

Review

고유 방식으로 처리된 티타늄과 생물학적 시스템: 인체 건강과 기능에 미치는 영향

David S. Rowlands ^{1,*}, Sarah P. Shultz ¹, Takahiro Ogawa ², Wataru Aoi ³ and Martin Korte ⁴

¹ School of Sport and Exercise, Massey University, 63 Wallace Street, Wellington 6140, New Zealand; E-Mail: s.p.shultz@massey.ac.nz

² University of California, Los Angeles, School of Dentistry, B3-088H CHS, 10833 Le Conte Ave, Los Angeles, CA 90095-1668, USA; E-Mail: togawa@dentistry.ucla.edu

³ Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University, Shimogamo Hangi-cho 1-5, Sakyo-ku, Kyoto 606-8522, Japan; E-Mail: waoi@koto.kpu-m.ac.jp

⁴ Zoological Institute, Technical University of Braunschweig, Spielmannstr. 7, Braunschweig D-38106, Germany; E-Mail: m.korte@tu-braunschweig.de

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: d.s.rowlands@massey.ac.nz; Tel.: +64-4-801-5799 (ext. 63295); Fax: +64-4-801-4994.

Received: 27 August 2013; in revised form: 26 November 2013 / Accepted: 27 November 2013 /

Published: 3 January 2014

초록: 티타늄은 생체친화적 물질로 광범위한 분야에서 사용되고 있습니다. 최근 피코-나노미터(pico-nanometer) 단위의 친수성 (아쿠아티탄, Aqua Titan) 티타늄이 인체건강 및 기능분야에 활발히 채용되고 있습니다. 본문은 아쿠아티탄으로 처리한 물질이 나타내는 특정 생리학적 반응을 검증하고 있습니다. 체외(in vitro) 연구의 결과, 아쿠아티탄은 분리된 해마뉴런의 막전위 및 장기상승작용을 조절함으로써 무통증(analgesia)의 메커니즘을 통해 통증의 기억(pain memory)을 감소시키는 것으로 나타났습니다. 또한, 아쿠아티탄을 인접하게 접촉해 처리한 티타늄은 유전자 발현, 단백질 합성, 세포 성장, 일반적으로 배양된 근육 및 골세포의 세포부착 등을 개선하는 것으로 나타나 임상 임플란트와 상처회복에 적용될 수 있음을 시사하고 있습니다. 뿐만 아니라 고강도 운동으로 피로가 유발된 인체 하퇴 삼두근에 아쿠아티탄으로 처리한 테이프를 적용했을 때, 근육건 기능에 대한 신경근 제어와 달리기 효율 관련 개선효과가 나타난 것이 입증되었습니다. 마지막으로, 환경노출에 대한 자율신경계의 행동반응 및 효과에 따르면 아쿠아티탄은 가벼운 이완효과 혹은 스트레스억제 반응을 촉진하는 것으로 나타

났습니다. 또한 관련 데이터에 따르면 아쿠아티탄 처리 물질은 뉴런세포와 기타 근골격 세포의 성장 및 기능과 관련해 운동 이후의 근건반응과 스트레스에 대한 시스템반응에 긍정적인 효과가 있는 것으로 나타나고 있습니다.

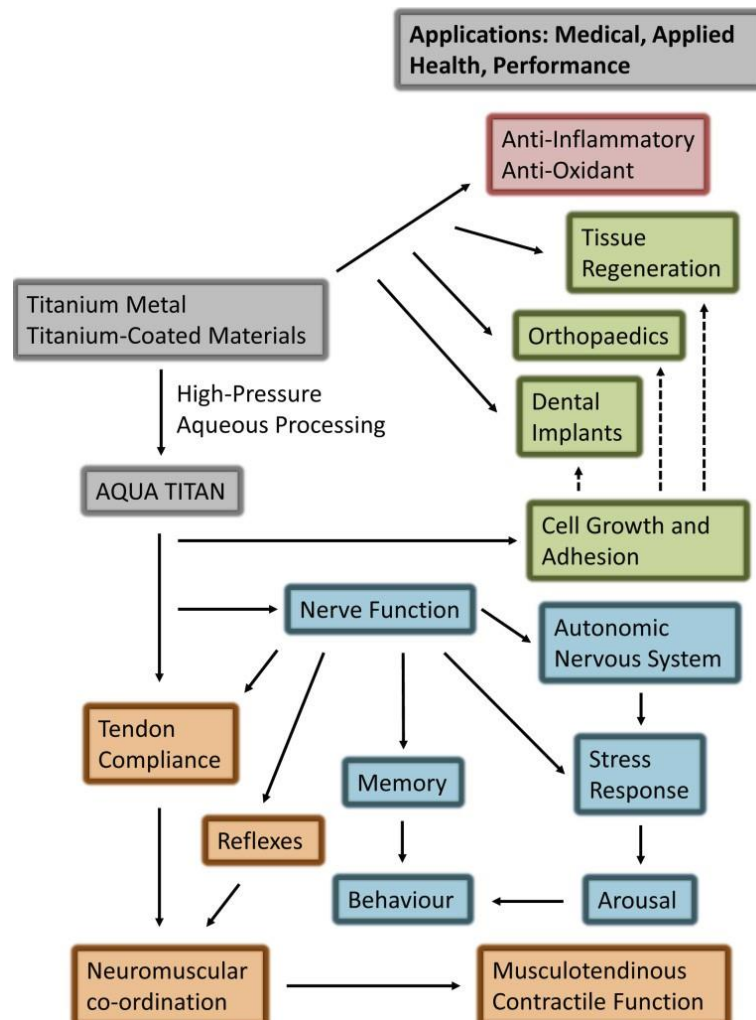
키워드: 아쿠아티탄; 활동전위; 장기강화 작용; 힘줄 순응도; 근건 기능; 세포부착과 성장; 자율신경계; 피코-나노미터 단위

1. 서론

티타늄 금속은 낮은 비중, 생체친화력 및 높은 강도 대비 중량비율의 특성으로 생물학적·정형외과적·치과용 그리고 조직재생 방면으로 폭넓게 적용되고 있습니다 [1]. 최근 티타늄은 고압수에 산소와 수소 혼합가스를 연소시키고 티타늄을 가연성 가스에 녹이는 과정을 통해 생성된 고기능수(high-function water)에 용해돼 활용되고 있습니다 [2]. 고유 티타늄 처리 방식으로 피코미터에서 마이크로미터 크기의 아쿠아티탄(상표명)을 제조하고 있습니다. 아쿠아티탄은 염료로 사용 시 섬유에 대한 흡착이 뛰어난 것으로 나타났습니다. 의복, 테이프 혹은 기타 필수소재로서 아쿠아티탄은 기존 티타늄이 제공하던 생물학적·환경적 응용 범위를 확대하고 있습니다.

아쿠아티탄 처리된 소재에 세포와 조직을 노출한 실험결과, 생리학적인 기능에 영향이 미치는 것으로 관찰됐습니다. 아쿠아티탄의 생리학적인 반응은 인체건강 및 기능관련 표현형에 소규모에서 중간 정도의 표준 효과크기를 발생하기도 합니다. 피코미터에서 마이크로미터 크기의 티타늄 입자로 코팅된 소재에 접근시킴으로써 피라미드 신경세포의 안정막 전위와 활동전위 흥분율이 감소하고 [3], 뼈모세포의 알칼리성 인산 가수분해효소의 활동성, 무기질 분포, 골 관련 형질발현 등은 증가하는 것으로 나타났습니다 [4]. 이러한 일련의 체외 실험결과들의 공통점은 티타늄 혹은 티타늄 코팅 소재들이 항염 및 산화방지효과가 있으며 신경세포 성장을 촉진한다는 것을 보여준다는 것입니다 [5-8]. 아쿠아티탄을 침투해 제조한 의복과 테이프는 인간의 아킬레스 건 경도를 회복시키고 단기 지연반사 반응을 개선하며 [9], 남성 운동성수의 고강도 언덕 달리기 후 회복 시 달리기 효율을 향상시킵니다 [10]. 한편, 사무실 근로자들이 아쿠아티탄 처리 소재가 붙여져 있는 방에서 일하고 자게 되면 스트레스 정도가 나아지는 것으로 알려져 있습니다 [11]. 본 문서는 아쿠아티탄 처리 소재가 세포 및 조직기능과 동물 및 인체활동에 미치는 생물학적 효과에 대한 현재의 연구 결과를 요약하기 위한 목적으로 작성됐습니다(그림1).

그림 1. 아쿠아티탄 처리 소재가 건강 및 기능 표현형 관련 생리학적 반응 연구증거 (두꺼운 화살표)와 향후 영향 (점선 화살표) 요약. 아쿠아티탄 소재의 생물학적 (회색), 세포 및 조직 (녹색), 뉴런 및 행동적 (청색), 근골격 (오렌지) 기능에 미치는 영향이 표시돼 있음.



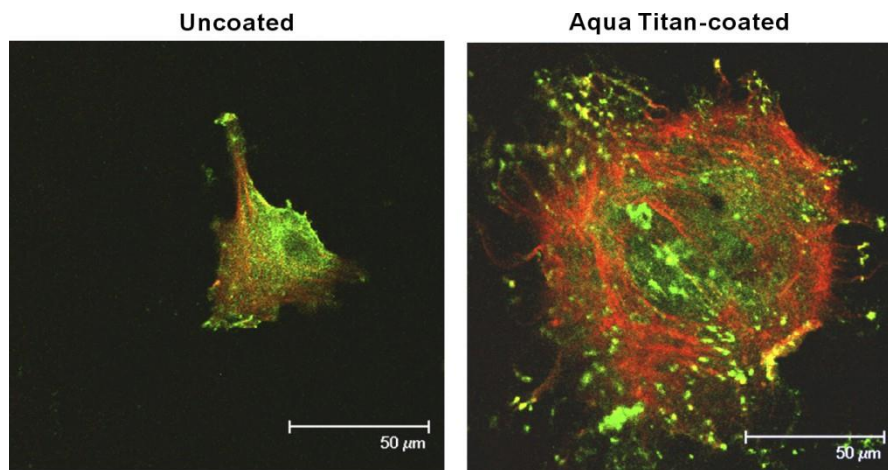
2. 세포부착, 성장 및 기능

티타늄과 티타늄 합금은 생물학적 시스템 내에서의 생물학적 이용도와 저항성 등의 장점으로 외과적 이식 분야에 활발히 채용돼 왔습니다. 티타늄 소재 임플란트가 적합한 이유에는 표면 토포그래피와 표면 chemical make-up이라는 두 가지 특성이 뒷받침됩니다 [12-14]. 세포반응에 대한 위의 두 가지 특성의 중요도는 조직유형에 따라 다릅니다.

티타늄 표면특성의 변화는 일반 골격근세포의 성장과 행동을 결정짓는 핵심적인 역할을 합니다 [13]. 녹인 산화티타늄 (TiO₂) 나노입자로 코팅된 티타늄 표면은 세포응집과 성장을 촉진합니다. 원래 티타늄 표면의 산소량은 표면 토포그래피를 변경하지 않아도 아쿠아티탄에 의해 증가할 수 있으며 이 같은 특성이 생물활성도를 높이는 주요한 이유인 것으로 지목되고

있습니다 [13]. 티타늄 코팅으로 표면의 화학적 특성을 변경하면 빈쿨린 발현이 크게 상승됩니다 (그림 2). 초점접착역 (focal adhesion) 단백질로써 빈쿨린은 세포 구조적·생체역학적 특성을 향상시켜 [17, 18] 세포부착 및 점착뿐만 아니라 세포모양 및 골격 형성에 매우 중요한 역할을 합니다 [15, 16]. 또한, 기타 구조단백질 (i.e., 콜라겐 I, III, 미오신, 트로포닌 T)의 형질발현과 근아세포의 분화 및 기능을 향상시킵니다 [13]. 연구결과 일반세포 배양의 초기단계에서만 표현형의 변화가 생기는 것으로 관찰됐으며, 아쿠아티탄의 장기적 효과와 조직수준의 영향에 대해서는 추가적인 연구가 요구됩니다.

그림 2. 조골세포를 티타늄 표면에 씨당한 후 24시간 동안의 초기 스프레드, 세포골격 배열, 초점접착역. 아쿠아티탄 처리 코팅 없음 (왼쪽), 아쿠아티탄 처리 코팅 (오른쪽). 세포의 공초점 현미경 이미지에는 로다민-팔로이딘으로 염색된 세포골격 액틴필라멘트 (적색)과 안티-빈쿨린 (녹색)이 나타나 있음. 아쿠아티탄 처리된 티타늄 표면의 세포는 더 성장돼 세포질 투영이 크게 나타남. 또한 세포의 액틴과 빈쿨린의 발현이 빠르고 강한 것을 알 수 있음.



티타늄에서 조골세포를 배양하면 고분자 기반의 배양보다 세포 부착도가 더욱 높아집니다 [19]. 이와 유사하게 골격형성 세포 (조골세포)의 다기능성은 티타늄만을 처리한 경우보다 아쿠아티탄을 처리한 경우 더욱 우수한 것으로 나타났습니다 [4]. 골수에서 채취한 조골세포를 아쿠아티탄으로 코팅한 경우와 그렇지 않은 경우에서 각각 배양한 결과, 기질의 표면 포토히스토그래피와 상관없이 아쿠아티탄 처리 코팅의 두께가 피코에서 나노 크기로 나타났으며 이로써 조골세포 활성화도가 우수한 것으로 관찰됐습니다 [20]. 아쿠아티탄으로 처리한 티타늄 표면의 일반세포에서 세포부착, 형질발현 및 무기화 정도가 뛰어났습니다. 이러한 개선된 특성들은 아쿠아티탄 코팅에 의해 표면 산소가 증가한 것과 밀접한 관계가 있었습니다. 티타늄 기반 소재는 치아 뼈를 고정·회복·연결하고 재생하기 위한 임플란트 장치에서 광범위하게 사용되고 있습니다. 골격형성에 대한 조골기능은 아쿠아티탄으로 처리한 바이오재료에 인접한 경우 향상되며 이로써 관련 임상절차의 결과를 개선하는 새로운 가능성을 제시하고 있습니다.

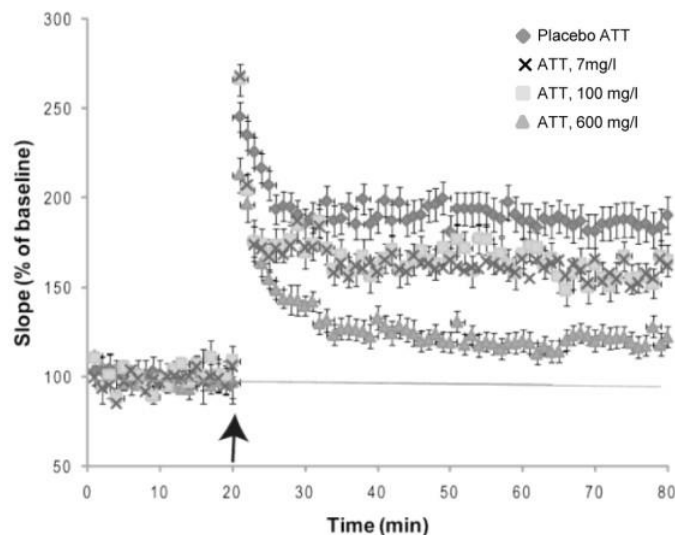
3. 신경반응

티타늄과 신경 간에는 긴밀한 생체적합성이 존재합니다: TiO_2 는 유수신경의 구조 혹은 기능을 변형하지 않고 [21], 티타늄 금속은 임플란트와 신경과 직접적으로 접촉해도 신경독성을

일으키지 않습니다 [22]. 피부용 테이프에 적용된 아쿠아티탄 역시 뉴런세포에 대한 독성이 없음이 입증됐습니다 [3]. 티타늄-루타일 배양 결과, 전형적인 축삭돌기가 형성됐으며 CNS 뉴런의 생존율은 우수했습니다 [5]. 이로써 티타늄이 CNS 임플란트에도 적합하게 사용될 수 있는 가능성이 제시됐습니다.

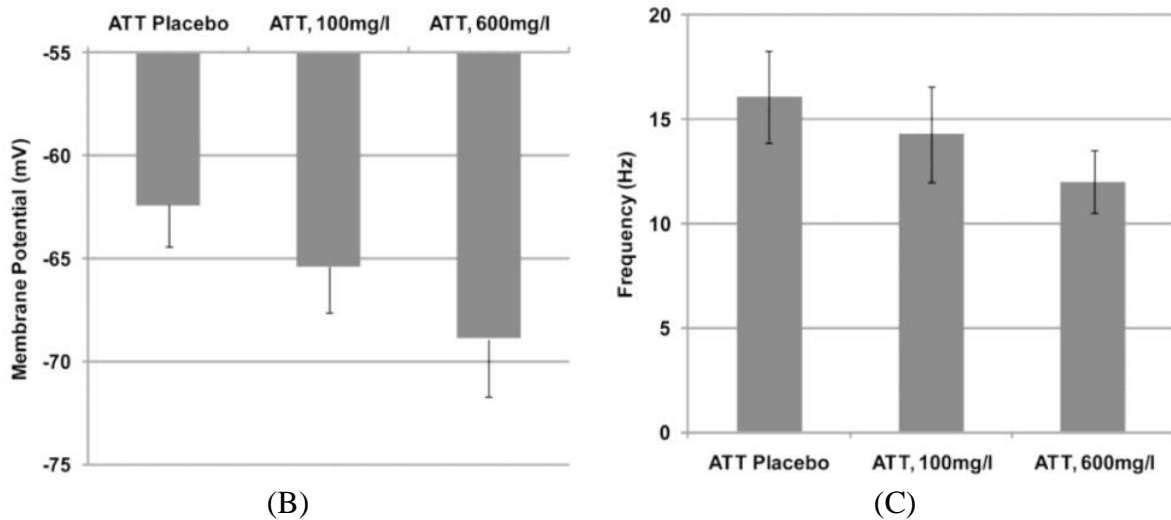
아쿠아티탄 처리된 테이프를 경미한 무통증 피부에 적용해 잠정적 신경반응을 관찰한 일회성 보고서를 조사했습니다. 중추신경계의 생리적 통증 메커니즘 원리를 제외 세포반응을 통해 관찰한 결과 [3], 플라시보 테이프와 달리 아쿠아티탄 테이프는 투여량을 기준으로 쥐 해마의 피라미드 뉴런에 장기상승작용 (LTP, Long-Term Potentiation)을 악화하는 것으로 나타났습니다 (그림 3). 이 연구에서 테이프를 뉴런세포의 바로 아래에 부착했음에도 불구하고 부작용이 발생하지 않았습니다. 동일한 실험을 척수 배측각의 통증 진행경로에서 진행한 결과, 아쿠아티탄 처리된 테이프는 배측각에서 LTP를 유도하는 것으로 나타나 중추 통각과민을 발생시키는 세포 메커니즘의 요소 중 하나로 간주됩니다 [23]. LTP 악화의 정도는 아쿠아티탄 처리 직물 (테이프)의 농도에 따라 상이했으며 가장 높은 농도에서 손상이 가장 컸습니다. 또한, 뉴런에서의 아쿠아티탄 매개효과는 아쿠아티탄 처리 테이프와 세포 사이에 납판을 위치시킴으로써 차단되는 것으로 나타났습니다. 이로써 고유한 방식으로 제공된 티타늄은 시냅스 가소성을 손상시켜 통증 기억 형성에 대한 감각정보가 감소할 가능성을 높인다는 결과를 제시할 수 있습니다 [3]. 이제까지의 연구에서 신경이 순수한 티타늄 임플란트와 접촉했을 때 복합활동전위가 변경되는 데 대한 증거가 발견되지는 않았으나 [22], 물에 녹인 아쿠아티탄의 chemical make-up는 안정막 전위 및 활동전위 활동성을 감소시키는 것으로 나타났습니다. 그러므로 해당 초기연구로 아쿠아티탄 처리 테이프가 신경독성 혹은 부작용 없이 통증을 경감하는 데 유용하다는 중요성이 발견된 것입니다.

그림 3. 쥐 CA1 해마 피라미드 뉴런이 세 개의 서로 다른 아쿠아티탄 (ATT) 농도에 담그고 코팅한 테이프와 플라시보 테이프에서 보이는 반응: (A) 100Hz 자극에 대한 장기강화 작용; (B) 안정막 전위; (C) 활동전위 발생빈도의 주파수. 데이터는 평균±표준편차로 나타냄. 전체 실험에 총 12개의 해마 슬라이스 사용 [3].



(A)

그림 3. 계속



4. 근건 및 골격근 기능

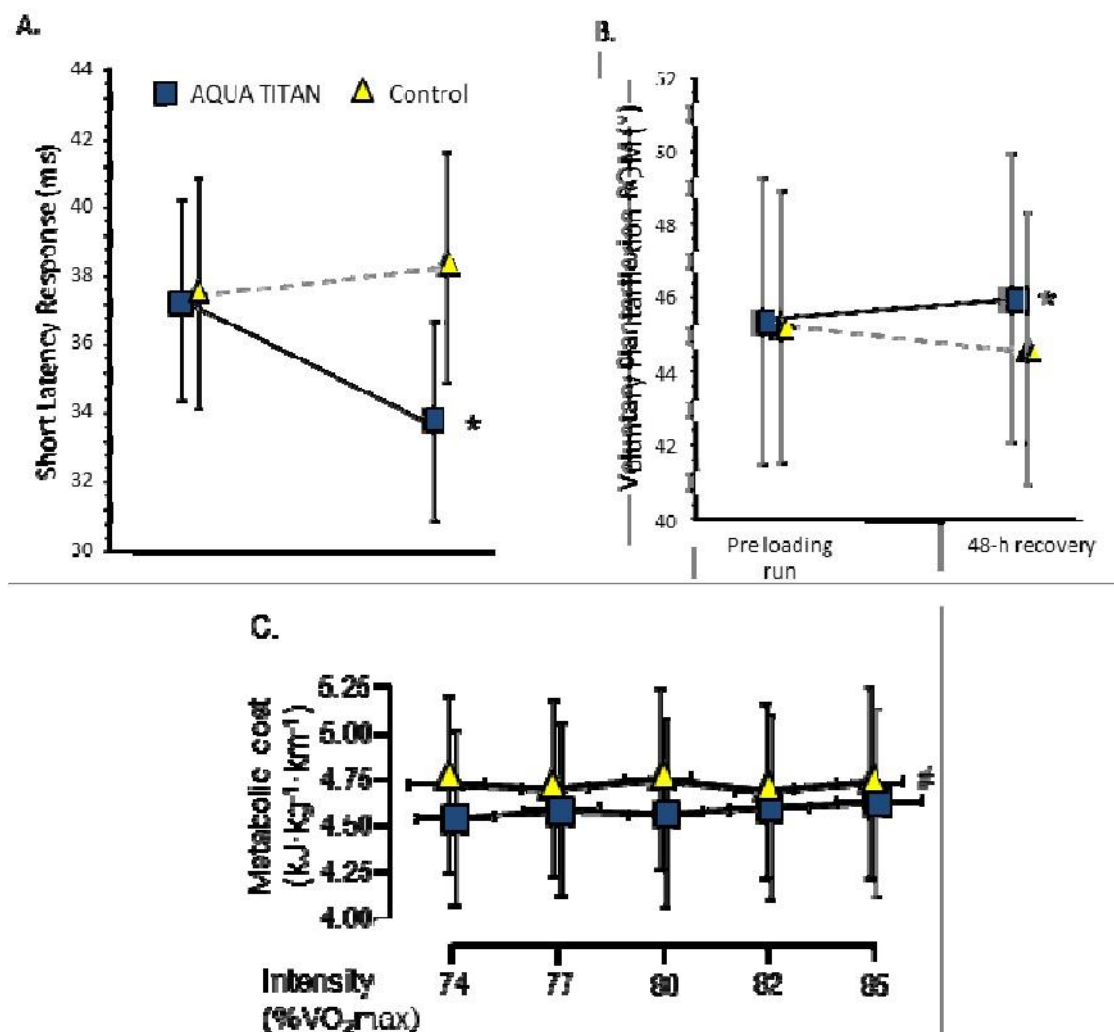
아쿠아티탄은 외과적 임플란트뿐만 아니라 의복이나 소재 테이프에 적용되고 있습니다. 또한, 일반적으로 피로한 운동 이후 인체 근건 기능의 회복을 개선한다는 점이 발견되었습니다. 고강도 달리기 후 회복기간 동안 아쿠아티탄 처리 소재를 적용하면 **double-blind** 플라시보에 비해 관절 가동범위 [9, 24], 지연반응 시간 (반사 반응), 아킬레스의 건 경도 [9], 달리기 효율 [10]의 회복이 증강되는 것으로 나타났습니다 (그림 4).

일회성 보고서에 따르면 고강도 운동으로 발생한 통증 혹은 긴장 부위 피부 주변에 아쿠아티탄 처리 테이프나 패치를 적용하게 되면 근육과 관절강직이 감소하는 것으로 나타났습니다. 아쿠아티탄 처리 의복의 근골격계 기능에 대한 영향을 조사하기 전 생리학 작용에 관한 가능한 메커니즘을 전체적으로 예측하도록 했습니다 [24]. 근육과 힘줄에 대한 가능한 생리학적 효과를 밝히기 위해 전신 폴리에스터-나일론 의복을 아쿠아티탄으로 처리했고 이를 운동 후 티타늄이 달리기 효율에 미치는 영향을 측정하기 위해 48-72시간 착용하도록 했습니다 [9, 10, 24]. 흥미롭게도 고관절 굽힘 및 늘림과 발목의 저측굴곡에서 뿐만 아니라 어깨에서도 관절가동범위가 확대된 것이 관찰됐으며 [24], 이는 근건 스트레스와는 별개로 아쿠아티탄이 전체적인 효과가 있음을 입증하는 것이었습니다. 또한, 아쿠아티탄 처리 소재에 노출되면 관절 유연성이 개선된다는 점 역시 건 기능 변화의 결과로 주목되고 있습니다 [24]. 그러나 이러한 변화에 관한 신경·근건 혹은 기타 생리학적 메커니즘은 발견되지 않았습니다.

Rowlands는 아쿠아티탄 처리 소재를 피부에 접촉하면 근골격 기능이 개선되는 것을 입증했습니다 [9]. 오르막길/내리막길을 설정한 트레드밀에서 달리기를 한 후 회복되는 시간 동안 하퇴 삼두근에 마이크로티타늄을 침윤한 접착테이프를 적용한 결과, 회복과 발목 저측굴곡의 관절 가동범위 내 피로유발이 감소 및 아킬레스 건 경도가 기준치 (baseline)으로 복원될 때 까지 48시간이 소요됐으며 하퇴 삼두근의 단기 지연반응에 대해 효과크기가 크게 감소한 것이 관찰됐습니다. 이는 신경근의 반사반응이 촉진됐음을 제시하는 결과로 해석됩니다. 단기 지연반응은 수용기의 흥분성 및 억제성 인풋 (input)들의 균형 정도가

좌우하며 이는 결과적으로 운동뉴런의 흥분성을 조절합니다 [25]. 반사반응의 감소 [9]는 반사궁을 통한 신속한 신경전도를 나타내며, 이는 말초운동제어를 개선할 여지를 제공합니다. 말초반응은 구심성 피드백 네트워크를 통해 중심 신경중추에 영향을 미칠 수 있습니다. 해당 메커니즘으로 순환이동 시 자세균형이나 근건접합 단위의 수축효율의 개선도 가능합니다 [26].

그림 4. 하퇴 삼두근-힘줄 및 전신을 감싸는 아쿠아티탄 처리 의복에서의 아쿠아티탄 터리 테이프의 영향. 격렬한 달리기 운동에서 회복되는 48시간 동안 (A) 아킬레스건 탭에서 측정된 단기 지연반응 (B) 발바닥 굴근의 관절 가동범위 (ROM, Range of Motion) 동력측정 [9]; (C) 달리기 이후 신진대사 비용. 이터는 평균±표준편차로 나타냄. 통제군이 $p < 0.05$ 로 통계학적으로 유의미한 차이를 보임, *는 사전수치 이후의 차이, #는 반복된 측정으로 혼합선형모델 ANOVA를 통해 얻은 전체적인 처리의 효과에 따른 모든 달리기 과정에 대한 차이. 효과크기는 단기 지연반응에는 크게 ROM과 신진대사 비용에는 작게 주어짐.



아쿠아티탄의 빠른 단기 지연반응은 조직적응과 별개로 보행 효율성을 개선합니다. 반사지연은 수축과 관련된 신전 (stretch) 시 스피들을 활성화함으로써 근육-힘줄의 복소강성

(complex stiffness)를 조절할 수 있습니다 [27, 28]. 건 정도는 그 자체로 구심성 피드백에 영향을 미칩니다 [27]. 뿐만 아니라, 근육 스핀들과 골지 건 기관의 그룹 II 구심성 신경 피드백은 기계적 효율을 관리하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌습니다 [29]. 아킬레스건이 사전 신전 되지 않는 달리기와 같은 움직임에서 건 정도를 유지하는 것은 피로로 인한 수축성 단위의 기능을 덜 감소시킬 것으로 예상됩니다. 힘줄 순응도 혹은 신경근의 동적기능 상의 변화는 달리는 동안의 수축 기능 개선에 대한 핵심 메커니즘에 관여하는 것으로 보여지며 [26], 신진대사 효율을 향상시키는 것으로 나타났습니다 [10]. 운동 시 그리고 수축성 강성도의 미세한 신경조절 시 아쿠아티탄의 조절에 관한 차후 연구가 요구됩니다.

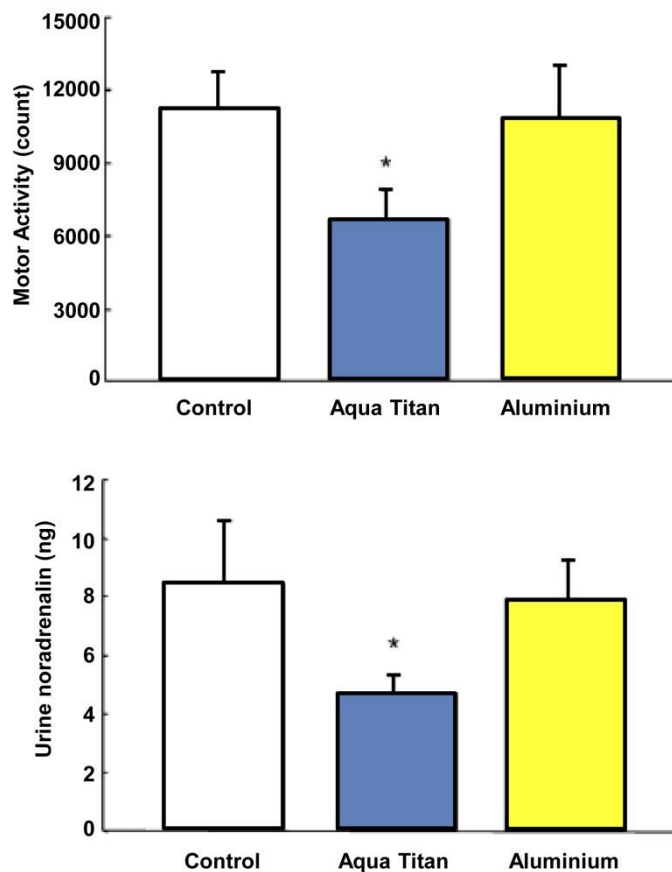
신경근건 기능을 변화시키는 아쿠아티탄의 피부접촉 메커니즘은 알려지지 않았으나 몇몇의 가능한 방식이 제시되고 있습니다. 아쿠아티탄 의복을 착용해 열쾌적이 상승된 주자들의 경우에는 [24], 열 전도가 적용 가능한 메커니즘일 수 있습니다. 대부분의 티타늄/알루미늄/바나듐 합금에서 티타늄은 $5.8 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ 에 해당하는 상대적으로 높은 열전도율을 가지고 있습니다 (물의 열전도율 $0.6 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). 그러므로 아쿠아티탄 처리 소재의 티타늄 입자는 조직 내에서 히트싱크 (heat sink)로 작용할 수 있습니다. 열은 생리학적 작용을 가능하게 하는 핵심 기능을 수행합니다: 고체온에서 근육은 힘을 덜 생산하게 되며 [31], 건 정도가 감소하고 [32], 신경기능은 손상됩니다 [33]. 그렇기때문에 골격근과 힘줄 온도에 따른 아쿠아티탄의 영향을 검토하는 것 역시 필수적입니다. 특히, 수축 시 일관된 온도를 유지함으로써 소재의 열전도율 변화가 운동 반사지연, ROM 및 건 정도 유지 개선의 영향을 설명해 낼 수 있는지 이해하는 것이 중요합니다.

근골격 기능의 회복과 달리기 신진대사 효율 회복의 향상과 관련된 아쿠아티탄의 역할에 대한 두 번째 메커니즘은 손상된 골격근 구조의 신속한 회복 혹은 재생으로 설명 가능합니다. 격렬한 원심성 운동에는 골격근섬유의 손상이 동반됩니다 [34, 35]. 이러한 조직손상은 보폭을 줄임으로써 보행의 효율과 [34] 관절 가동범위 [36] 및 무릎 신전토크 [35]를 감소시켜 결과적으로 수축기능과 달리기 효율을 축소합니다. 장거리 달리기로 인해 초래되는 Type-I 근섬유 손상은 Type-II 섬유의 상대적 점증을 가중합니다. Type-II 전형 미오신 ATPase (Adenosine Triphosphatase) 동형은 Type-I보다 단위 힘 생산(force production) 당 1.6에서 2.1배 많은 ATPase를 필요로 하고 [37] 그렇기 때문에 그만큼 더 많은 산화적 인산화 작용을 요구하게 됩니다. 아쿠아티탄을 사용으로 준최대 운동 시 낮은 분당 환기량 (4%)이 관찰됐습니다. 분당 환기량은 전위근육 구심신경에 의한 근육 수축을 동반하기 때문에 [39] 낮은 분당 환기량은 상대적으로 높은 Type-II 섬유 점증을 위한 생리학적 기반을 제공합니다 [38]. 조직학적으로 손상된 근육은 근분화 확대에 따른 상처 치료 반응과 관련된 염증반응으로 인해 회복과 적응적 재생의 과정을 거치게 됩니다 [40]. 앞서 언급된 바와 같이, Ishizaki *et al.*에 따르면 세포 배양 시 아쿠아티탄 처리 고무는 근원섬유 요소의 발현을 상향조절하고 미오사이트와 조골세포 성장을 가속화합니다 [13]. 이러한 메커니즘이 체내에서 활성화 됐다면 골격근의 세포 및 조직재생의 가속화로 손상을 주는 운동 후 근골격 수축기능이 더 빨리 복원되는 메커니즘으로 작용할 수 있을 것입니다.

5. 행동반응과 심리적 반응

아쿠아티탄 처리된 벽과 바닥재 및 의복에 일부 노출되게 되면 국소 환경 스트레스에 대해 생리학적 및 행동적 반응에 영향을 받는 것으로 나타났습니다. Aoi *et al.*은 쥐들을 벽의 내벽과 외벽을 아쿠아티탄 처리 고무 시트로 만든 케이지와 티타늄이 포함되지 않은 고무 시트로 만든 케이지 (플라시보)에 넣어 중추신경계 활동을 측정했습니다 [41]. 심박변이도의 파워스펙트럼 분석과 소변 내 노르아드레날린 감소치를 측정한 결과, 아쿠아티탄이 처리된 경우에서 교감신경보다 부교감신경 활동이 우세한 것으로 나타났습니다 (그림 5). 또한, 티타늄 케이지의 쥐들은 수면 중 하우스징 변경에 대한 자발적 흥분 (spontaneous activity)이 덜한 것으로 나타났으며 (i.e., 수면시간의 연장), 케이지의 고무시트를 알루미늄으로 감싼 경우에는 자발적 흥분의 감소가 관찰되지 않았습니다. 하우스징 변경은 쥐들을 흥분시켜 케이지 내에서의 움직임을 증가시키고 수면시간을 줄이는 것이 일반적입니다 [42]. 이 실험으로 아쿠아티탄 환경에서의 노출은 생리학적 스트레스 반응을 감소시키고 설치류의 행동을 완화하는 작용을 하는 것을 알 수 있습니다.

그림 5. 아쿠아티탄 처리된 케이지가 케이지 변경과 소변 내 노르아드레날린 수치 변경에 대해 자발적 흥분에 미치는 영향. 자발적 흥분은 낮 시간 동안 동물 운동수를 통합한 숫자로 12시간 단위로 측정함. 노르아드레날린 수치는 24시간 측정에 걸친 총 수치를 의미. 데이터는 평균±표준편차로 나타내고 n=8. *통계군이 n < 0.05로 통계적으로 유의미한 차이를 보임 [41].



최근 동일한 연구그룹에서 인간에 대해 유사한 완화작용의 조기 증거를 획득한 것으로 알려지고 있습니다 [11]. 24명의 남성 사무직 종사자 집단을 무작위로 뽑아 설치류를 연구한 것과 같은 방법으로 [41] 아쿠아티탄 고무시트로 벽과 바닥이 코팅된 방과 티타늄 요소가 없는 플라시보 방에서 각 각 잠을 자게 하며 심리적 스트레스를 측정했습니다. 먼저 기준치 측정을 위해 해당 노동자들의 혈액 샘플을 채취했습니다. 종일 근무 후 대상자들은 클리닉으로 돌아가 개별적으로 마련된 실험실에서 하룻밤을 보냈고 이러한 노동-수면 패턴을 5일간 반복했습니다. 넷째 날 아침에 측정한 혈청 내 부신피질자극호르몬의 농도는 기준치보다 81%, 코티솔의 농도는 기준치보다 36% 유의미하게 증가한 것으로 나타났으나 아쿠아티탄 그룹에서는 그 변경치가 작았습니다. 심박동 변화로 자율신경계의 활동을 측정했고, 심실 탈분극 (R-R 구간 데이터) 간 시간의 파워 스펙트럼 분석 결과 깨어 있는 시간 동안 아쿠아티탄 방에 머물렀던 실험자들의 파워 스펙트럼 비율이 기준치 보다 유의미하게 증가한 것으로 나타났습니다 (14% -27%). 반대로 플라시보 그룹에서는 깨어 있는 시간과 수면 중에서 모두 주목할 만한 변화를 찾지 못했습니다. 이 데이터는 아쿠아티탄으로 처리된 방에서 교감신경보다 부교감신경의 활동이 두드러지는 것을 제시하고 있으며, 이는 코르티코이드 관련 결과를 강하게 지지하는 증거이기도 합니다. 정밀검사를 통한 스펙트럼 분석으로 업무종료 후 낮 시간 동안 플라시보 그룹에서 교감신경 활동이 점차적으로 증가하는 것을 관찰할 수 있었으나, 아쿠아티탄 그룹에서는 이러한 결과가 발견되지 않고 기저수준에 머물렀습니다. 기분상태 척도 (POMS, Profile of Mood States) 검사를 통해 아쿠아티탄으로 처리된 방에 기거한 5일 동안 플라시보 그룹에 비해 분노-적대감 지수에 대한 중간 정도의 효과크기 감소가 관찰됐고 활동력 지수는 증가했으며 긴장-불안 및 분노-적대감 요소는 줄어 들었습니다 [11]. 관찰 결과로 아쿠아티탄으로 둘러싸인 공간에 노출되는 것은, 낮 시간 동안에는 과도한 완화를 유발하지 않으나, 야간에는 자율신경조절과 관련한 심리적 스트레스를 적절히 억제하는 것을 알 수 있었습니다. 실험자들이 아쿠아티탄 처리된 벽 및 바닥에 밀착해서 수면을 취하지는 않았기 때문에 아쿠아티탄은 인체에 직접적인 접촉 없이도 효과를 유발한다는 것을 알 수 있었으며 이는 배양접시 아래에 아쿠아티탄 처리 테이프를 부착했을 때 피라미드 뉴런에 효과가 나타난 것을 입증한 Korte의 체외 실험결과와도 일맥상통하는 것으로 드러났습니다 [3].

아쿠아티탄 노출에 대한 심리적 영향은 아쿠아티탄 처리된 의복을 훈련된 남성들에게 고강도 축구경기 후 회복단계에서 5일간 착용하게 함으로써 밝혀진 바 있습니다 [24]. 회복 사흘 차에 대상자들은 스트레스로 인한 부정적 DALDA (Daily Analyses of Life Demands in Athletes) 증상을 적게 호소했으나 POMS 평가에 대한 분노와 존중감은 상승한 것으로 나타났습니다. 아쿠아티탄 처리 하에서 실험 사흘과 나흘 차에 전체적인 웰빙에 대해 고조된 느낌을 가지는 것으로 나타났으나, 이틀과 닷새 차에는 이러한 증상이 뚜렷하지 않았습니다. 아쿠아티탄의 스트레스 억제 효과 정도는 [11, 24] 상대적으로 보통 수준인 것으로 고려될 수 있으나, 범위 내에서는 (4% - 66%) 운동, 명상 및 식이보충제를 사용한 대상자들은 POMS 테스트 시 기분이 개선된 것이 관찰됐습니다 [43].

결과를 종합해 볼 때, 아쿠아티탄 처리 소재에 근접하게 노출될 경우 일어나는 행동적 효과에 대한 일회성 보고서를 뒷받침할 근거가 있는 것으로 보입니다. 자율신경계의 반응은 생존과 직결되는 심혈관·신경내분비·통증·행동반응을 아우르는 결과이기 때문에 건강과 연관성이 있다고 결론지을 수 있으며 따라서 고혈압과 당뇨병과 같은 질병의 원인과 결부되는 것입니다

[44]. 또한, 불면은 중추신경을 방해하고 심리적 스트레스를 증가시켜 일상생활과 직장에서 심각한 문제를 초래하는 것과 관련돼 있기도 합니다 [45, 46].

6. 결론

아쿠아티탄이 뉴런과 교감신경, 쥐와 인간의 완화작용 및 근건 기능의 회복에 미치는 영향은 건강과 기능개선에 대한 일부 가능성들을 뒷받침하고 있습니다. 아쿠아티탄 처리 테이프가 동반하는 장기강화작용의 감소와 피라미드 뉴런의 안정막 전위 변화 통증의 기억 감소 메커니즘뿐만 아니라 일반적인 신경기능을 변경할 수 있는 가능성이 있는 것으로 나타납니다. 아쿠아티탄은 신경근 경로를 통해 관절 강직과 관절 가동범위 조절합니다. 그러므로 아쿠아티탄이 교감 및 부교감 신경의 막전위에 대해 가지는 유사한 효과는 신경활성도를 변화시켜 감정적 스트레스를 경감하고, 자율신경계가 조절하는 생리학적 반응 (e.g., 혈압과 혈류)에 대한 효과를 상승시키는 가능성이 있는 것입니다. 세포성장과 근골격 효율 개선에 대한 증거는 아쿠아티탄이 강도 높은 운동으로 피로를 유발하는 운동으로부터의 근육 회복을 도울 수 있는 가능성을 제시합니다. 다만 아쿠아티탄으로 처리된 주거 및 업무공간과 착용 가능한 의복 및 테이프에 장기 노출에 대한 효과 규모와 임상적 의의 등은 차후 연구를 통해 밝혀져야 할 것입니다. 또한, 물리적 및 생리학적 메커니즘을 밝히기 위한 연구 역시 아쿠아티탄 적용에 대한 증거의 토대가 될 수 있도록 확대돼야 할 것입니다.

Acknowledgments

Funding support for research was provided by Phiten, Co. Ltd, Kyoto, Japan.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Buettner, K.M.; Valentine, A.M. Bioinorganic chemistry of titanium. *Chem. Rev.* 2012, *112*, 1863-1881.
2. Hirata, Y.; Ueda, Y.; Takase, H.; Suzuki, K. High Functional Water Containing Titanium and Method and Apparatus for Producing the Same. NZ Patent 522431, filed 29 November 2000, and issued 1 October 2004.
3. Korte, M. Influence of aquatitan tape in nerve cells of the central nervous system. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2008, *43* (Suppl.), 44-47.
4. Sugita, Y.; Ishizaki, K.; Iwasa, F.; Ueno, T.; Minamikawa, H.; Yamada, M.; Suzuki, T.; Ogawa, T. Effects of pico-to-nanometer-thin TiO₂ coating on the biological properties of microroughened titanium. *Biomaterials* 2011, *32*, 8374-8384.
5. Carballo-Vila, M.; Moreno-Burriel, B.; Chinarro, E.; Jurado, J.R.; Casan-Pastor, N.; Collazos-Castro, J.E. Titanium oxide as substrate for neural cell growth. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2009, *90*, 94-105.

6. Overgaard, L.; Danielsen, N.; Bjursten, L.M. Anti-inflammatory properties of titanium in the joint environment. An experimental study in rats. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1998, *80*, 888-893.
7. Sahlin, H.; Contreras, R.; Gaskill, D.F.; Bjursten, L.M.; Frangos, J.A. Anti-inflammatory properties of micropatterned titanium coatings. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2006, *77*, 43-49.
8. Suzuki, R.; Muyco, J.; McKittrick, J.; Frangos, J.A. Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2003, *66*, 396-402.
9. Hughes, J.D., Fink, P.W., Graham, D.F., Rowlands, D.S. Effect of microtitanium impregnated tape on the recovery of triceps surae musculotendinous function following strenuous running. *SpringerPlus* 2013, doi:10.1186/2193-1801-2-653.
10. Rowlands, D.S.; Graham, D.F.; Wadsworth, D.P.; Fink, P.W.; Hughes, J.D. Effect of whole-body microtitanium-treated garments on metabolic cost of exercise following strenuous hill running. *J. Sci. Med. Sport* 2013, doi:10.1016/j.jsams.2013.03.003.
11. Aoi, W.; Kamata, T.; Ishiura, Y.; Tomaru, M.; Satoh, Y.; Hitomi, Y.; Uchida, K.; Naito, Y.; Yoshikawa, T. Titanium-treated surroundings attenuate psychological stress associated with autonomic nerve regulation in office workers with daily emotional stress. *Physiol. Behav.* 2012, *108*, 13-18.
12. Choudhary, S.; Berhe, M.; Haberstroh, K.M.; Webster, T.J. Increased endothelial and vascular smooth muscle cell adhesion on nanostructured titanium and CoCrMo. *Int. J. Nanomed.* 2006, *1*, 41-49.
13. Ishizaki, K.; Sugita, Y.; Iwasa, F.; Minamikawa, H.; Ueno, T.; Yamada, M.; Suzuki, T.; Ogawa, T. Nanometer-thin TiO₂ enhances skeletal muscle cell phenotype and behavior. *Int. J. Nanomed.* 2011, *6*, 2191-2203.
14. Masuda, T.; Yliheikkila, P.K.; Felton, D.A.; Cooper, L.F. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. *In vivo* studies. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1998, *13*, 17-29.
15. Goldmann, W.H.; Ingber, D.E. Intact vinculin protein is required for control of cell shape, cell mechanics, and rac-dependent lamellipodia formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, *290*, 749-755.
16. Humphries, J.D.; Wang, P.; Streuli, C.; Geiger, B.; Humphries, M.J.; Ballestrem, C. Vinculin controls focal adhesion formation by direct interactions with talin and actin. *J. Cell Biol.* 2007, *179*, 1043-1057.
17. Arnesen, S.; Mosler, S.; Larsen, N.; Gadegaard, N.; Purslow, P.; Lawson, M. The effects of collagen type I topography on myoblasts in vitro. *Connect. Tissue Res.* 2004, *45*, 238-247.
18. Beier, J.P.; Klumpp, D.; Rudisile, M.; Dersch, R.; Wendorff, J.H.; Bleiziffer, O.; Arkudas, A.; Polykandriotis, E.; Horch, R.E.; Kneser, U. Collagen matrices from sponge to nano: New perspectives for tissue engineering of skeletal muscle. *BMC Biotechnol.* 2009, *9*, doi:10.1186/1472-6750-9-34.
19. Saruwatari, L.; Aita, H.; Butz, F.; Nakamura, H.K.; Ouyang, J.; Yang, Y.; Chiou, W.A.; Ogawa, T. Osteoblasts generate harder, stiffer, and more delamination-resistant mineralized tissue on titanium than on polystyrene, associated with distinct tissue micro- and ultrastructure. *J. Bone Miner. Res.* 2005, *20*, 2002-2016.

20. Ogawa, T.; Nishimura, I. Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2003, *18*, 200-210.
21. Onur, M.A.; Cehreli, M.C.; Tas, Z.; Sahin, S. Effects of machined/turned, TiO₂-blasted and sandblasted/acid-etched titanium oral implant surfaces on nerve conduction: A study on isolated rat sciatic nerves. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2003, *67*, 772-778.
22. Cehreli, M.C.; Onur, M.A.; Sahin, S. Effects of hydroxyapatite-coated and commercially pure titanium oral implant surfaces on compound nerve action potentials. *Clin. Oral Implants Res.* 2003, *14*, 269-272.
23. Sandkuhler, J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000, *88*, 113-118.
24. Wadsworth, D.P.; Walmsley, A.; Rowlands, D.S. Aquatitan garments extend joint range of motion without effect on run performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010, *42*, 2273-2281.
25. Hultborn, H.; Meunier, S.; Pierrot-Deseilligny, E.; Shindo, M. Changes in presynaptic inhibition of ia fibres at the onset of voluntary contraction in man. *J. Physiol.* 1987, *389*, 757-772.
26. Ishikawa, M.; Komi, P.V. The role of the stretch reflex in the gastrocnemius muscle during human locomotion at various speeds. *J. Appl. Physiol.* 2007, *103*, 1030-1036.
27. Cronin, N.J.; Carty, C.P.; Barrett, R.S. Triceps surae short latency stretch reflexes contribute to ankle stiffness regulation during human running. *PLoS One* 2011, *6*, doi:10.1371/journal.pone.0023917.
28. Kay, A.D.; Blazevich, A.J. Isometric contractions reduce plantar flexor moment, achilles tendon stiffness, and neuromuscular activity but remove the subsequent effects of stretch. *J. Appl. Physiol.* 2009, *107*, 1181-1189.
29. Mazzaro, N.; Grey, M.J.; Sinkjaer, T. Contribution of afferent feedback to the soleus muscle activity during human locomotion. *J. Neurophysiol.* 2005, *93*, 167-177.
30. Lichtwark, G.A.; Wilson, A.M. Is achilles tendon compliance optimised for maximum muscle efficiency during locomotion? *J. Biomech.* 2007, *40*, 1768-1775.
31. Rall, J.A.; Woledge, R.C. Influence of temperature on mechanics and energetics of muscle contraction. *Am. J. Physiol. Reg. Int. Comp. Physiol.* 1990, *259*, R197-R203.
32. Ettema, G.J.C.; Huijing, P.A. Skeletal muscle stiffness in static and dynamic contractions. *J. Biomech.* 1994, *27*, 1361-1368.
33. De Vrind, H.; Wondergem, J.; Haveman, J. Hyperthermia-induced damage to rat sciatic nerve assessed *in vivo* with functional methods and with electrophysiology. *J. Neurosci. Methods* 1992, *45*, 165-174.
34. Braun, W.A.; Dutto, D.J. The effects of a single bout of downhill running and ensuing delayed onset of muscle soreness on running economy performed 48 h later. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003, *90*, 29-34.
35. Eston, R.G.; Mickleborough, J.; Baltzopoulos, V. Eccentric activation and muscle damage: Biomechanical and physiological considerations during downhill running. *Br. J. Sports Med.* 1995, *29*, 89-94.
36. Hamill, J.; Freedson, P.; Clarkson, P.; Braun, B. Muscle soreness during running-biomechanical and physiological considerations. *Int. J. Sport Biomech.* 1991, *7*, 125-137.

37. Reggiani, C.; Bottinelli, R.; Stienen, G.J.M. Sarcomeric myosin isoforms: Fine tuning of a molecular motor. *Physiology* 2000, *15*, 26-33.
38. Franch, J.; Madsen, K.; Djurhuus, M.S.; Pedersen, P.K. Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands. *Med Sci Sports Exerc.* 1998, *30*, 1250-1256.
39. Dempsey, J.A. Bayliss-starling memorial lecture—2012 “new perspectives concerning feedback influences on cardio-respiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance”. *J. Physiol.* 2012, *590*, 4129-4144.
40. Tidball, J.G.; Villalta, S.A. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *Am. J. Physiol. Reg. Int. Comp. Physiol.* 2010, *298*, R1173-R1187.
41. Aoi, W.; Takanami, Y.; Kawai, Y.; Otsuki, T.; Kawake, T.; Naito, Y.; Yoshikawa, T. Relaxant effect of microtitan via regulation of autonomic nerve activity in mice. *Life Sci.* 2009, *85*, 408-411.
42. Shibakusa, T.; Iwaki, Y.; Mizunoya, W.; Matsumura, S.; Nishizawa, Y.; Inoue, K.; Fushiki, T. The physiological and behavioral effects of subchronic intracisternal administration of TGF-beta in rats: Comparison with the effects of CRF. *Biomed. Res.* 2006, *27*, 297-305.
43. Zeidan, F.; Johnson, S.K.; Diamond, B.J.; David, Z.; Goolkasian, P. Mindfulness meditation improves cognition: Evidence of brief mental training. *Conscious. Cogn.* 2010, *19*, 597-605.
44. Benarroch, E.E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin. Proc.* 1993, *68*, 988-1001.
45. Roth, T.; Roehrs, T. Insomnia: Epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin. Cornerstone* 2003, *5*, 5-15.
46. Baglioni, C.; Spiegelhalder, K.; Lombardo, C.; Riemann, D. Sleep and emotions: A focus on insomnia. *Sleep Med. Rev.* 2010, *14*, 227-238.

© 2014 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).