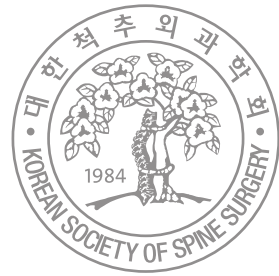


Journal of Korean Society of Spine Surgery



Development of an Intervertebral Disc Degeneration Model using Newzealand White Rabbits

Kwangyoung So, M.D., Yongsoo Choi, M.D., Daehyun Yoon, M.D.,
Jihoon Ryu, M.D., Brian Johnstone Ph.D., Jung U Yoo, M.D.

J Korean Soc Spine Surg 2011 Dec;18(4):179-185.

Originally published online December 31, 2011;

<http://dx.doi.org/10.4184/jkss.2011.18.4.179>

Korean Society of Spine Surgery

Department of Orthopedic Surgery, Inha University School of Medicine

#7-206, 3rd ST. Sinheung-Dong, Jung-Gu, Incheon, 400-711, Korea Tel: 82-32-890-3044 Fax: 82-32-890-3467

©Copyright 2011 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOLx.php?id=10.4184/jkss.2011.18.4.179>

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.

Development of an Intervertebral Disc Degeneration Model using Newzealand White Rabbits

Kwangyoung So, M.D., Yongsoo Choi, M.D., Daehyun Yoon, M.D.,

Jihoon Ryu, M.D., Brian Johnstone Ph.D.*, Jung U Yoo, M.D.*

Department of Orthopedic Surgery, Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea
Oregon Health and Science University, USA*

Study Design: An experimental animal study.

Objectives: To create a more appropriate disc degeneration model which shows how Interleukin 1 α may induce the activation of metalloproteinases within the nucleus pulposus.

Summary of Literature Review: There are few disc degeneration models wherein there is activation of metalloproteinases within the nucleus pulposus without structural destruction of the intervertebral disc.

Materials and Methods: Three consecutive intervertebral discs in New Zealand White Rabbits were exposed. Each disc was injected with 0.1ml of saline (Saline group), 0.1ml of 1 μ g/ml (IL-1 group), 0.1ml of 10 μ g/ml (IL-10 group) of IL-1 α through a 30-gauge needle. The lumbar spine was harvested 12 weeks after operation. We then analyzed radiographic findings and histological changes.

Results: There was no difference in the radiological disc height index among the three groups; 0.071 in saline group, 0.045 in IL-1 group and 0.058 in IL-10 group ($p=0.194$). The histological cellularity of the nucleus pulposus revealed a decrease in the number of cells ($p=0.0001$, 1.42 in saline group vs. 3.00 in IL-10 group; $p=0.001$, 2.00 in IL-1 group and 3.00 in IL-10). The histological matrix of the nucleus pulposus was 1.42 in saline group and 2.42 in IL-10($p=0.007$), which meant that there had been condensation of the extracellular nucleus pulposus matrix.

Conclusions: The results of this study demonstrate that interleukin-1 α may contribute to degradation of the nucleus pulposus. This is useful for future study into the effects of the cytokine inhibitor on matrix regeneration and cellularity in the nucleus pulposus in intervertebral disc disease.

Key Words: Intervertebral disc, Degeneration model, Interleukin-1 α , Rabbit

서론

요통의 가장 흔한 원인은 추간판의 퇴행성 변화이다.¹⁾ 추간판의 퇴행성 변화에 대한 병태 생리를 밝히기 위해 실제로 추간판의 퇴행성 변화는 무엇이며, 추간판의 생리적 변화, 노화, 손상의 치유과정 또는 재형성과정과 어떤 차이가 있는지, 이러한 퇴행성 변화가 동통 유발에 어떤 역할을 하는지 등 다양한 분야에서 연구가 진행되고 있다.²⁾

최근 추간판 조직을 희생하지 않고 재생을 위한 방법으로 성장인자의 투여,^{3,4)} 추간판 세포나 중간엽 줄기세포를 투여하는 방법,^{5,6)} 추간판 기질의 생성을 유지하는 방법⁷⁾ 등이 실험실 연구나 동물실험에서 긍정적 결과로 제한적인 인체의 추간판에 대한 시도가 되고 있으나 이러한 연구를 위해서는 인체 추간판의 자연적인 퇴행성 변화를 보여줄 수 있는 추간판 모델이 필수적이다. 추간판의 퇴행성 변화를 유발시키는 실험으로 전통적인 수술칼을 이용한 섬유륜 절개 방법,⁸⁾ 과도한 축성 압박력을 가함으로써 퇴행성 변화를 유발시키는 방법,⁹⁾ 고도의 흡입력을 이용한

흡인 제거술,¹⁰⁾ 단백 효소를 주입하는 방법¹¹⁾ 등이 이용되고 있으나 형성 모델을 위한 인위적 조작이 자연 경과와 차이가 있음을 인정하고 있는 것이 사실이다.

Matrix metalloproteinases(MMPs)는 다양한 종류가 있으며 주로 기질을 분해하는 역할을 담당한다. 퇴행성 추간판, 특히 탈출된 추간판에서는 MMPs가 다량 발현하며 이로 인하여 추간판 기질의 흡수가 진행되어 추간판의 퇴행성 변화

Received: May 10, 2011

Revised: October 10, 2011

Accepted: October 12, 2011

Published Online: December 31, 2011

Corresponding author: Yongsoo Choi, M.D.

264 Yangrim-dong Nam-gu Gwangju, Kwangju Christian Hospital

TEL: 82-62-650-5064, **FAX:** 82-62-650-5066

E-mail: stemcellchoi@yahoo.co.kr

"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."

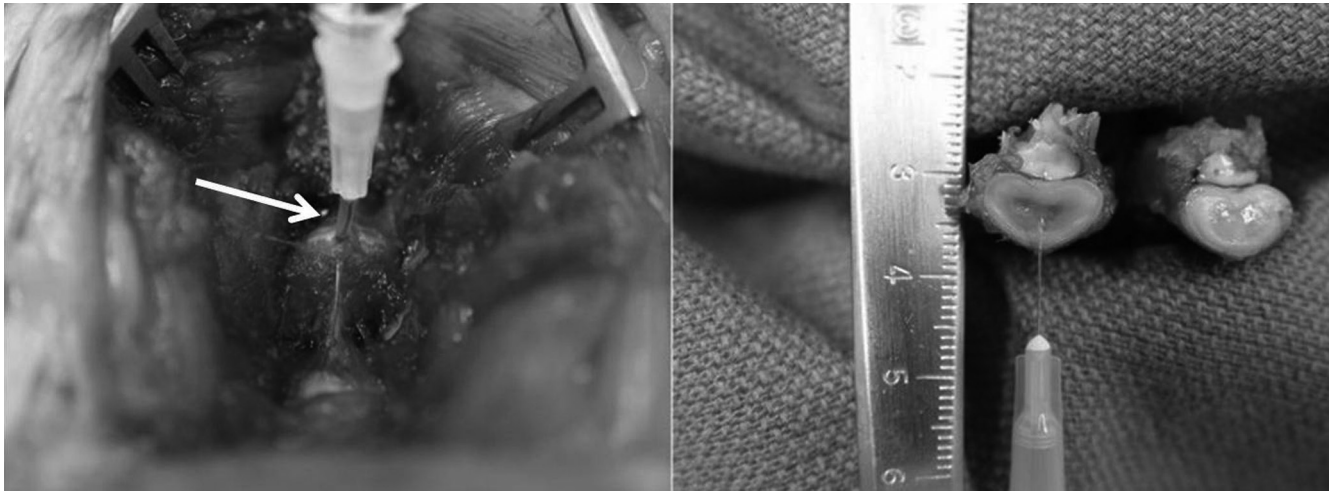


Fig. 1. Photographs show operative procedure with anterior trans-abdominal approach. To locate needle into the nucleus pulposus accurately, polyethylene tube was enveloped in 30 gauge needle as a stopper (arrow).

를 유발하는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁵⁾

저자들은 섬유 연골의 퇴행성 변화가 추간판 세포에서 생성된 MMPs의 활성화에 따른 보고를 근거하여 토끼의 추간판에 수핵 내 MMPs를 활성화하기 위한 Interleukin 1 α 를 기계적 손상 없이 주사하여 추간판의 퇴행성 변화를 생성한 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

뉴질랜드 흰 토끼(2.5-3.5kg)를 8예를 대상으로 전방 복부 도달법으로 제2-3, 3-4, 4-5, 5-6의 연속된 4개의 요추 추간판을 노출 시킨 후 상위 추체에 강선으로 표식자를 만든 후 제3-4 추간판에 생리 식염수 0.1ml(식염수군), 제4-5 추간판에 Interleukin 1 α 의 1 μ g/ml 농도 0.1ml(IL-1군), 제5-6 추간판에 Interleukin 1 α 의 10 μ g/ml 농도 0.1ml(IL-10군)를 추간판의 기계적 손상을 방지하기 위해 30게이지 주사침을 이용하여 중앙에서 주사하였다. 이 때 주사침의 추간판 수핵 내에 정확한 주사를 위해 실험대상의 같은 흰 토끼의 추간판내 주사침의 깊이를 측정 후 폴리에틸렌 튜브로 30게이지 주사침의 차단장치를 하여 주사침이 추간판의 3mm에 항상 위치하도록 하여 주사하였다 (Fig. 1). 시술 후 신경마비를 보인 1예를 제외한 7예를 조사 대상으로 하여 21 추간판을 분석하였다.

수술적 처치 후 회복하여 실험동물 센터에서 정상적인 성장을 하였고, 주사 후 12주에 요추부를 채취하여 방사선 검사를 시행하여 방사선측면사진에서 골극 형성 여부와 추간판 높이의 변화를 위한 추간판 높이지수를 조사하였다. 방사선학적 추간판 높이 지수는 측면 방사선 사진에서 추체의 각 4곳의 꼭지점을 설정하고 각 선을 연결하여 A와 E선을 만들고 A와 E선의 중간선을

만들어 C선을 만든 다음 C선의 추체 높이 값을 M값으로 하고 각각의 이등분 선을 B와 D선으로 하여 각 B, C, D선의 추체간 높이 값을 M의 3배의 값으로 나누어 얻는다(Fig. 2).

채취한 조직 표본은 한 덩어리로 탈회 후 각 추간판을 부위별로 나누어 얻었고, 추간판과 섬유륜, 그리고 두 경계부의 형태적



Fig. 2. Radiological disc height index = (B+C+D)/3M. 4 landmarks were chosen at corners of the vertebral body. Two straight lines (A and E) were drawn using 4 landmarks. Two additional lines (B and D) were drawn by dividing evenly the distance between the first 2 lines and center line(C). M was taken center line of vertebral body.

변화와 세포학적 소견을 관찰하였고, 조직학적 변화를 Masuda 등¹⁶⁾이 제시한 조직학적 지수를 이용하여 섬유륜의 변성 정도에 따라 정상:1점, 30% 이하 변성:2점, 30%이상 변성:3점, 수핵과 섬유륜 경계부의 변성 정도에 따라 정상: 1점, 경도: 2점, 중등도 이상: 3점, 수핵의 세포질에 따라 정상: 1점, 세포수와 소강의 정도의 감소: 2점, 세포수와 소강의 중등도 이상의 감소: 3점, 수핵의 기질에 따라 정상: 1점, 경도의 세포외기질의 응축: 2점, 중등도 이상의 세포외기질의 응축: 3점으로 조사였다. 평가의 기준은 최 상방의 추간판 조직 소견을 기준하여 식염수 군과 IL-1, IL-10군의 조직소견을 상대 평가하여 각 항목 당 3점씩 하여 정상이 4점에서 제일 심한 퇴행성 변화를 12점으로 하여 분석하였고, 각 항목의 점수도 분석하였다.

조사 대상은 시술 후 신경마비를 보인 1예를 제외한 7예를 조사 대상으로 하여 21 추간판을 대상으로 하였고 통계학적인 분석은 SPSS for win(12.0, Korean)을 이용하여 방사선학적 추간판 높이지수 및 조직학적 변화를 Kruskal-Wallis 방법을 이용하여 분석하였으며 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결과

방사선학적 골극 형성은 1예에서 식염수 투여 분절에서 1예 확인되었고 그 외 분절에서는 관찰되지 않았다. 12주째 방사선학적 추간판 높이지수는 식염수군 평균 0.071, IL-1군 0.045, IL-10군 0.058로 IL-1군과 IL-10군이 추간판 높이 감소 소견을 보였으나 식염수군과의 추간판 높이 변화에 유의한 차이가 없었다($P=0.194$, Fig. 3).

최상위분절의 모든 대상 조직의 소견은 원형의 수핵에 비교적 조직화된 교원섬유에 추간세포가 배열되어 있는 소견을 관찰할

수 있고 섬유륜의 배열도 조직화되어 있었고 섬유륜과 수핵과의 경계도 뚜렷한 소견을 확인할 수 있었다. 섬유륜의 조직학적 변화는 식염수 군이나 Interleukin군 모두에서 큰파열 소견 없이 형태를 유지하였고 수핵과의 경계부에서 일부 구조적 변화 소견이 관찰되어 섬유륜의 변화는 식염수군 평균 1.14, IL-1군 1.57, IL-10군 1.42의 결과로 섬유륜의 변화에 유의한 차이가 없었다($p=0.46$).

조직학적인 수핵의 변화는 수핵내 세포가 식염수군과 비교하여 감소되었을 뿐 아니라 교원섬유의 구성도 변형되거나 파열된 소견이 관찰되어 조직학적 수핵내 세포는 식염수군 평균 1.42, IL-1군 2.00, IL-10군 3.00의 결과로 식염수군과 IL-10군($p=0.001$), IL-1군과 IL-10군($p=0.0001$)의 두 군간에 유의한 차이를 보였다 (Fig. 4 and Fig. 5). 조직학적 수핵내 조성은 식염수군 평균 1.42, IL-1군 2.00, IL-10군 2.42의 결과로 식염수군과 IL-10군($p=0.007$) 군의 비교에서만 유의한 차이를 보였다 (Fig. 6 and Fig. 7). 조직학적 수핵의 변화 결과는 IL-10군이 수핵내 세포 및 조성의 퇴행성 변화를 유발함을 알 수 있었다.

고찰

본 논문의 목적은 기계적 손상없이 추간판 세포에서 생성된 MMPs 활성화에 따른 추간판의 퇴행성 변화를 생성하기 위한 모델을 형성하고자 함에 있다. 본 연구 결과 뉴질랜드 흰 토끼의 추간판에 Interleukin-1 α 를 기계적 손상 없이 주사하여 수핵의 세포와 기질의 변화를 유발할 수 있었다.

추간판의 연골세포는 MMPs나 a disintegrin and metalloproteinase (ADAMS) 같은 효소에 의해 기질을 대사하고 새롭게 생성하며,¹⁷⁻²²⁾ 기질의 교체 표지자나 단백다당의 형성은

Disc Height Index ratio

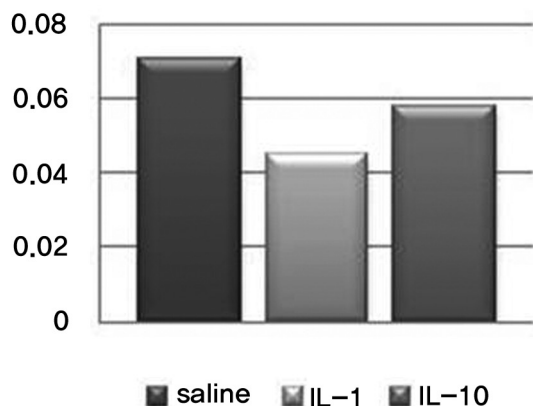


Fig. 3. Comparison of results from radiological disc height index. There was no difference in the radiological disc height index among the three groups ($p=0.194$).

Grade of cellularity

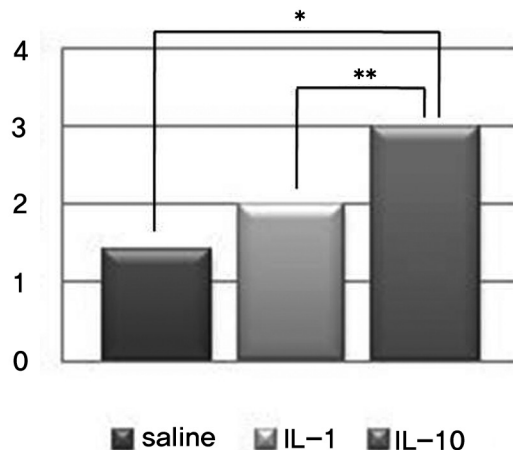


Fig. 4. Comparison of histological results of cellularity in nucleus pulposus. The histological cellularity of nucleus pulposus revealed decrease of the number of cell (* $p=0.0001$, ** $p=0.001$).

청소년기와 젊은 성인기에 최대로 유지되다가 이후 감소된다.²³⁾ 연골의 퇴행성 변화가 염증성 사이토카인인 Interleukin-1과 관련이 있음이 보고되었고²⁴⁾ 인간의 추간판 퇴행성 변화에서 추간판의 수핵에 염증성 반응이 사이토카인의 자극에 의함이 보고되었으며²⁵⁾ 추간판세포에 의한 Interleukin-1의 생성은 MMP 3과 MMP 13에 의한 추간판 퇴행성 변화에 기여하고 이는 추간판 수핵의 기질인 단백다당과 제2형 교원 섬유의 감소에 기인함이 보고되었다.²⁶⁾ 본 연구에서 Interleukin-1이 추간판 수핵 세포

감소와 기질의 변화가 관찰된 수핵의 퇴행성 변화 소견을 확인할 수 있었다.

인간의 추간판은 퇴행성 변화에 따라 추간판 세포가 수나 크기에 변화가 올 뿐 아니라 고사된 세포가 확인 될 수 있고 기질의 점액성 변화, 육아종 형성, 파열 및 반흔 형성을 보고하였다.²⁷⁾ 이러한 소견은 실험동물 모델과 차이가 있음을 알 수 있으나 추간판 세포 변화 및 고사와 기질의 조성의 변화가 일어나는 패턴은 유사함을 본 연구 결과에서 관찰 할 수 있었다. 또한 이

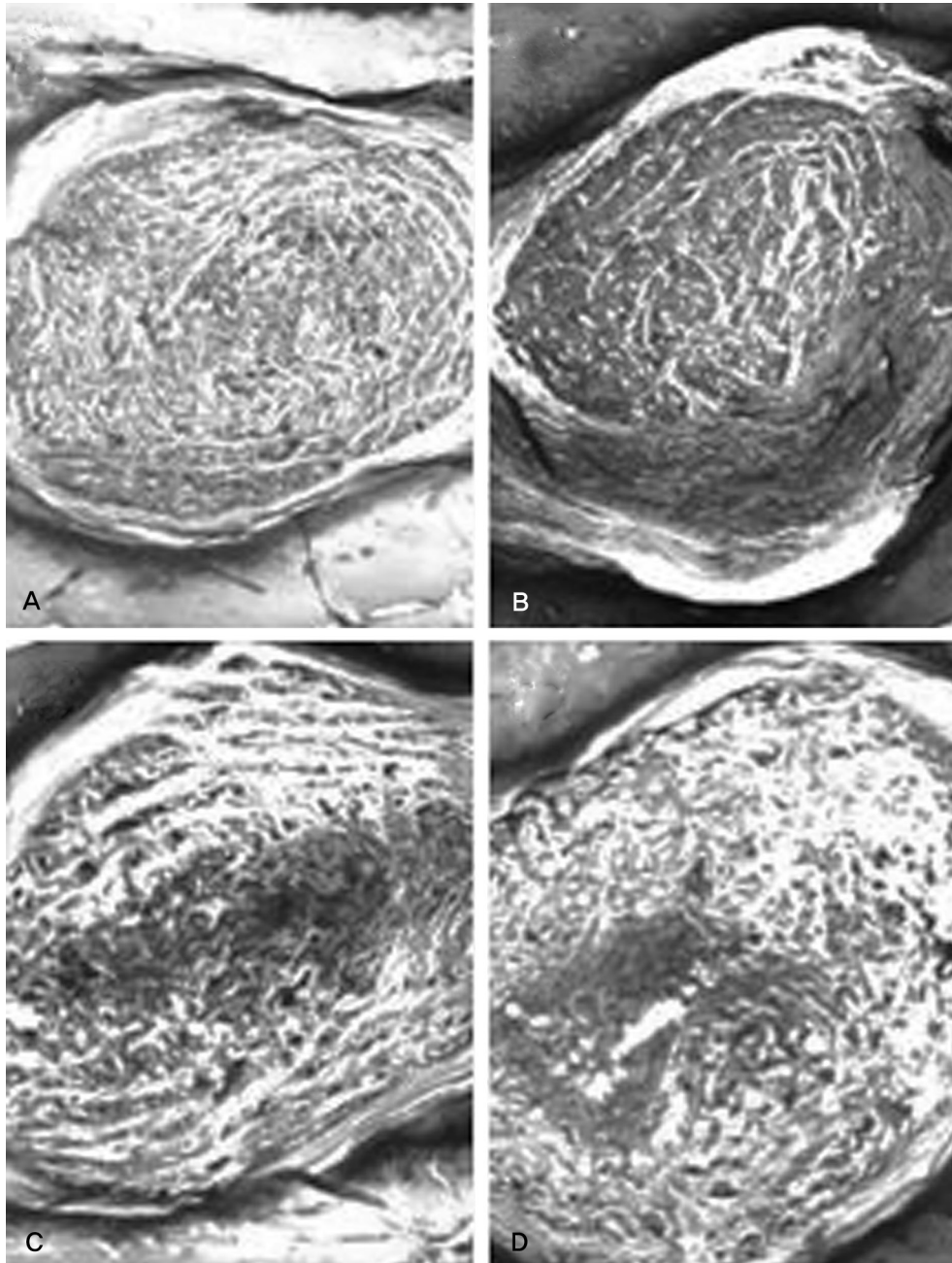


Fig. 5. Histoloical finding of cellularity in nucleus pulposus revealed normal cellularity with vacuoles in the gelatinous structure in untouched disc(A) and saline (B),slightly decrease in the the number of cells in IL 1 μ g/ml (C), severe decrease (>50%) in the number of cells in IL 10 μ g/ml(D) (Stained with toluidine blue, 16X).

Grade of matrix

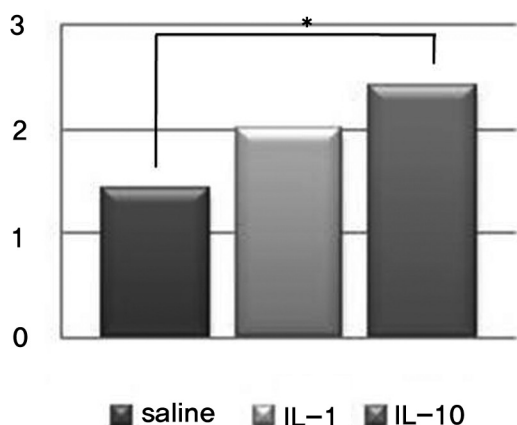


Fig. 6. Comparison of histological results of matrix in nucleus pulposus. The histological matrix of nucleus pulposus between saline group and IL-10 revealed condensation of the extracellular matrix of nucleus pulposus (* $p=0.007$).

전의 동물 실험결과에서 보고되었던 결과와 같이 수핵 내의 세포와 기질의 변화된 소견이 같음을 알 수 있었다.¹⁶⁾

아직까지 인간의 추간판 퇴행성 변화와 모든 관점에서 일치하는 실험 동물은 없다. Interleukin-1이 추간판 세포에서 생성된 MMPs의 활성화에 따른 추간판 수핵의 세포 및 기질의 변화의 형태적 소견만 확인되었다는 한계가 있어 생역학적, 유전학적 등 다른 인자에 따른 원인 인자를 반영하지는 못하고 있지만 기존의 퇴행성 추간판 모델과 달리 기계적 손상 없이 형성된 모델로 의의가 있다 할 것이다. 또한 토끼를 이용한 추간판의 퇴행성 모델이 인간과의 해부학적 구조, 발달 과정 및 추간판 세포 조성이나 영양 등의 차이가 지적될 수 있으나 퇴행성 추간판 질환의 실험을 위한 경제적 경비, 실험의 규모 등을 고려할 때 유용하게 적용될 수 있으리라 사료된다.

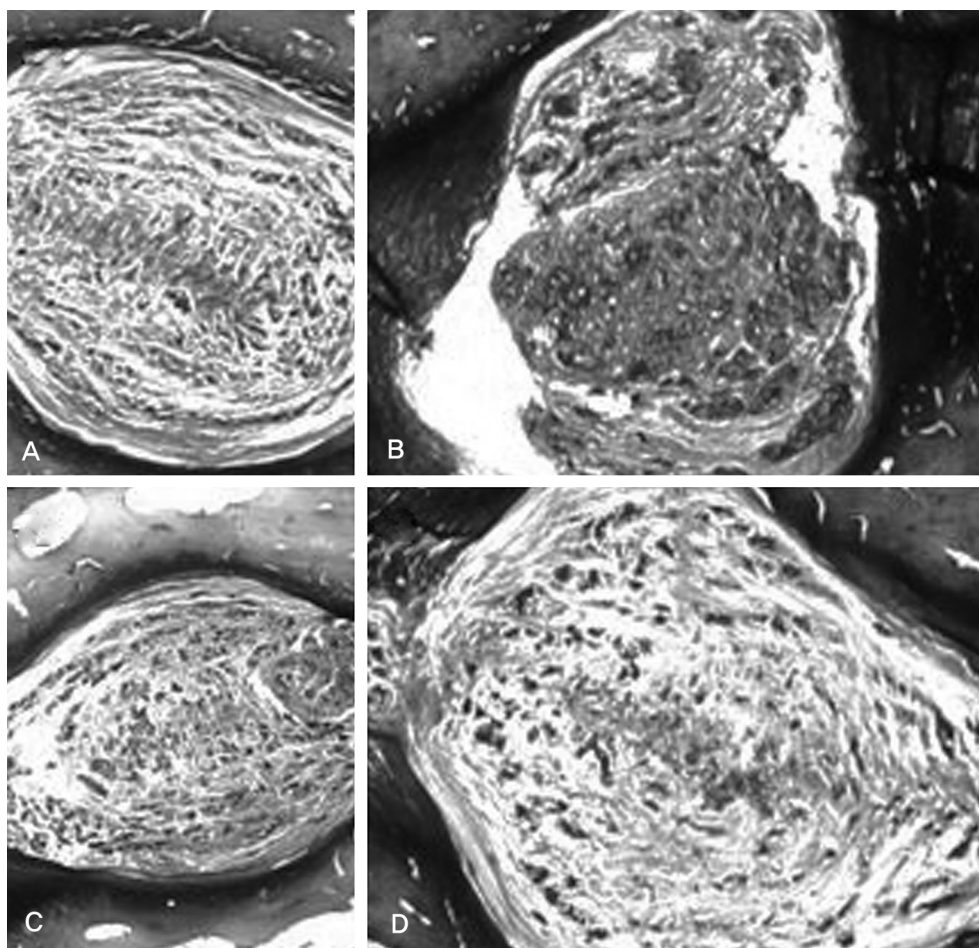


Fig. 7. Histologic finding of matrix in nucleus pulposus showed nearly normal gelatinous appearance in untouched disc (A), slight condensation of the extracellular matrix in saline (B) and IL 1µg/ml (C), loosening of the extracellular matrix in IL 10µg/ml (D) (Stained with toluidine blue, 16X).

결론

토끼의 추간판에서 Interleukin 1 α 가 수핵의 퇴행성 변화에 관여함을 시사하였고, 추간판의 퇴행성 모델의 확립을 위해 향후 Interleukin 1 α 길항체의 변화에 대한 추가적인 조사가 필요 하리라 사료된다. 임상적으로 토끼 모델을 이용한 퇴행성 추간 판 모델 형성은 사이토카인 차단제의 적용 등으로 수핵의 기질 재생이나 세포 활성을 확인하는 추간판 질환의 실험을 위한 경 제적 경비를 고려할 때 유용하게 적용될 수 있으리라 사료된다.

REFERENCES

1. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–70.
2. Adams MA, Roughley PJ. What is Intervertebral Disc Degeneration, and What Causes It? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31:2151–61.
3. Takegami K, Thonar EJ, An HS, Kamada H, Masuda K. Osteogenic protein-1 enhances matrix replenishment by intervertebral disc cells previously exposed to interleukin-1. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:1318–25.
4. An HS, Takegami K, Kamada H, et al. Intradiscal administration of osteogenic protein-1 increases intervertebral disc height and proteoglycan content in the nucleus pulposus in normal adolescent rabbits. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30:25–31.
5. Ganey T, Libera J, Moos V, et al. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:2609–20.
6. 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;24:3531–41.
7. Sato M, Asazuma T, Ishihara M, et al. An experimental study of the regeneration of the intervertebral disc with an allograft of cultured annulus fibrosus cells using a tissue-engineering method. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:548–53.
8. Smith JW, Walmsley R. Experimental incision of the intervertebral disc. *J Bone Joint Surg*. 1951;33:612–25.
9. Otani K, Arai I, Mao GP, Konno S, Olmarker K, Kikuchi S. Experimental disc herniation: evaluation of the natural course. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;28:94–9.
10. Iatridis JC, Mente PL, Stokes LA, Aronsson DD, Alini M. Compression-induced changes in intervertebral disc properties in a rat tail model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24:996–1002.
11. Sumida K, Sato K, Aoki M, Matsuyama Y, Iwata H. Serial changes in the rate of proteoglycan synthesis after chemonucleolysis of rabbit intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24:1066–70.
12. Barksby HE, Hui W, Wappler I, et al. Interleukin-1 in combination with oncostatin M up-regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. *Arthritis Rheum*. 2006;54:540–50.
13. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:732–45.
14. Ghivizzani SC, Kang R, Georgescu HI, et al. Constitutive intra-articular expression of human IL-1 beta following gene transfer to rabbit synovium produces all major pathologies of human rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1997;159:3604–12.
15. Studer RK, Gilbertson LG, Georgescu H, Sowa G, Vo N, Kang JD. p38 MAPK inhibition modulates rabbit nucleus pulposus cell response to IL-1. *J Orthop Res*. 2008;26:991–8.
16. Masuda K, Aota Y, Muehleman C, et al. A novel rabbit model of mild, reproducible disc degeneration by an annulus needle puncture: correlation between the degree of disc injury and radiological and histological appearances of disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30:5–14.
17. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92:827–39.
18. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Biol*. 2004;16:558–64.
19. Duffy MJ, Lynn DJ, Lloyd AT, O'Shea CM. The ADAMs family of proteins: From basic studies to proteinal clinical applications. *Thromb Haemost*. 2003;89:622–31.
20. Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*. 2005;386:15–27.
21. Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: Their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:3005–13.
22. Goupille P, Jayson MI, Valat JP, Freemont AJ. Matrix metalloproteinases: The clue to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23:1612–26.
23. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, et al. The human lumbar

- intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest*. 1996;98:996-1003.
24. Doita M, Kanatani T, Harada T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:235-41.
 25. Burke JG, G Watson RW, Conhyea D, et al. Human nucleus pulposus can respond to a pro-inflammatory stimulus. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:2685-93.
 26. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:732-45.
 27. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:2631-44.

뉴질랜드 흰 토끼를 이용한 추간판의 퇴행성 변화 모델 형성

소광영 • 최용수 • 윤대현 • 류지훈 • Brian Johnstone*, Jung U Yoo*
광주기독병원 정형외과, Oregon Health and Science University*

연구계획: 실험 동물 연구

목적: 섬유 연골의 퇴행성 변화가 추간판 세포에서 생성된 matrix metalloproteinases의 활성화에 따른 보고를 근거하여 토끼의 추간판에 수핵내 metalloproteinase를 활성화하기 위한 Interleukin 1 α 를 기계적 손상 없이 주사하여 추간판의 퇴행성 변화를 생성하고자 하였다.

선행문헌의 요약: 추간판의 퇴행성 변화에 대한 병태 생리를 밝히기 위해 다양한 분야에서 접근하고 있다. 그러나 추간판의 구조적 이상 없이 추간판의 자연 경과에 따른 병태 생리를 설명하는 동물 실험 모델은 아직 드물다.

대상 및 방법: 뉴질랜드 흰 토끼를 전방 복부 도달법으로 세 개의 연속된 추간판을 노출 시킨 후 상위 추간판에 생리 식염수 0.1ml(식염수군), 중간 추간판에 Interleukin 1 α 의 1 μ g/ml 농도 0.1ml(IL-1군), 하위 추간판에 Interleukin 1 α 의 10 μ g/ml 농도 0.1ml(IL-10군)를 추간판의 기계적 손상을 방지하기 위해 30게이지 주사침을 이용하여 중앙에서 주사하였다. 주사 후 12주에 방사선학적 및 조직학적 변화를 조사하였다.

결과: 12주째 방사선학적 추간판 높이 지수는 식염수군 0.071, IL-1군 0.045, IL-10군 0.058로 추간판 높이 변화에 차이가 없었다($p=0.194$). 조직학적 수핵내 세포는 식염수군 평균 1.42, IL-1군 2.00, IL-10군 3.00의 결과로 식염수군과 IL-10군($p=0.001$), IL-1군과 IL-10군($p=0.0001$)의 두 군간에 유의한 차이를 보였다. 조직학적 수핵내 조성은 식염수군 평균 1.42, IL-1군 2.00, IL-10군 2.42의 결과로 식염수군과 IL-10군($p=0.007$) 군의 비교에서만 차이를 보였다. 조직학적 수핵의 변화 결과는 IL-10군이 수핵내 세포 및 조성의 퇴행성 변화를 유발함을 알 수 있었다.

결론: 토끼의 추간판에서 Interleukin 1 α 가 수핵의 세포와 기질변화에 관여함을 시사하였다. 토끼 모델을 이용한 퇴행성 추간판 모델 형성은 사이토카인 차단제 등의 수핵에서 기질 재생이나 세포 활성을 확인하는 추간판 질환의 실험을 위해 유용하게 적용될 수 있으리라 사료된다.

색인 단어: 추간판, 퇴행성 모델, Interleukin-1 α , 토끼

약칭 제목: 추간판 퇴행성 모델 형성