

자유로운 신체운동과 멜라토닌이 우울장애 동물모델에 미치는 효과

성호현¹, 정성모², 김시원², 김연정³

¹경희대학교 간호과학대학 대학원생, ²경희의료원 간호사, ³경희대학교 간호과학대학 · 동서간호학연구소

Effects of Physical Activity and Melatonin in a Rat Model of Depression Induced by Chronic Stress

Ho Hyun Seong¹, Sung Mo Jung², Si Won Kim², Youn Jung Kim³

¹Graduate Student, College of Nursing Science, Kyung Hee University, Seoul; ²Register Nurse, Kyunghee Medical Center, Seoul; ³College of Nursing Science, East West Nursing Institute, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: Stress, depending on its intensity and duration, results in either adaptive or maladaptive physiological and psychological changes in humans. Also, it was found that stressful experiences increase the signs of behavioral despair in rodents. On the other hand, exercise and melatonin treatment is believed to have many beneficial effects on health. Thus, this study was designed to evaluate the anti-depressant effects of physical activity and melatonin against chronic stress-induced depression in rats. **Methods:** Adult male Sprague-Dawley (SD) rats (200-250g, 7 weeks of age) were subjected to depression induced by chronic stress. Chronic depression was induced with forced-swim stress (FSS) and repeated change of light-dark cycle for 4 weeks. In the last 2 weeks, some rats were confined in a cage enriched with a running wheel, seesaw and chewed a ball from 19:00 to 07:00 every day. Melatonin was injected intra-peritoneally (I.P.), and the rats received intraperitoneal injections of melatonin (15 mg/kg). The Forced Swim Test (FST) was performed to evaluate the immobility behaviors of rats for a 5 min test. **Results:** It was found that, the immobility time in FST was significantly ($p < .05$) lower in physical exercise ($M = 58.83 \pm 22.73$) and melatonin ($M = 67.33 \pm 37.73$) than in depressive rats ($M = 145.93 \pm 63.16$) without physical activity. Also, TPH positive cell in dorsal raphe was significantly ($p < .05$) higher in exercise ($M = 457.38 \pm 103.21$) and melatonin ($M = 425.38 \pm 111.56$) than in depressive rats ($M = 258.25 \pm 89.13$). **Conclusion:** This study suggests that physical activity and melatonin produces antidepressant-like effect on stress-induced depression in rats. So, physical exercise and melatonin may be a good intervention in depression patients.

Key Words: Physical activity; Melatonin; Depression

국문주요어: 자유로운 신체운동, 멜라토닌, 우울

서 론

1. 연구의 필요성

우울장애는 부적응적인 정서 반응으로 우울감과 의욕저하를 가

져와 일상기능을 저하시키며 삶의 질의 하락과 황폐화를 가져오는 심각한 질병이다. 우리나라의 주요우울장애의 평생 유병률은 5.6%로, 20명 중 1명 이상이 일생에 한번 우울장애에 걸리는 것으로 보고되었으며 점점 증가하는 추세이다[1]. 우울장애의 증상으로서는 낮

Corresponding author: Youn Jung Kim

College of Nursing Science, East West Nursing Institute, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel: +82-2-961-0311 Fax: +82-2-961-9398 E-mail: yj129@khu.ac.kr

*This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) (NRF-2009-0069883).

투고일: 2014년 11월 27일 심사회의일: 2014년 11월 27일 게재확정일: 2015년 2월 4일

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.

은 기억력과 일찍 깨고 잠에 쉽게 들지 못하는 불면증이 있으며 심각한 경우 망상, 환각에 사로잡히기도 한다[2]. 그리고 자살가능성이 높아 우울장애를 가진 사람은 우울장애가 아닌 사람에 비하여 평균수명이 짧다[3].

우울장애는 인체 내 세로토닌(serotonin)과 멜라토닌(melatonin) 호르몬 분비의 변화로 나타난다. Tryptophan hydroxylase (TPH)는 세로토닌과 멜라토닌의 생합성(biosynthesis) 과정에서 첫 번째 단계를 촉매하는 효소로서 TPH의 발현은 뇌의 세로토닌과 멜라토닌 발현 정도의 지표로 사용할 수 있다[4]. 특히, 포유 동물에서 세로토닌 생합성은 뇌의 솔기 핵(raphe nuclei) 부위의 신경세포에서 주로 발생한다[5]. TPH의 결핍은 세로토닌과 멜라토닌 생합성의 억제(down regulation)를 초래하고 우울증 환자에게 세로토닌 결핍으로 인한 우울증상의 심각성을 증가시킨다[6]. 운동 치료의 항 우울 효과는 뇌의 솔기 핵 부위에서 세로토닌과 TPH 발현의 합성을 증가시키기 때문이라는 선행 연구결과가 있다[7]. 이 과정에서 세로토닌은 운동에 의한 해마신경발생(hippocampal neurogenesis)을 조절하는 역할을 하고, 운동에 의한 신경발생의 이해는 우울증과 연령에 따른 인지 기능 저하의 예방뿐만 아니라 치료 기회를 제공할 수 있다는 선행연구 결과가 있다[8].

우울장애의 주된 치료 방법은 정신 치료적 접근을 병행한 약물 치료이다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors)와 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(serotonin noradrenaline reuptake inhibitors)는 삼환계 항우울제(tricyclic anti-depressants)와 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors)에 비해 내약성(tolerability)이 더욱 우수하다. 하지만 SSRIs는 위장장애, 체중감소, 졸음, 성 기능 장애, 약의 지속성의 부작용을 가지고 있기 때문에 더욱더 개선된 연구가 필요하다[9,10].

멜라토닌은 일주기리듬장애(circadian rhythm sleep disorders)와 불면증의 수면장애 치료에 효과적으로 많이 사용되고 있다[11]. 그러나 과다 복용할 경우 졸음(somnolence)을 유발하고 혈류의 흐름이 저하되어 저혈압이 유발되는 기립성 조절장애(orthostatic intolerance)의 부작용이 있지만 적정량을 복용하면 큰 부작용이 없다고 보고되고 있다[12].

멜라토닌은 신생아 쥐에게 저산소성 뇌손상을 유발한 동물모델 실험에서 활성산소의 분비에 의해 일어나는 신경손상을 보호하는 효과가 있다고 보고되었다[13]. 코티코스테론(corticosterone)을 주입하여 우울증과 같은 행동을 유발한 동물모델에서 멜라토닌을 증정한 결과 변연계(limbic system) 중의 하나인 해마(hippocampus) 부위에서 코티코스테론의 영향으로 신경생성(neurogenesis) 억제효과가 감소되어 멜라토닌의 증제가 항 우울작용 역할을 하였다고 보고

하였다[14].

자유로운 신체운동은 특별한 도구와 기술 없이 행할 수 있는 비교적 손쉬운 치료 방법으로 약물치료나 기타 정신과 치료보다 거부감 없이 사용할 수 있는 치료 방법이며, 장소에 구애 받지 않고 환자가 스스로 행할 수 있다는 점에서 효율적인 치료방법이다. 이러한 신체운동은 긴장 및 불안의 감소, 스트레스 감소, 자긍심의 향상, 독립성의 증대 등의 정신적인 효과가 있으며[15,16], 뇌 신경학적인 측면에서 새로운 신경세포 생성을 돕는 성장 호르몬을 증가시키고 시냅스 가소성(synaptic plasticity)을 증진시킨다고 보고되었다[17]. 또한 신체운동이 우울 증상을 완화시키고, 우울증 동물 모델에서 뇌기능과 그 이전에 미치는 운동의 효과를 실험 하였을 때 유용하다는 연구 결과가 보고되었다[18]. 지금까지 많은 선행연구에서 흰쥐에게 강제적 운동 중 하나인 트레드 밀(treadmill)과 같은 운동기구를 제공하여 운동효과를 입증하였으나, 자유로운 신체운동 조건과 멜라토닌 약물을 제공한 흰쥐의 동물 실험연구는 아직까지 연구되지 않았다.

이에 본 연구는 우울장애에 대한 자유로운 신체운동과 멜라토닌의 효과를 입증하기 위하여 우울증을 유발시킨 동물모델에 자유로운 신체운동과 멜라토닌 투여를 통해서 신경학·행동학적인 변화를 확인하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 우울장애를 유발한 동물모델에 자유로운 신체운동과 멜라토닌이 끼치는 영향을 확인하는 것이며 구체적인 목적은 다음과 같다.

1) 4주간 우울장애를 유발한 동물모델에 멜라토닌 약물과 자유로운 신체운동을 증재하여 우울장애의 극복정도를 행동검사(behavior test)를 통해 분석 및 확인한다.

2) 4주간 우울장애를 유발한 동물모델에 멜라토닌 약물과 자유로운 신체운동을 증재하여 세로토닌을 전뇌(forebrain)로 신경 전달하는 뒤솔기핵(dorsal raphe nuclei) 부위에서 세로토닌 합성을 담당하는 제한효소(late-limiting enzyme)인 TPH 발현을 확인하는 면역조직화학법(immunohistochemistry)을 통해 분석 및 확인한다.

연구 방법

1. 연구 설계

실험동물은 무작위로 선별해서 대조군(control, C), 우울장애군(D), 우울장애+멜라토닌군(M), 우울장애+운동군(E)의 4가지 군으로 구분하였다. C군을 제외한 D, E, M군은 28일간의 우울장애 유발을 위하여 Forced Swim Stress (FSS), Inverse light dark cycle의 2가지 스

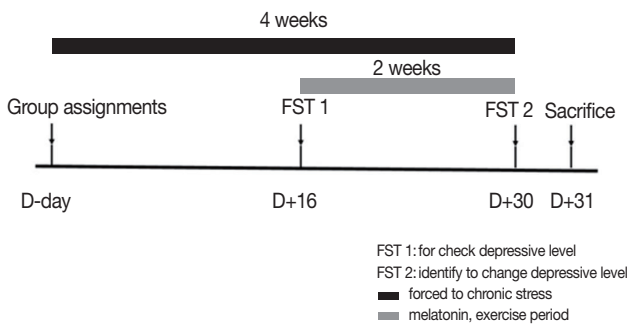


Figure 1. Design of experiment. Different groups of rats are respectively used for neurochemical analysis and behavior test. Between experimental day 16 and 30, E group was kept under free activity and M group was injected with melatonin. FST = Forced Swim Test.

트레스(stress)를 제공하였다. M군은 실험 시작 16일째부터 14일간 매일 같은 시간에 멜라토닌을 복강 내 투여(intra peritoneal injection)방법으로 투여하였다. E군은 실험시작 16일째부터 14일간 자유로운 신체운동을 위하여 PM 7:00-AM 7:00 동안 런닝 바퀴(running wheels)가 제공된 케이지(cage)를 제공하였다. C, D, E, M군은 16일째 되는 날 우울장애 유발 여부를 확인을 위하여 1차 Forced Swim Test (FST)를 실시하였으며, 30일째 되는 일정에 우울장애를 측정하기 위해 2차 FST를 시행하였고 실험설계는 다음과 같이 Figure 1에 제시하였다.

2. 연구 대상

본 연구는 K대학교의 실험동물 윤리위원회의 승인(KHUASP[SE]-11-030)을 받은 후 규정에 따라 시행하였다. 표본 수 산정을 위해 G*Power 3.1 프로그램을 이용하여 동물의 수를 효과크기=0.7, 검정력(1-β)=0.8, 신뢰수준=0.05로 계산한 결과 필요한 동물의 수는 11 마리 산정되었다. 탈락될 동물을 고려하여 각 그룹당 4마리씩 총 16마리를 대상으로 하였다. 체중 207±6 g인 7주령의 male, sprague dawley (Daehan biolink, Umsung, Korea) 16마리를 각각의 군에 연구에 참여하지 않은 연구원이 입고 당시 4마리씩 무작위로 분류하였고 실험기간 동안 고형사료와 자유롭게 물을 섭취하도록 제공하고 온도 22-25°C와 습도 60%가 유지되고, 밤낮주기(12시간 light/12시간 dark, light turn on 7 am)가 조절되는 환경에 수용하였다.

3. 연구 방법

1) 우울장애의 유발

본 연구에서는 우울장애를 유발하기 위하여 Sandi 등[19]의 연구에서 적용한 장기간 예측 불가능한 스트레스 프로토콜(chronic unpredictable stress protocol)를 변형하여 실험하였다. 본 실험에서는 만성적인 스트레스 제공을 위하여 28일 동안 10°C 찬물이 있는 원통

형의 수조에 쥐를 5분 동안 빠뜨려 스트레스를 제공한 FSS와 쥐의 활동시간과 수면시간을 바꿔 생체리듬(circadian rhythm)에 변화를 주어 스트레스를 유발하는 12시간 사이클 변화하기(inverse light dark cycle)를 각각 격일로 중재하였다.

2) 멜라토닌의 투여

멜라토닌의 투여는 복강 내 주사 경로를 통하여 실시하였으며 2주간 매일 오전 10시에 15 mg/kg의 용량을 주입하였다[20, 21]. 나머지 C, D, E군은 투여로 인한 통증 및 스트레스를 통제하기 위하여 생리 식염수(normal saline)를 위와 동일한 방법으로 투여하였다.

3) 우울장애+운동군(E)의 자유로운 신체운동

자유로운 신체운동은 일반적인 우리(40 cm×30 cm×20 cm)보다 더 넓은 케이지(60 cm×40 cm×30 cm)에서 런닝 바퀴가 갖추어져 있으며 14일간 오후 7:00부터 오전 7:00까지 총 126시간을 자유롭게 운동하도록 하였다[22]. 이 외에 C, D, M군은 일반 케이지(standard cage)에서 계속 사육되었다.

4) 강요된 수영 검사

FST는 우울장애의 증상인 생존욕구의 저하를 확인하는 검사로 우울장애가 유발된 쥐가 40 cm (H)×20 cm (W)인 유리 실린더(cylinder)에 적절한 온도(25°C)의 물을 바닥으로부터 30 cm까지 채우고 흰쥐를 그 안에 넣어 움직임을 관찰하는 검사로써 지속적인 부동 시간은 인간의 우울장애의 동물 유사반응이다. 검사 하루 전 15분간 사전 실험을 실시한 후 검사 당일 5분간 동영상을 녹화하여 부동시간(immobility time)을 기록하였다.

5) 뇌 적출 및 조직처리

모든 실험동물은 실험이 모두 종료된 후 다음날인 31일째에 희생(sacrifice)시켰으며 쥐의 흉강을 열어 심장의 좌심실에 needle을 연결하고 50 mM 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)를 관류시켜 혈관 내 혈액성분을 제거한 후 4% paraformaldehyde (PFA) in 20 mM phosphate buffer (PB)로 뇌를 고정시켰다. 뇌를 꺼내 4% PFA 고정액에 담아 4°C에서 24-48시간 고정시키고 고정된 뇌 조직은 30% sucrose 용액으로 옮겨 2-5일간 침전시켜 냉동절편기(cryostat microtome, Leica, Germany)를 이용하여 뇌 조직을 40 μm 두께로 연속관상 절편하였다.

6) 면역조직화학염색

뒤슬기핵 부위에서 세로토닌의 합성제한효소 TPH의 변화양상

을 확인하기 위해 4°C 냉장고에 보관하고 있었던 절편한 조직을 꺼내서 PBS로 15분간 세척한 후 1% H₂O₂ in PBS에서 15분간 반응시켰다. 그 후 1차 항체인 TPH (Oncogene, Germany, 1:500)를 조직절편과 함께 넣어 하룻밤 동안 반응시켰다. 다음날 이 조직 절편을 다시 PBS 용액으로 5분씩 3차례에 걸쳐 세척한 후 2차 항체를 실온에서 1시간 동안 반응시켰으며 발색반응은 0.03% 과산화수소수와 발색제인 diaminobenzidine (DAB, vector, USA)의 희석용액을 사용하여 발색시킨 후 다시 완충액으로 세척하여 조직을 slide glass에 붙여 자연 건조하였다. 건조 후에는 70%, 80%, 90%, 95%, 100% ethanol을 이용하여 각각 5분에서 10분간 순차적으로 탈수과정을 거쳤으며 그 후 조직의 투명화를 위해 xylene처리를 10분간 2회 후에 permount (Fisher SP15-500, USA)로 봉입하였다. 모든 과정을 거친 후 광학현미경(BX51, Olympus, Japan) 100배에서 촬영하였고, TPH positive cell을 측정하기 위해 실험에 참여하지 않은 3명의 연구원에게 육안으로 측정된 후 평균 값을 구하였다.

4. 자료 분석

모든 실험결과는 SPSS 15.0을 이용하여 평균, 표준편차, 표준오차를 산출하였고 independent t-test와 one-way ANOVA로 분석한 후 scheffe test로 사후 검증을 하였고 통계적 유의수준은 $p < .05$ 에서 채택하였다.

연구 결과

1. 우울증의 유발

스트레스로 인한 우울장애를 유발하기 위한 중재 14일째 되는 날 우울장애 유발 여부를 확인하기 위해 FST를 시행한 결과는 Fig-

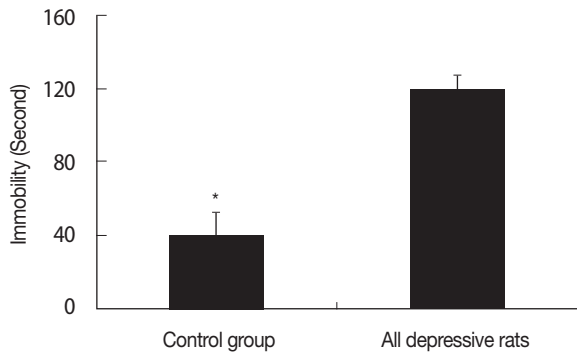


Figure 2. Results of immobility time in FSS (Forced Swim Stress). Depressive animal model was confirmed by FSS. Data are expressed as mean ± S.E. * $p < .05$ compared to all depressive rats (D, M, E groups). This FSS is 14 days after chronic stress intervention.

ure 2와 같으며 C군(Mean=39.8±25.6)과 비교하여 D, E, M군(Mean=119.6±28.5)의 부동시간이 유의하게 높았다($t = -8.453, p < .001$) (Table 1).

2. 체중의 변화

모든 그룹의 쥐는 입고부터 희생(sacrifice) 시점까지 체중(g)을 측정된 결과로서 Figure 3과 같으며, C그룹(Mean=293±37.87)은 체중이 증가한 반면, 2가지 스트레스를 제공한 D그룹(Mean=237±17.15), M그룹(Mean=228±11.37), E그룹(Mean=230±14.056) 간의 체중은 유의하지 않았으며 비슷한 체중 양상을 보였다.

Table 1. Data of Immobility Time in FSS

	Control group (n=4)	All depressive rats (n=12)	t	p
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Immobility time (second)	39.8 ± 25.6	119.6 ± 28.5	-8.453	<.001

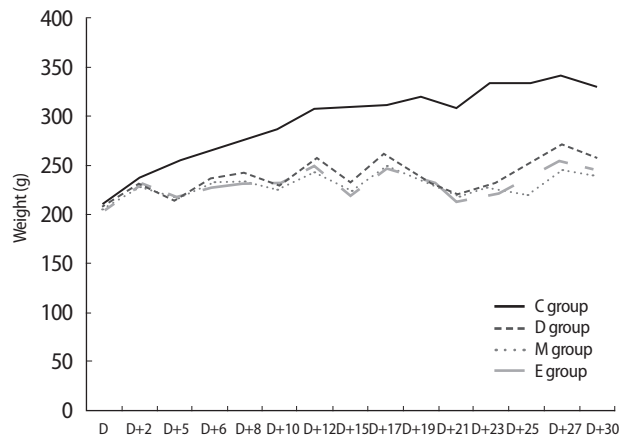


Figure 3. Results of weight in rats.

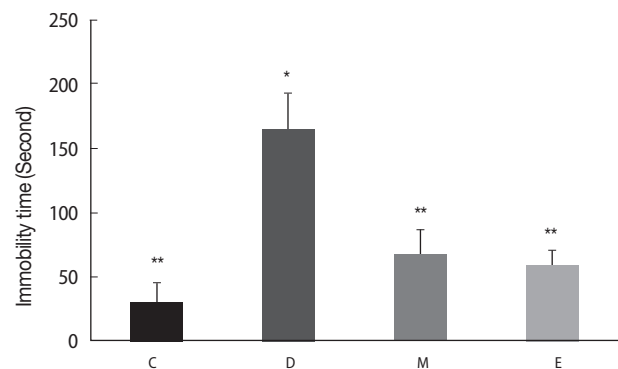


Figure 4. Effect of Exercise and melatonin on immobility time in FST. Data are expressed as mean ± S.E. * $p < .05$ compared to the C, M, E groups (vs **groups). This FST was carried out in 30 days.

3. FST 부동시간(Immobility Time)의 감소

우울장애를 유발하는 과정에서 멜라토닌과 자유로운 운동의 중재를 적용한 후 극복 정도를 FST를 통해 확인한 결과는 Figure 4와 같다. C군(Mean=30.17±26.09), D군(Mean=166.25±50.67), M군(Mean=67.33±37.73), E군(Mean=58.83±22.74) 사이에 부동시간은 유의한 차이가 있었다($F=10.83, p<.05$). 추가로 사후 분석한 결과 D군이 M군과 비교하여 유의하게 부동시간이 높았으며($p<.01$) E군 간에도 비교해 볼 때 유의하게 부동시간이 높았다($p<.05$). FST 행동검사를 통해 우울장애를 유발한 동물모델에서 멜라토닌과 자유

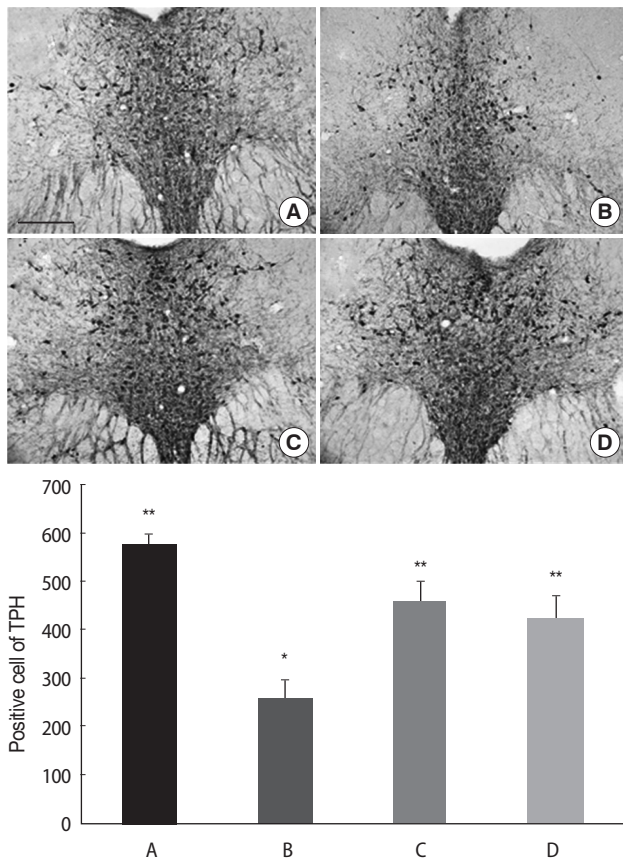


Figure 5. Immunostaining of TPH (Tryptophan hydroxylase) positive cells in dorsal raphe. (A) C group, (B) D group, (C) M group, (D) E group. The scale bar represents 100 μm. The tissue was measured by microscope on magnification 100. Graph of TPH positive cells. Data are expressed as mean ± S.E. * $p<.05$ compared to the C, M, E groups (vs ** groups).

Table 2. Data of Immobility Time in FST

	C group (n=4)	D group (n=4)	M group (n=4)	E group (n=4)	F	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
Immobility time (second)	30.17 ± 26.09	166.25 ± 50.67	67.33 ± 37.73	58.83 ± 22.74	10.83	< .05

로운 운동을 각각 중재한 결과 우울장애를 극복했음을 확인하였다(Table 2).

4. 뒤솔기핵 부위에서 TPH 발현의 증가

세로토닌의 합성효소인 TPH 항체를 면역조직화학염색을 이용하여 발현을 확인한 결과는 Figure 5와 같다. 모든 C (Mean=577.13 ± 54.40), D (Mean=258.25 ± 89.13), M (Mean=425.38 ± 111.56), E (Mean=457.38 ± 103.21)군은 통계적으로 유의하게 차이가 나타났다 ($F=16.29, p<.05$). 추가로 사후 분석한 결과 D군과 M군 간의 TPH 발현정도는 통계적으로 유의하게 M군에서 더욱 TPH 발현의 증가가 나타났고($p<.05$) E군과의 비교에서도 통계적으로 유의하게 E군에서 상대적으로 증가하였음을 확인하였다($p<.05$). 따라서 면역조직화학염색을 통해 뒤솔기핵 부위의 TPH 발현 수를 확인한 결과 우울장애를 유발한 흰쥐에게 멜라토닌과 자유로운 운동을 각각 중재하여 우울장애를 극복하는 데 기여했음을 확인하였다.

논 의

본 연구에서는 자유로운 신체운동과 멜라토닌의 중재를 제공함으로써 우울장애를 유발한 동물모델에 미치는 효과를 규명하고자 실험을 하였다.

어린 시절 우울증의 특성 중의 하나는 체중장애(weight disorder)이며 사춘기 전의 우울장애 동물모델에서 대조군의 체중보다 현저하게 적은 것이 특징이고 이 차이는 체중장애를 의미한다[23]. 본 실험에서 전 과정에서 체중을 측정한 결과, C그룹은 꾸준히 체중이 증가하였지만, 우울장애를 유발한 나머지 D, M, E그룹에서는 체중이 현저하게 증가하거나 감소하지 않았다[24]. 따라서 본 연구에서는 우울장애로 인해 체중이 감소하지만 자유로운 신체운동과 멜라토닌이 체중을 증가시키는 데 효과가 없었다.

자유로운 신체운동과 멜라토닌의 중재를 제공하고 4주차에 시행한 강요된 수영 검사에서 모든 그룹 간의 부동시간은 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p<.05$). 이를 통해 우울장애를 유발한 동물모델에 자유로운 신체운동과 멜라토닌을 제공함으로써 우울장애를 극복하는 데 도움이 된다는 결과를 확인하였다.

이는 멜라토닌이 계절성 정서장애와 다른 일주기 방해를 포함하는 장애에 효과가 있다는 선행 연구결과[25]와 일치하였다. 또한 자유로운 신체운동이 우울과 같은 감정으로 괴로워하는 사람에게서 증상을 완화시키고, 우울장애 동물 모델에서 뇌 기능과 기전에 미치는 효과에 대한 연구결과 우울장애가 감소[18, 26]하는 선행연구와 일치하였다.

TPH는 세로토닌의 생합성을 조절하는 효소로서 중요한 역할을 하며[27], 인간을 포함한 포유류 동물에서 TPH의 억제제는 우울감을 촉진시킨다[28]. 본 연구에서 흰쥐에게 우울장애를 유발하고 멜라토닌과 자유로운 신체운동을 중재 후 뇌의 뒤솔기핵 부분에 TPH 발현 정도를 분석한 결과 C그룹과 D그룹의 TPH 발현 수는 통계학적으로 유의한 차이를 보여 동물모델의 우울장애 유발로 인해 TPH의 발현이 현저하게 감소한 것을 확인하였다. 그리고 M과 E그룹의 TPH 발현의 결과로 보아 자유로운 신체운동과 멜라토닌을 각각 중재한 군에서 우울장애가 유발된 동물모델이 우울증을 회복하고 극복하는 데 기여한 결과를 확인하였다. 이를 통해, 우울장애가 유발된 동물모델에게 멜라토닌과 자유로운 신체운동은 우울증을 극복하는데 효과적인 방법이라고 할 수 있다.

코티코스테론을 주입하여 우울증과 같은 행동을 유발한 동물모델에 멜라토닌을 중재한 결과 세로토닌이 노르에피네프린과 도파민(dopamine)보다 더욱 증가하였고, 멜라토닌으로 인한 세로토닌의 증가는 항 우울작용에 우세하며, 멜라토닌이 중요한 항 우울작용제로 새로운 치료적인 전략으로 유용할 것이다[29]라는 선행연구결과와 같이 본 실험을 통해서 우울장애를 유발한 흰쥐에게 멜라토닌을 중재함으로써 우울장애를 치료하고 극복하는 데 효과가 있다는 것을 입증할 수 있었다.

우울장애의 증상 완화와 치료적인 방법들이 현재 많은 선행 연구결과 입증되어 왔다. 본 실험연구를 통해 우울장애에 있어서 신체적인 운동의 증상완화의 효과와 치료적인 방법인 사실을 강화할 수 있었으며, 우울장애와 관련된 많은 치료방법 중에 멜라토닌이 우울장애에 효과적임을 입증하여 우울장애 환자에게 적용할 수 있는 좋은 간호 및 치료가 될 수 있다.

본 연구 결과는 멜라토닌 약물의 효과를 뒷받침할 수 있는 근거가 되고, 임상실무에서 우울장애 환자에게 다양한 운동과 활동을 도모하여 효과적인 간호를 중재할 수 있는 근거기반간호(Evidence Based Nursing)의 과학적 근거를 제시한다.

결론

본 연구는 자유로운 신체운동과 멜라토닌을 중재하여 우울장애

를 유발한 동물모델에 미치는 효과를 확인하였다. 본 연구의 행동 검사에서는 부동시간이 감소하여 신체운동과 멜라토닌의 중재가 흰쥐의 활동성을 도모하였고 뒤솔기핵 부위에서 TPH 발현이 증가하여 호르몬에 변화를 끼쳤다. 이상의 결과는 자유로운 신체운동과 멜라토닌이 우울장애를 극복하는 데 기여한다는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결론을 토대로 임상실무에서 간호사는 우울장애 환자를 사정하고 운동과 활동을 제공할 수 있는 다양한 간호중재를 사정해야 함을 제안한다.

REFERENCES

1. Korea Statistics. Classification cause of death in 2009; 2010.
2. Pedro L, Delgado JS. Cognitive Difficulties Associated With Depression: What Are the Implications for Treatment?; 2009.
3. Cassano P, Fava M. Depression and public health: An overview. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53(4):849-857.
4. Haycock JW, Kumer SC, Lewis DA, Vrana KE, Stockmeier CA. A monoclonal antibody to tryptophan hydroxylase: Applications and identification of the epitope. *Journal of Neuroscience Methods*. 2002;114(2):205-212.
5. Martinez A, Knappskog PM, Haavik J. A structural approach into human tryptophan hydroxylase and its implications for the regulation of serotonin biosynthesis. *Current Medicinal Chemistry*. 2001;8(9):1077-1091.
6. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*. 2007;12(4):331-359.
7. Lim BV, Kim TS, Shin MS. Treadmill exercise increases central 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression and reduces depressive-like symptom in methimazole-induced hypothyroidism rat pups. *Journal of Exercise Nutrition Biochemistry*. 2013;17(3):101-109(2233-6834).
8. Klempin F, Beis D, Mosienko V, Kempermann G, Bader M, Alenina N. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(19):8270
9. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*. 1998;44(2):77-87.
10. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: A study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47(2):174-180.
11. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Evidence Report/Technology Assessment (Summary). 2004;(108):1-7.
12. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *British Medical Journal*. 2006;332(7538):385-393.
13. Tutunculer F, Eskiocak S, Basaran UN, Ekuklu G, Ayvaz S, Vatansever U. The protective role of melatonin in experimental hypoxic brain damage. *Pediatrics International*. 2005;47(4):434-439.
14. Crupi R, Mazzon E, Marino A, La Spada G, Bramanti P, Cuzzocrea S, et al.

- Melatonin treatment mimics the antidepressant action in chronic corticosterone-treated mice. *Journal of Pineal Research*. 2010;49(2):123-129.
15. Emery CE, Gatz M. Psychological and cognitive effects of an exercise program for community-residing older adults. *The Gerontologist*. 1990;30(2):184-188.
 16. Mersy DJ. Health benefits of aerobic exercise. *Postgraduate Medicine*. 1991;90(1):103-107, 10-12.
 17. Hunsberger JG, Newton SS, Bennett AH, Duman CH, Russell DS, Salton SR, et al. Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF. *Nature Medicine*. 2007;13(12):1476-1482.
 18. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001;33(6 Suppl):S587-597; discussion 609-610.
 19. Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *Journal Psychiatric Research*. 2010;44(13):808-816.
 20. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(4):694-703.
 21. Lee S, Jadhav V, Ayer R, Rojas H, Hyong A, Lekic T, et al. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2008;102:367-371.
 22. Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behavioural Brain Research*. 2006;168(1):47-55.
 23. Malkesman O, Braw Y, Maayan R, Weizman A, Overstreet DH, Shabat-Simon M, et al. Two different putative genetic animal models of childhood depression. *Biological Psychiatry*. 2006;59(1):17-23.
 24. Wen L, Jin Y, Li L, Sun S, Cheng S, Zhang S, et al. Exercise prevents raphe nucleus mitochondrial overactivity in a rat depression model. *Physiology & Behavior*. 2014;132:57-65.
 25. Bhattacharjee Y. Psychiatric research. Is internal timing key to mental health? *Science*. 2007;317(5844):1488-1490.
 26. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: Recent findings and future directions. *Sports Medicine*. 2002;32(12):741-760.
 27. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, Schule C, Eser D, Rupprecht R, et al. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Molecular Psychiatry*. 2004;9(11):1030-1036.
 28. Wang L, Erlandsen H, Haavik J, Knappskog PM, Stevens RC. Three-dimensional structure of human tryptophan hydroxylase and its implications for the biosynthesis of the neurotransmitters serotonin and melatonin. *Biochemistry*. 2002;41(42):12569-12574.
 29. Paterniti I, Mazzon E, Emanuela E, Paola RD, Galuppo M, Bramanti P, et al. Modulation of inflammatory response after spinal cord trauma with deferoxamine, an iron chelator. *Free Radical Research*. 2010;44(6):694-709.