425.*
- 53) **Adams MA, McMillan DW, Green TP, Dolan P:** *Sustained loading generates stress concentrations in lumbar intervertebral discs. Spine 1996; 21: 434-438.*
- 54) **Shirazi-Adl A, Ahmed AM, Shrivastava SC:** *A finite element study of a lumbar motion segment subjected to pure sagittal plane moments. J Biomech 1986; 19: 331-350.*
- 55) **Guerin HL, Elliott DM:** *Quantifying the contributions of structure to annulus fibrosus mechanical function using a nonlinear, anisotropic, hyperelastic model. J Orthop Res 2007; 25: 508-516.*
- 56) **Lotz JC, Colliou OK, Chin JR, Duncan NA, Liebenberg E:** *Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study. Spine 1998; 23: 2493-2506.*
- 57) **Chan D, Song Y, Sham P, Cheung KM:** *Genetics of disc degeneration. Eur Spine J 2006; 15 Suppl 3: S317-325.*
- 58) **Cheung KM, Chan D, Karppinen J, et al.:** *Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population. Spine 2006; 31: 1143-1148.*
- 59) **Battie MC, Videman T:** *Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. J Bone Joint Surg Am 2006; 88 Suppl 2: 3-9.*
- 60) **Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, et al.:** *Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. Eur Spine J 2006; 15: 613-619.*
- 61) **Jim JJ, Nojonen-Hietala N, Cheung KM, et al.:** *The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration. Spine 2005; 30: 2735-2742.*
- 62) **Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, et al.:** *Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. Epidemiology 2004; 15: 626-633.*
- 63) **Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, et al.:** *Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. Ann Rheum Dis 2004; 63: 71-77.*
- 64) **Nojonen-Hietala N, Kyllonen E, Mannikko M, et al.:** *Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1208-1214.*
- 65) **Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, et al.:** *COL9A3 gene polymorphism and obesity in intervertebral disc degeneration of the lumbar spine: evidence of gene-environment interaction. Spine 2002; 27: 2691-2696.*
- 66) **Grimaud E, Heymann D, Redini F:** *Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders. Cytokine Growth Factor Rev 2002; 13: 241-257.*
- 67) **Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W:** *Transforming growth factor-beta1 to the bone. Endocr Rev 2005; 26: 743-774.*
- 68) **Sobajima S, Kompel JF, Kim JS, et al.:** *A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology. Spine 2005; 30: 15-24.*
- 69) **Vadala G, Sowa GA, Kang JD:** *Gene therapy for disc degeneration. Expert Opin Biol Ther 2007; 7: 185-196.*
- 70) **Murakami H, Yoon ST, Attallah-Wasif ES, Tsai KJ, Fei Q, Hutton WC:** *The expression of anabolic cytokines in intervertebral discs in age-related degeneration. Spine 2006; 31: 1770-1774.*
- 71) **Yoon DM, Fisher JP:** *Chondrocyte signaling and artificial matrices for articular cartilage engineering. Adv Exp Med Biol 2006; 585: 67-86.*
- 72) **Gu H, Lv G, Liu L:** *Adenovirus-mediated human bone morphogenetic protein 2 gene transferred to rabbit intervertebral disc cells in vitro. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2006; 20: 820-824.*
- 73) **Omlor GW, Lorenz H, Engelleiter K, et al.:** *Changes in gene expression and protein distribution at different stages of mechanically induced disc degeneration-an in vivo study on the New Zealand white rabbit. J Orthop Res 2006; 24: 385-392.*
- 74) **Zhang Y, An HS, Thonar EJ, Chubinskaya S, He TC, Phillips FM:** *Comparative effects of bone morphogenetic proteins and sox9 overexpression on extracellular matrix metabolism of bovine nucleus pulposus cells. Spine 2006; 31: 2173-2179.*

- 75) **Miyamoto K, Masuda K, Kim JG, et al.:** *Intradiscal injections of osteogenic protein-1 restore the viscoelastic properties of degenerated intervertebral discs. Spine J* 2006; 6: 692-703.
- 76) **Gruber HE, Norton HJ, Hanley EN Jr:** *Anti-apoptotic effects of IGF-1 and PDGF on human intervertebral disc cells in vitro. Spine* 2000; 25: 2153-2157.
- 77) **Sobajima S, Kim JS, Gilbertson LG, Kang JD:** *Gene therapy for degenerative disc disease. Gene Ther* 2004; 11: 390-401.
- 78) **Benallaoua M, Richette P, Francois M, et al.:** *Modulation of proteoglycan production by cyclic tensile stretch in intervertebral disc cells through a post-translational mechanism. Biorheology* 2006; 43: 303-310.
- 79) **Kohyama K, Saura R, Doita M, Mizuno K:** *Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: biological understanding of intervertebral disc degeneration. Kobe J Med Sci* 2000; 46: 283-295.
- 80) **Rannou F, Richette P, Benallaoua M, et al.:** *Cyclic tensile stretch modulates proteoglycan production by intervertebral disc annulus fibrosus cells through production of nitrite oxide. J Cell Biochem* 2003; 90: 148-157.
- 81) **Liu GZ, Ishihara H, Osada R, Kimura T, Tsuji H:** *Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. Spine* 2001; 26: 134-141.
- 82) **Sobajima S, Shimer AL, Chadderdon RC, et al.:** *Quantitative analysis of gene expression in a rabbit model of intervertebral disc degeneration by real-time polymerase chain reaction. Spine J* 2005; 5: 14-23.
- 83) **Roberts S, Butler RC:** *Inflammatory mediators as potential therapeutic targets in the spine. Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 257-266.
- 84) **Burke JG, RW GW, Conhyea D, et al.:** *Human nucleus pulposus can respond to a pro-inflammatory stimulus. Spine* 2003; 28: 2685-2693.
- 85) **Miyamoto H, Saura R, Doita M, Kurosaka M, Mizuno K:** *The role of cyclooxygenase-2 in lumbar disc herniation. Spine* 2002; 27: 2477-2483.
- 86) **Ozaktay AC, Cavanaugh JM, Asik I, DeLeo JA, Weinstein JN:** *Dorsal root sensitivity to interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor in rats. Eur Spine J* 2002; 11: 467-475.
- 87) **Miyamoto H, Saura R, Harada T, Doita M, Mizuno K:** *The role of cyclooxygenase-2 and inflammatory cytokines in pain induction of herniated lumbar intervertebral disc. Kobe J Med Sci* 2000; 46: 13-28.
- 88) **Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C, Paesold G, Jochum M, Boos N:** *Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF-alpha-receptors, and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the aging intervertebral disc. Ann N Y Acad Sci* 2007; 1096: 44-54.
- 89) **Seguin CA, Pilliar RM, Roughley PJ, Kandel RA:** *Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue. Spine* 2005; 30: 1940-1948.
- 90) **Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al.:** *The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. Spine* 2006; 31: 2759-2766.
- 91) **Autio RA, Karppinen J, Niinimäki J, et al.:** *The effect of infliximab, a monoclonal antibody against TNF-alpha, on disc herniation resorption: a randomized controlled study. Spine* 2006; 31: 2641-2645.
- 92) **Goupille P, Jayson MI, Valat JP, Freemont AJ:** *Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? Spine* 1998; 23: 1612-1626.
- 93) **Wallach CJ, Sobajima S, Watanabe Y, et al.:** *Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in cells from degenerated human intervertebral discs. Spine* 2003; 28: 2331-2337.
- 94) **Park JB, Park IC, Park SJ, Jin HO, Lee JK, Riew KD:** *Anti-apoptotic effects of caspase inhibitors on rat intervertebral disc cells. J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 771-779.
- 95) **Inui Y, Nishida K, Doita M, et al.:** *Fas-ligand expression on nucleus pulposus begins in developing embryo. Spine* 2004; 29: 2365-2369.
- 96) **Takada T, Nishida K, Doita M, Kurosaka M:** *Fas ligand exists on intervertebral disc cells: a potential molecular mechanism for immune privilege of the disc. Spine* 2002; 27: 1526-1530.
- 97) **Park JB, Chang H, Kim KW:** *Expression of Fas ligand and apoptosis of disc cells in herniated lumbar disc tissue. Spine* 2001; 26: 618-621.
- 98) **Park JB, Kim KW, Han CW, Chang H:** *Expression of Fas receptor on disc cells in herniated lumbar disc tissue. Spine* 2001; 26: 142-146.
- 99) **Nishida K, Doita M, Takada T, et al.:** *Biological approach for treatment of degenerative disc diseases. Clin Calcium* 2005; 15: 79-86.

- 100) **Yoon ST, Park JS, Kim KS, et al.:** *ISSLS prize winner: LMP-1 upregulates intervertebral disc cell production of proteoglycans and BMPs in vitro and in vivo. Spine 2004; 29: 2603-2611.*
- 101) **Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al.:** *Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. Biomaterials 2006; 27: 335-345.*
- 102) **Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al.:** *Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model: potential and limitations for stem cell therapy in disc regeneration. Spine 2005; 30: 2379-2387.*
- 103) **Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al.:** *Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. Biomaterials 2003; 24: 3531-3541.*
- 104) **Acosta FL Jr, Lotz J, Ames CP:** *The potential role of mesenchymal stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: a critical overview. Neurosurg Focus 2005; 19: E4.*
- 105) **Brisby H, Tao H, Ma DD, Diwan AD:** *Cell therapy for disc degeneration--potentials and pitfalls. Orthop Clin North Am 2004; 35: 85-93.*
- 106) **Wehling P, Schulitz KP, Robbins PD, Evans CH, Reinecke JA:** *Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy. Spine 1997; 22: 1092-1097.*

국문초록

추간관의 퇴행으로 많은 척추 질환이 생기며 이로 인하여 환자가 고통을 당하며 이를 완화하기 위하여 많은 의료 비용이 소모되고 있다. 추간관 퇴행, 변성은 여러 가지 원인으로 발생하며 아직 근본적인 치료 방법이 없다. 본 종설에서는 추간관 퇴행의 여러 요인을 고찰하고 특히 생화학적 요인을 자세히 분석하여 추간관 퇴행의 치료에 일말의 단서를 제공하고자 한다.

색인단어: 추간관, 변성, 생화학적 인자

※ 통신저자 : 문 성 환

서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

Tel: 82-2-2228-2188 Fax: 82-2-363-1139 E-mail: shmoon@yumc.yonsei.ac.kr