운동이 전립선 비대 유도 마우스의 혈중 염증반응 지표 및 전립선 조직의 IL-6, NF- κ B, COX-2 mRNA 발현에 미치는 영향

윤은정¹ PhD, 박세환² PhD, 임은미³ PhD

¹한국교원대학교 생물교육학과, ²영남대학교 스포츠과학부, ³한남대학교 스포츠과학과

Effects of Exercise on Serum Inflammatory Markers and NF- κ B, COX-2 mRNA Expression in Prostate of BPH-Induced Mice

Eun-Jung Yoon¹ PhD, Se-Hwan Park² PhD, Eun-Mi Lim³ PhD

¹Department of Biology Education, Korea National University of Education, Cheongju; ²Institute of Sports Science, Yeungnam University, Gyeongsan; ³Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon, Korea

PURPOSE: Benign prostatic hypertrophy (BPH) is a common finding in older men and a frequent cause of lower urinary tract symptoms. The efficacy of exercise in the management of BPH-related inflammation is not fully understood. Thus, we investigated the effects of exercise on inflammatory markers in a mouse model of BPH.

METHODS: A total of 36 male C57BL/6 mice were divided into three groups; CON (sham control, n=12), BPH-CON (received testosterone propionate [TP] control, n=12), and BPH-EXE (TP+aerobic exercise group, n=12). For BPH induction, mice were castrated and testosterone propionate (3 mg/kg/day) was administered by subcutaneous injection. The exercise group was forced to run on a treadmill for 30 minutes 3 times per week for 12 weeks.

RESULTS: The BPH-CON group showed significantly increased blood pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6, -1 β , and TNF- α compared with CON ($p < .05$). Furthermore, NF- κ B and COX-2 mRNA expression were significantly increased in prostate tissue ($p < .05$). In contrast, the BPH-EXE group exhibited a significant decrease in IL-1 β and TNF- α cytokines and NF- κ B and COX-2 mRNA, but a significant increase in SOD activity when compared to the BPH-CON group ($p < .05$).

CONCLUSIONS: These results suggest that inflammation may be an important factor for the prevention and management of BPH, and that exercise may contribute to the alleviation of inflammation in the blood and prostate tissues of men with BPH.

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Cytokines, Antioxidant enzyme, Exercise

서론

양성 전립선 비대증 (benign prostatic hypertrophy, BPH)은 대표적인 남성 비뇨기과 질환으로, 전립선 조직의 증식(proliferation), 확대(enlargement) 및 하부요로증상(lower urinary tract symptoms, LUTS)과

관련된 진행성 병적 상태이다[1,2]. BPH는 중·장년층 남성에서 흔히 나타나는 필연적인 생리적 과정으로, 50대 이후 남성의 50% 이상에서 BPH 관련 증상이 나타나는 것으로 보고된다[3]. 전립선 기질 및 상피 세포의 급격한 성장에 의해 발생하는 BPH는 향후 배뇨지연, 절박뇨(urgency), 빈뇨, 잔뇨감, 세뇨, 야간빈뇨 등을 포함한 LUTS 증상을 동

Corresponding author: Eun-Mi Lim Tel +82-2387-7687 Fax +82-41-850-1587 E-mail honeypot1004@naver.com

*본 연구는 2019년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2019S1A5B5A07093112).

Keywords 전립선비대, 사이토카인, 항산화 효소, 운동

Received 1 Sep 2021 **Revised** 21 Oct 2021 **Accepted** 24 Oct 2021

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

반함으로써 남성 노년기 건강 관련 삶의 질을 저하시킨다[4,5].

이전까지 증가된 교감신경활동, 호르몬 변화, 대사증후군 및 노화와 관련된 조직 리모델링[6] 등을 포함한 다양한 요인이 BPH의 병인 및 진행에 관여하는 것으로 알려져 왔으나 이에 대한 명확한 기전은 밝혀지지 않고 있다. 한편, 전립선 조직 내 만성적 염증은 BPH의 발달 및 진행에 관여하는 핵심적인 요인으로 보고된다[7,8]. 특히, BPH에서 전립선 부피 및 무게 증가는 염증에 매개된 전립선 과증식(hyperproliferation)의 결과임이 입증됨에 따라 일부 연구는 BPH가 염증성 질환임을 제안한 바 있으며[9], 실제로 BPH 환자의 전립선 조직에서는 증가된 염증 반응 및 다양한 염증성 사이토카인 과발현(overexpression)이 관찰된다[10].

특히, 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)와 인터루킨-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)는 염증 연쇄 반응의 'alarm cytokine'로 BPH 발생 및 진행에 관여하는 주요 염증성 사이토카인 및 전사인자의 발현 수준과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고된다. 이와 관련된 선행연구에서 Nunez et al. [11]은 정상 조직과 비교하여 BPH 환자의 전립선 조직에서는 TNF- α 를 비롯한 염증성 사이토카인이 높게 발현되고, 이에 따른 nuclear factor-kb (NF-kb)가 활성화 되는 것으로 보고하였다. 특히, NF-kb는 면역 반응과 세포 증식(cell proliferation)에 관여하는 전사 인자로 피나스테리드 효소(finasteride enzyme)인 cyclooxygenase-2 (COX-2)의 발현을 조절하고, 전립선 상피세포와 기질 세포에서 성장인자로 작용하는 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6)와 인터루킨-8 (interleukin-8, IL-8)의 발현을 조절한다[12]. 또한, Penna et al. [13]은 BPH 기질 세포에서 IL-6, IL-8 및 IL-10의 분비로 인한 염증세포의 증식이 관찰됨을 보고하였다. 이와 같이, 염증 세포로부터 방출된 다양한 염증성(pro-inflammatory) 사이토카인의 증가는 국부적 성장인자(growth factor) 및 신생혈관 생성(angiogenesis)을 증가시킴으로써 결국 상피 및 기질 세포의 비정상적인 증식을 초래한다[14,15]. 이러한 이유로 염증은 전립선 조직 손상의 주요 원인으로 간주되는데, 임상 및 조직학적 소견에서 염증은 BPH의 치료 및 관리를 위해 반드시 고려되어야 할 중요한 요인으로 제안된다[16].

최근까지 염증 관리 및 개선을 위한 전략으로 항염증제 및 statin과 같은 약리적 치료에 기반한 염증 경로의 차단 및 억제가 BPH 위험을 잠재적으로 완화시킬 수 있음이[17,18] 보고되고 있지만, 약리적 치료에 따른 다양한 부작용을 간과할 수 없음으로 이에 대한 효과적인 대체 중재 전략의 모색이 요구되는 실정이다.

식습관 및 운동을 포함한 생활습관 요인은 BPH 및 LUTS 증상의 예방 및 치료를 위한 새로운 전략으로 제안된다[19]. 특히, 활발한 신체 활동 및 운동은 BPH 및 LUTS의 위험을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고된다. 적절한 신체활동 및 운동은 BPH 및 LUTS 위험을 최대 25% 감소시킬 수 있으며 신체활동 수준이 높을수록 그 효과가 높은

것으로 보고된 바 있다[20,21]. 적정 수준의 높은 신체활동은 BPH 발생 위험을 낮추는 효과가 있으며, 규칙적인 운동이 BPH 환자에서 야간 빈뇨 (nocturia) 감소에 효과적인 것으로 나타났다[22]. 동물 실험에서, Wang et al. [23]은 유산소 운동이 AR/안드로젠/PI3K/AKT 신호 전달 경로의 조절을 통해 비만 마우스의 BPH를 완화할 수 있음을 보고하였다. Nian et al. [24]의 연구에 따르면, 8주간의 유산소성 운동은 인슐린 저항성을 지닌 마우스의 전립선 조직에서 IGF-1R, ERK 및 AKT 발현을 억제하고 인슐린 감수성을 증가시킴으로써 BPH의 개선에 긍정적 영향을 미치는 것으로 나타났다. 하지만 이러한 유산소 운동의 효과가 전립선 부피 및 전립선 무게 완화에는 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

한편, BPH 발생이 다요인적 특성에 매개된 결과이며 이와 동시에 국소 전립선 염증 및 전신 염증 사이의 관련성에 대한 연구가 증가됨을 감안할 때, 운동을 통한 전신 염증 및 전립선 조직 내 염증 조절 효과 연구는 BPH의 치료 및 관리를 위한 새로운 통찰을 제공할지 모른다. 특히, 선행연구의 대부분이 코호트 연구에 국한되어 있으며, 국내·외적으로 BPH에 대한 운동 중재 전략 효과를 규명한 연구가 미비한 실정이다. 이에 BPH에 대한 병인 이해 및 위험 요소를 조기 식별하고 그에 맞는 적절한 중재 및 표적화 전략을 결정하는 것은 매우 중요한 과제로 여겨진다. 따라서, 본 연구는 BPH 동물 모델을 이용하여 12주간의 유산소 운동이 혈청 염증 지표와 전립선 조직에서 염증성 사이토카인 및 항산화 효소 활성화에 미치는 영향을 분석함으로써 운동 매개 염증 조절 효과를 규명하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

실험 동물은 20주령의 C57BL/6J 수컷 생쥐(Damul Science, Daejeon, Korea) 36마리를 대상으로 사육케이지(42×28 cm)를 이용해 실험실 온도 22-24°C, 습도 60±5%가 유지되며, 명암주기(12시간 light/12시간 dark)가 자동 조절 장치에 의해 조절되는 사육실에서 1주간 예비 사육 후 전립선 비대증 모델을 제작한 뒤, 무선헌당을 통하여 통제집단(CON, n=12), 전립선 비대 집단(BPH-CON, n=12), 전립선 비대+운동 집단(BPH+EXE, n=12)으로 구분하였다. 전 실험 기간 동안 고형사료(단백질 22.5%, 지방 3.5%, 저섬유 7.5%, 회분 9.0%, 칼슘 0.7%, 인 0.5%)와 물을 충분히 섭취하도록 하였으며, 동물실험 윤리위원회의 승인을 받아 실험을 실시하였다.

2. 전립선 비대 유도

내재성 테스토스테론(Intrinsic testosterone)의 영향을 배제하기 위한 거세(castration)를 시행한 후 전립선 비대 동물 모델을 유도하였다.

실험동물을 마취시킨 후 음낭 끝 부위의 피부를 절개하여 좌우 고환 및 부고환을 잘라낸 후 절개면을 봉합하여 수술을 실시하였다. 염증 반응에 따른 감염 방지를 위해 항생제(cafazo-lin 50 mg/kg)를 투여하였다. 완전한 회복을 위한 10일 동안의 안정화 기간을 두었다. 이후 거세된 마우스(castrated-mice)에 testosterone propionate (TP)를 투여하여 실험을 실시한다. 실험동물은 전립선 비대 유도를 위하여 TP를 3 mg/kg BW/day로 피하주사(subcutaneous injection) 하였다.

3. 트레드밀 운동

실험동물의 운동은 선행연구[25]를 참고하여 12주간 실시하였다. 운동 집단은 동물용 소형 트레드밀을 이용하여 1주간 12 m/min 속도로 20분간 트레드밀 적응훈련을 실시한 후, 1-4주 동안은 14 m/min (0% grade) 속도로 30분, 5-8주 동안은 20 m/min (0% grade) 속도로 40분, 9-12주 동안은 25 m/min (0% grade) 속도로 40분 실시하였다. 총 운동 기간 동안 운동 빈도는 주 3회로 설정하였다.

4. 염증반응지표 분석

실험 종료 후 24시간 이상 공복상태에서 심장으로부터 혈액을 채취하여, 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 분석 시까지 -80°C에 보관하였다. 혈청 염증반응 지표인 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 는 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)을 이용하여 측정하였다. 미리 희석한 혈청을 항체가 코팅된 96 well plate에 넣어주고 상온에서 2시간 동안 방치한 후 시료를 넣었던 well을 washing buffer를 이용하여 5번 세척하고 물기를 제거한다. 물기가 완전히 제거된 well에 conjugate 용액을 넣고 2시간 동안 상온에서 반응시킨 후 5회 반복 세척하였다. 기질 용액을 넣고 빛을 피해 다시 30분간 반응시킨 후 반응을 멈추기 위해서 stop solution을 첨가하고 분광광도계(iMark™ Microplate reader, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하여 595 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. 전립선 조직 IL-6, NF- κ b, COX-2 mRNA 발현 분석

1) Total RNA 추출

적출한 조직에 Trizol 500 μ L를 첨가한 후 syringe를 이용하여 세포를 균질화 시키고 15-30°C에서 5분간 방치한 후 chloroform 100 μ L를 첨가하여 부드럽게 inverted mix 하였다. 4°C에서 12,000 g로 15분간 원심분리한 후 채취한 상층액을 새 tube에 옮겨 동량의 isopropanol과 혼합하여 실온에서 10분간 침전시킨 후 12,000 g로 10분간 원심분리하여 RNA pellet을 얻었다. 여기에 75% ethanol 500 μ L를 넣어 7,500 g로 5분간 원심분리한 후 상층액을 제거하고 상온에서 방치하여 RNA pellet을 완전히 건조시킨 후 Diethylpyrocarbonate (DECP) 용액으로 RNA pellet을 녹였다. 녹인 RNA는 분광광도계인 DU 530 (Beckman

instrument, CA, USA)를 이용하여 260 nm에서 정량하였다.

2) 역전사-중합효소 연쇄반응

역전사(reverse transcription) 반응은 준비된 total RNA 2 μ g을 DNase I (10 U/ μ L) 2 U/tube를 37°C heating block에서 30분간 반응한 후 75°C에서 10분 동안 변성시키고, 이에 2.5 μ L 10 mM dNTPs mix, 1 μ L random sequence hexanucleotides (25 pmole/25 μ L), RNA inhibitor로써 1 μ L RNase inhibitor (20 U/ μ L), 1 μ L 100 mM DTT, 4.5 μ L 5X RT buffer (250 mM Tris-HCL, pH 8.3, 375 mM KCL, 15 mM MgCl₂)를 가한 후, 1 μ L의 M-MLV RT (moloney murine leukemia virus reverse transcriptase, Promega, USA)에 200 U/ μ L를 다시 가하고 DEPC 처리된 증류수로서 최종 부피가 20 μ L가 되도록 하였다. 이 20 μ L의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 2,000 rpm에서 5초간 원심 침강하여 37°C heating block에서 60분 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성한 다음, 95°C에서 5분 동안 방치하고 M-MLV RT를 불활성화 시킨 후 cDNA를 합성하였다. IL-6의 유전자를 증폭시키기 위하여 primer 5'-AGA GGA GAC TTC ACA GAG GA-3'와 5'-ATC TCT CTG AAG GAC TCT GG-3'를 사용하였고, NF- κ b는 5'-AAG ACC CAC CCC ACC AA-3'와 5'-AAA CTG TGG ATG CAG CGG TC-3'을 사용하였으며, COX-2는 5'-GGA ACT ATC AAG ATA GTA-3'와 5'-ATG GTC AGT AGA CTT TTA CA-3'를 사용하였다. RT-PCR은 7500 Real-time PCR system (Thermo fisher scientific, USA)을 이용하였으며 반응 조건은 pre-denaturation은 50°C에서 2분, 94°C에서 10분, 그리고 95°C에서 0.15분, 60°C에서 1분간 40 cycles을 수행하였다.

6. 항산화 효소 활성 측정

Superoxide dismutase 활성측정은 효소원 제조 방법에 따라 분리된 cytosolic fraction에 EtOH-CHCl₃ (5:3) 혼합액 0.4배량을 가하여 잘 혼합한 다음 10,000 $\times$ g에서 20분간 원심분리하며 상층액을 얻고 이것을 superoxide dismutase 활성측정 효소원으로 사용하였다. 반응액은 50 mM K.R buffer (pH 7.5, EDTA 0.1 mM) 일정량에 5 mM hematoxylin 효소액의 용량을 달리하여 첨가하고 최종 반응액이 3.0 mL가 되게 한다. 이 반응액을 250°C에서 5분간 반응시킨 다음 550 nm에서 흡광도 변화를 측정하며 효소 활성을 산정하였다.

7. 자료처리

모든 자료는 SPSS 23.0 통계 프로그램을 이용하여 각 그룹별 평균과 표준편차를 산출하였다. 측정 변인들에 대한 그룹 간 평균 차이 검증은 일원변량분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, 그룹 간 유의성이 나타난 경우 사후검정은 Duncan을 실시하였다. 이때 통계적 유의수준은 $\alpha=.05$ 로 설정하였다.

연구 결과

1. 운동이 혈중 염증 지표에 미치는 영향

12주간 운동 중재에 따른 혈중 염증 인자 수준을 비교 분석한 결과는 Fig. 1과 같다. 혈중 IL-1 β 농도를 비교한 결과, Fig. 1A와 같이 집단 간 유의한 차이가 나타났다($p < .05$). BPH-CON 집단은 CON 집단과 비교하여 유의하게 증가되었다. 반면에 BPH-EXE 집단은 BPH-CON 집단과 비교하여 유의하게 감소되었다($p < .05$). IL-6 농도는 BPH-CON 집단에서 유의하게 증가되었다. 반면 BPH-EXE 집단은 BPH-CON 집단과 비교하여 감소되는 경향을 보였으나 유의한 차이는 나타나지 않았다 Fig. 1B 또한, 혈중 TNF- α 농도의 변화를 비교한 결과는 Fig. 1C와 같이 세 집단 간 유의한 차이가 나타났다. 사후 검증 결과, BPH-EXE 집단이 BPH-CON 집단과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소되었다($p < .05$).

2. 운동이 전립선 조직 내 염증 관련 인자 mRNA 발현에 미치는 영향

12주간 트레드밀 운동 후 전립선 조직 내 mRNA에 대한 분석 결과는 Fig. 2와 같다. BPH-CON 집단과 비교하여 IL-6 mRNA 발현 수준은 BPH-EXE 집단에서 낮게 나타났지만 집단 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 2A). NF- κ b 및 COX-2 mRNA 발현을 비교 분석한 결과는 Fig. 2B, C와 같이 집단 간 유의한 차이가 나타났다($p < .05$). 사후 검증 결과,

두 요인 모두 BPH-EXE 집단이 BPH-CON 집단에 비해 유의하게 낮은 발현을 나타내었다($p < .05$).

3. 운동이 전립선 조직 내 항산화 효소 활성에 미치는 영향

12주간 트레드밀 운동 후 SOD 활성을 분석한 결과는 Fig. 3과 같이 집단 간 유의한 차이가 나타났다. 사후 검증 결과, BPH-EXE 집단이 BPH-CON 집단에 비해 유의하게 증가되었다($p < .05$).

Fig. 3. Comparison of antioxidant enzyme activity in BPH mice. All data are presented as the Mean $\pm$ SD. CON, sham control; BPH-CON, received testosterone propionate (TP) control; BPH-EXE, TP + treadmill exercise. * $p < .05$, ** $p < .01$.

Fig. 1. Comparison of pro-inflammatory markers in BPH mice. CON, sham control; BPH-CON, received testosterone propionate (TP) control; BPH-EXE, TP + treadmill exercise. * $p < .05$, *** $p < .001$.

Fig. 2. Comparison of inflammation mRNA expression in BPH mice. CON, sham control; BPH-CON, received testosterone propionate (TP) control; BPH-EXE, TP + treadmill exercise. * $p < .05$, ** $p < .01$.

논 의

염증은 일반적으로 내부 및 외부 환경 자극에 대한 신체 반응의 일부이지만 이것이 만성화되면 당뇨병, 자가면역 질환 및 암 등을 포함한 다양한 병리를 유발하고 질병의 진행을 악화시킬 수 있다[26]. 노화, 대사증후군 및 자가면역 반응을 포함한 다양한 자극은 염증성 침윤물의 발달과 관련된 다양한 분자 경로를 통해 전립선 면역계 조절 장애를 초래한다[27]. 전립선은 요로에 축적된 노폐물과 미생물, 폐쇄성 요로결석으로 인해 염증에 매우 취약한 조직[28]이며, 전립선의 지속적인 염증은 T 림프구와 대식세포를 포함한 주요 immunocompetent 세포의 작용을 수반한다. 대식세포 사이토카인은 정상 전립선 상피세포의 증식을 향상시키고, 침윤된 대식세포에 의해 방출되는 사이토카인은 전립선 기질 세포의 증식을 촉진한다[29,30]. 따라서, 만성적 염증은 BPH의 치료 및 관리에서 반드시 고려되어야 할 중요한 요인으로 제안된다[31]. 본 연구 결과, TP로 유도된 BPH 모델은 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 를 포함한 염증 매개체와 NF- κ B 및 COX-2 전사 인자가 유의하게 증가되는 것으로 나타났다. 반면, 규칙적인 운동은 혈중 사이토카인 수준 감소, 전립선 조직 내 COX-2 및 NF- κ B mRNA 발현을 유의하게 감소시키고 SOD 효소 활성을 증가시켰다.

본 연구에서 나타난 운동의 염증 억제 및 항산화 효과는 선행연구를 통해 입증된다. 규칙적인 운동은 IL-6, TNF- α 의 낮은 수준과 밀접한 관련이 있으며 동시에 adiponectin, IL-4, IL-10과 같은 항-염증 인자를 증가시키는 것으로 나타났다[32]. 또한, Chen et al. [33]은 전립선 비대증을 유도한 쥐를 대상으로 6주간의 트레드밀 운동을 시킨 결과, 전립선 비대증 대조군에 비하여 운동군에서 전립선 조직 내 IL-6 발현이 유의하게 감소하였음을 보고하였고, Peng et al. [34]은 장기간의 유산소 운동은 BPH 모델의 혈중 IL-1 농도 감소에 효과적인 것으로 보고하였다. Williams et al. [35]은 식습관에 관계없이 BPH 위험을 줄이기 위한 방법으로서 운동은 최적의 전략이 될 수 있음을 제안하면서, 운동 효과는 운동량 및 운동 강도에 비례하여 향상될 수 있음을 보고하였다. 또한, NF- κ B 신호 경로의 활성화는 염증성 인자 IL-1 β , IL-6, TNF- α 및 COX-2의 동시 상향조절을 유도하는 한편 세포 생존 향상을 위한 Bcl2/Bax 발현 비율을 증가시켜 BPH 발생 및 진행에 관여한다. 이에 NF- κ B 신호 경로의 억제를 통한 감소된 염증 반응 및 세포 생존은 BPH 개선에 대한 주요 기전으로 제안된다[36,37].

염증 외에도 산화스트레스는 세포 및 분자 손상을 유발할 수 있기 때문에 BPH 발달에서 중요한 역할을 한다[16,38]. ROS에 의한 산화 손상의 정도는 항산화 방어 메커니즘의 효율성 감소에 의해 더욱 악화될 수 있으며, 일반적으로 BPH는 GSH, GSH-Px 및 SOD와 같은 항산화 효소의 하향 조절을 동반한다[39]. SOD와 GSH-Px는 증가된 ROS에 대한 내인성 방어 메커니즘에 관여하는 항산화 효소이며, 특히 SOD

는 BPH 환자에서 항산화 활성을 가늠하는 주요 요인으로 작용한다[40]. 선행연구에서 운동은 세포 항산화 전사 조절 인자 Nrf2의 발현 및 활성 증가를 유도함으로써 항산화 메커니즘을 향상시키고 이와는 반대로 염증 반응 매개 인자인 NF- κ B의 발현 및 활성감소에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다[41]. 본 연구에서, BPH-EXE는 BPH-CON과 비교하여 SOD 활성이 유의하게 증가됨을 확인할 수 있었다. 이는 활성 산소 및 산화 스트레스에 효율적으로 대응하기 위한 항산화 방어 체계의 향상은 운동을 통해 유도될 수 있음을 보고한 다수의 선행연구와 일치된다. BPH 발병 예방 및 진행을 억제함에 있어 전통적인 화학요법제의 대안으로서 부작용이 없는 항산화제 및 항염증 활성의 중요성이 강조되고 있는 상황에서[42,43], 본 연구를 통해 규칙적인 운동이 BPH와 관련된 일부 염증 인자의 개선 및 항산화 효소 활성에 긍정적 영향을 미칠 수 있음을 확인할 수 있었다. 이는 운동이 다양한 질병상태에서 염증 매개체의 수준을 감소시키는데 긍정적인 영향을 미친다는 선행연구[44]를 지지하는 결과라 생각된다. 비록 전립선 조직 및 혈중 염증 biomarker 수준이 BPH 예방 및 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 요인으로 제안될 수 있지만, 운동에 매개된 일부 염증 인자의 개선 효과가 실제로 BPH의 예방 및 치료 효과에 어느정도 기여하는지에 대한 후속 연구는 지속적으로 이루어져야 할 것으로 판단된다. 또한, 아직까지 BPH 상태에서 염증 조절에 대한 운동의 직접적인 효과를 규명한 선행연구가 미비한 상황이므로 다각적인 논의를 제시하지 못한 점은 이 연구의 제한점으로 남는다. 그럼에도 불구하고 본 연구의 결과는 BPH의 예방을 위한 중재전략으로서 운동의 효과성에 대한 기초 자료를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

규칙적인 운동은 BPH 발생 및 진행에서 핵심적인 역할을 하는 염증성 인자의 개선에 대한 긍정적 영향을 확인할 수 있었다. 따라서 규칙적인 운동을 통한 항염증 효과 및 항산화 효소 활성은 BPH의 관리 및 개선을 위한 중요한 요인이라 판단되며 이는 BPH에 동반되는 LUTS의 증상 관리에도 긍정적 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they do not have conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: EM Lim; Data curation: EJ Yoon; Formal analysis: EM Lim, EJ Yoon; Funding acquisition: EM Lim; Methodology: EM

Lim, EJ Yoon; Project administration: EM Lim; Visualization: EM Lim; Writing-original draft: EM Lim; Writing-review & editing: EM Lim, SH Park.

ORCID

Eun-Jung Yoon <https://orcid.org/0000-0003-3644-6090>
Se-Hwan Park <https://orcid.org/0000-0001-5312-8372>
Eun-Mi Lim <https://orcid.org/0000-0003-1966-976X>

REFERENCES

1. Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol*. 2010;183(2):629-33.
2. Karunasagara S, Hong GL, Jung DY, Kim KH, Cho K, et al. Protective effects of combination of stauntonia hexaphylla and cornus officinalis on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia through inhibition of 5alpha-reductase type 2 and induced cell apoptosis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236879.
3. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol*. 2019;11:1-8.
4. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019;22(1):12-9.
5. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology* 2019;65(5):458-64.
6. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):7-13.
7. De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, Ficarra V. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2020;38(11):2771-9.
8. Sarma AV, Kellogg Parsons J. Diabetes and benign prostatic hyperplasia: emerging clinical connections. *Curr Urol Rep*. 2009;10(4):267-75.
9. Kruslin B, Tomas D, Dzombeta T, Milkovic-Perisa M, Ulamec M. Inflammation in prostatic hyperplasia and carcinoma-basic scientific approach. *Front Oncol*. 2017;7:77.
10. Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, Tangen CM, White E, et al. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):571-82.
11. Nunez C, Cansino JR, Bethencourt F, Perez-Utrilla M, Fraile B, et al. TNF/IL-1/NIK/NF-kappa B transduction pathway: a comparative study in normal and pathological human prostate (benign hyperplasia and carcinoma). *Histopathology*. 2008;53(2):166-76.
12. Atawia RT, Mosli HH, Tadros MG, Khalifa AE, Mosli HA, et al. Modulatory effect of silymarin on inflammatory mediators in experimentally induced benign prostatic hyperplasia: emphasis on PTEN, HIF-1alpha, and NF-kappaB. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2014;387(12):1131-40.
13. Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. *J Immunol*. 2009;182(7):4056-64.
14. Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, Marini H, Irrera N, et al. Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1306-12.
15. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011;60(1):106-17.
16. Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):5-10.
17. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):760-8.
18. St Sauver JL, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, et al. Statin use and decreased risk of benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2011;107(3):443-50.
19. Parsons JK. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2011;21(1):1-4.
20. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol*. 2007;178(2):395-401.
21. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2008;53(6):1228-35.

22. Wolin KY, Grubb RL, 3rd, Pakpahan R, Ragard L, Mabie J, et al. Physical activity and benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(3):581-92.
23. Wang SS, Li K, Liu Z, Gui S, Liu N, et al. Aerobic exercise ameliorates benign prostatic hyperplasia in obese mice through downregulating the AR/androgen/PI3K/AKT signaling pathway. *Exp Gerontol.* 2021; 143:111152.
24. Nian L, Shukang G, Shasha W, Xiangyun L. Aerobic exercises ameliorate benign prostatic hyperplasia via IGF-1/IGF-1R/ERK/AKT signaling pathway in prostate tissue of high-fat-diet-fed mice with insulin resistance. *Steroids.* 2021;175:108910.
25. Cegiela U, Pytlik M, Folwarczna J, Miozga R, Piskorz S, et al. Exercise prevented the lansoprazole-induced reduction of anti-osteoporotic efficacy of alendronate in androgen deficiency rats. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(3):485-95.
26. Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des.* 2012;18(26):3831-52.
27. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol.* 2016;13(10):613-26.
28. Jin BR, Ju JY, Nugroho A, Lee M, An HJ. Carica papaya leaf extract inhibits prostatitis-associated prostatic hyperplasia via the TRAF6/TAK1/MEK/NF-kappaB pathway. *Biomed Pharmacother.* 2021;135: 111197.
29. Wang X, Lin WJ, Izumi K, Jiang Q, Lai KP, et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *J Biol Chem.* 2012;287(22):18376-85.
30. Dang T, Liou GY. Macrophage cytokines Enhance cell proliferation of normal prostate epithelial cells through activation of ERK and akt. *Sci Rep.* 2018;8(1):7718.
31. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2013;112(4): 432-41.
32. de Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012: 741545.
33. Chen KC, Sung SY, Lin YT, Hsieh CL, Shen KH, et al. Benign prostatic hyperplasia complicated with T1DM can be alleviated by treadmill exercise-evidences revealed by the rat model. *BMC Urol.* 2015;15:113.
34. Peng CC, Liu JH, Chang CH, Chung JY, Chen KC, et al. Action mechanism of ginkgo biloba leaf extract intervened by exercise therapy in treatment of benign prostate hyperplasia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:408734.
35. Williams PT. Effects of running distance and performance on incident benign prostatic hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(10):1733-9.
36. Wang S, Li Y, Li W, Zhang K, Yuan Z, et al. Curcuma oil ameliorates benign prostatic hyperplasia through suppression of the nuclear factor-kappa B signaling pathway in rats. *J Ethnopharmacol.* 2020;279: 113703.
37. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004;61(1):60-72.
38. Roumeguere T, Sfeir J, El Rassy E, Albinini S, Van Antwerpen P, et al. Oxidative stress and prostatic diseases. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(5):723-8.
39. Aryal M, Pandeya A, Gautam N, Baral N, Lamsal M, et al. Oxidative stress in benign prostate hyperplasia. *Nepal Med Coll J.* 2007;9(4):222-4.
40. Arsova-Sarafinovska Z, Eken A, Matevska N, Erdem O, Sayal A, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Clin Biochem.* 2009;42(12):1228-35.
41. Zhao X, Bian Y, Sun Y, Li L, Wang L, et al. Effects of moderate exercise over different phases on age-related physiological dysfunction in testes of SAMP8 mice. *Exp Gerontol.* 2013;48(9):869-80.
42. Paterniti I, Campolo M, Cordaro M, Siracusa R, Filippone A, et al. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflamm Res.* 2018;67(7):617-26.
43. Akanni OO, Owumi SE, Olowofela OG, Adeyanju AA, Abiola OJ, et al. Protocatechuic acid ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia through the regulation of inflammation and oxidative stress in castrated rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34(8):e22502.
44. Hayes BD, Brady L, Pollak M, Finn SP. Exercise and prostate cancer: evidence and proposed mechanisms for disease modification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(9):1281-8.