

노화의 정의 및 분류

Understanding of Aging

권 인 순 | 인제대학원대학교 내과 | In Soon Kwon, MD

Department of Internal Medicine, Inje Institute of Advanced Studies

E-mail : insoonkwon@hanmail.net

J Korean Med Assoc 2007; 50(3): 208 - 215

Abstract

There is no consensual definition of aging, at present. Aging is said to be all the changes of organism from its birth to death including maturation, development and adulthood and increase of probability of dying with time. And some scientists use senescence as the progressive accumulation of irreversible degenerative changes leading to loss of homeostasis and lack of adaptation to stress to differentiate from aging. Primary or normal aging process is conceptually considered to be universal changes with age, independent of environmental and lifestyle factors. And basic mechanism of intrinsic aging is still unknown. Secondary aging changes include the environmental and disease effects. It is not easy to distinguish normal aging from disease. Successful aging describes high physical, cognitive and social function with no disability and disease. Future research of aging toward successful aging involves study about basic mechanism of aging with behavioral and societal changes, epidemiologic and clinical research about age related diseases and human longevity study. Identifying factors and interventions will lead to long and healthy human lifespan by delaying of aging process and prevention of disability and the age related diseases.

Keywords : Aging; Normal; Disease; Environment; Healthy longevity

핵심용어 : 노화; 정상; 질병; 환경; 건강 장수

서론

노화(aging)가 무엇인지 일반인도 모두 잘 알고 있다고 생각하지만 사실 과학자들도 서로 다르게 말하고 있기 때문에 한 마디로 정의하기가 매우 어렵다. 광의의 노화(aging)는 생물체가 수태된 순간부터 사망까지 배아, 성숙, 성년기의 모든 변화를 애기하고 통상 많이 사용되는 협의의 노화(aging, senescence)는 성숙한 다음부터를 지칭하며 시간이 갈수록 비가역적으로 나빠져 사망 확률이 높아지는 과정을 말한다(1~7). 이 경우 생리적 기능의 감소와 질병에

대한 감수성 증가 등 환경적 스트레스에 대한 적응능력 감소 현상이 동반된다(3).

노화에 관여하는 인자는 유전, 생활습관과 환경이라고 말해지고 있다. 수명은 탄생에서 사망까지의 기간을 말하는 것이고 최적의 생활 조건에서 노화 변화가 축적될 때 인간의 평균 수명은 약 85세로 예측되고 있으며 현재까지 공식적으로 확인된 인간의 최대 수명은 프랑스의 장 칼망이 기록한 122세 5개월로 알려져 있다(4).

노화를 설명하는 말 중에 정상 노화(normal aging) 혹은 일차 노화(primary aging)는 시간에 따른 보편적인 변화를

말하며 여기에는 질병 및 환경적 영향은 포함되지 않는다(8). 예를 들면 어린이의 성장과정이나 여자의 자연 폐경, 질병을 앓지 않은 노인의 신 기능 저하 변화와 같이 시간이 지남에 따른 변화를 말한다. 일반 노화(usual aging), 병적 노화(pathological aging) 혹은 이차 노화(secondary aging)는 정상 노화 과정에 노화관련 질환이 같이 있는 경우를 말하고 있다. 예를 들면 비만 노인에서의 관상동맥질환과 같이 모든 노인에서 발견되는 상황이 아니고 노화를 더욱 더 일으키는 상황이 가해진 것으로 환경과 질병의 영향을 포함한 의미이다(3). 그러나 건강 상태와 질병을 구분하는 것이 쉽지 않고 따라서 정상 노화와 일반 노화의 구별도 용이하지 않다(9). 성공 노화(successful aging)는 일반 노화에 대응하는 개념으로 노인에서 신체 및 인지 기능이 정상이고 장애 및 질환이 없는 상태를 말하며 Rowe와 Kahn은 여기에 활발한 사회 활동을 추가하여 정의하였고(10) 사람에서는 백세인이 가장 근접한 경우라고 할 수 있다. 쥐와 같은 동물에서 식이 칼로리를 제한할 경우 수명이 연장되고, 이는 노화 과정의 지연 때문으로 생각되고 있으며 프로세리아 같은 조로 증후군은 노화의 가속화 현상이 있다고 생각된다.

노화는 개개인이 다르고 개인에서도 장기에 따라서 다르기 때문에 인간의 세는 나이를 대치할 수 있는 생물학적 나이 측정법과 생물적 표지자를 발견한다면 노화 연구에 매우 큰 발전을 기대할 수 있겠지만 아직까지는 어느 한 가지도 확실한 것이 없다.

이상에서와 같이 노화의 정의와 개념을 가지는 것이 아직 쉽지 않고 노화를 부르는 말은 많지만 분류법은 없다. 따라서 노화를 좀 더 잘 이해하기 위하여 진화론적 노화, 정상 노화와 질병의 구분, 성공 노화, 노화 연구 방법, 노화 연구의 미래 방향에 대해 설명하고자 한다.

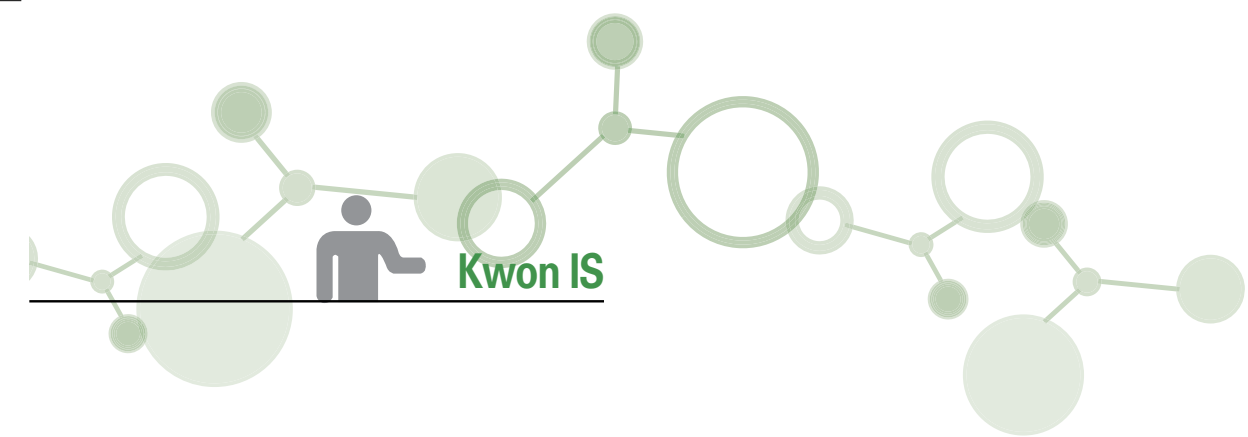
진화론적 노화

노화 이론의 일반적 골격을 쉽게 이해하는 데에는 진화론적 배경을 먼저 이해하는 것이 필요하다. 진화론적으로 볼 때 최소한의 성공적 선택이 되기 위해서는 생식이 가능한 나이에 도달하여 출산하고 자손이 젖을 떼 때까지는 건강하

게 살 능력이 있어야 한다. 즉 초기 적응을 최적화시킨 후에 노화는 나중에 나타나는 다양한 양상이라는 것이다. Kirkwood(7)는 세 가지 유전자 중 ① 신체의 유지와 수리에 관여하는 유전자가 초기에 관여하고 ② 초기 생존에는 유리하지만 후기 생애에는 불리한 다향성 길항(pleiotropic antagonism) 유전자와 ③ 돌연변이 유전자가 나중에 관여하리라고 추측하였다. 다향성 길항작용은 진화를 위해서 초기의 작은 선택 이득에 유리한 것이 나중에는 좋지 않게 작용하는 유전자가 노화(senescence)에 관여하리라는 것이다. 다향성 길항 유전자의 전형적인 예를 남성 고릴라에서 볼 수 있는데 초기 남성호르몬인 테스토스테론의 과다 표현은 매우 공격적이고 힘있게 하기 때문에 더 우월해져서 더 많은 짝짓기를 할 수 있지만 결국 나중에는 테스토스테론의 영향으로 동맥경화가 더 많이 나빠지기 때문에 수명은 더 짧아진다는 것이다. 세포의 예에서는 세포 노화가 암화를 방지하지만 결국에는 유기체가 늙어지게 하는 데에 기여한다고 제시되고 있다.

정상 노화와 질병의 구분

노화에 대한 연구를 할 때 혼란 문제가 질병과 노화의 관계이고 노화종적관찰연구를 통하여 정상 노화와 질병에 대한 구분 노력이 진행되고 있다(9). 노화가 서로 상관된 많은 복합적 질환의 열거에 지나지 않는다고 말하는 사람도 있지만 다른 관점에서 질환을 배제한 후의 변화를 정상(일차) 노화라고 한다. 이를 알기 위해서는 건강한 노인에서 질환의 흔적을 찾아내고 사망의 원인을 알아내는 것이 필요하다. 정상 노화는 노화에 따른 보편적인 변화를 말하며 여기에 질병 및 환경적 영향은 포함되지 않는다. 어린이의 성장과정 변화나 여자의 자연적 폐경은 질병의 영향이 아니고 시간이 지남에 따른 변화, 즉 성장 및 노화에 의해 나타나는 것의 좋은 예이다. 미국의 국립보건원 노화연구소 볼티모어 노화종적관찰연구에서 20~90세까지의 1,000명 이상의 자원을 대상으로 정상 노화 과정을 관찰한 바에 따르면, 심장은 약간 비대해지고 운동시 최대 산소소비량이 10년에 남자는 10%, 여자는 7.5% 감소하며 심박출량은 변하지 않는



다. 폐의 최대 호흡능은 20세에서 70세 사이에 40% 감소한다. 뇌는 나이가 들에 따라 신경세포의 수가 감소하나 연결 증가로 보상한다. 신장 기능은 점차 떨어지고 방광 용적도 줄며 조직 위축에 따른 요실금이 증가한다. 체지방은 소실되지 않지만 재분포되어 심부로 이동하여 여자는 엉덩이와 대퇴부, 남자는 복부에 축적된다. 근육량은 운동을 하지 않으면 30세에서 70세 사이에 20% 가량 감소한다. 시력과 청력이 감소하고 성격은 30세 이후 변하지 않는다.

일반(이차) 노화 혹은 노화 증후군(aging syndrome)은 노화 과정 외에 노화를 더 일으키는 모든 상황을 더한 것으로 환경과 질병의 영향을 포함한다. 그러나 노화과정과 질병을 구별하는 것이 쉽지 않다. 질병의 정의에 병리적 소견이 필요하다면 동맥경화 변화는 어린 아이에서도 발견될 수 있고 또 알츠하이머 질환의 경우 병리 소견 외에도 증상의 출현이 있어야 진단할 수 있다. 따라서 정상 노화를 알기 위하여 질병을 제외할 때 질병이 있지만 진단기준이 없거나 아직 몰라서 제외되지 않을 수도 있어서 정상 노화와 질병을 구분하는 것은 아직 논란의 여지가 많고 사실 정상 노화의 기전도 아직 잘 알지 못한다. 미국 볼티모아 노화종적관찰연구의 초기 결과에서 Shock 등은 30세 건강한 남자의 기능을 100%로 하고 단면적으로 나이에 따른 변화를 관찰하였을 때 나이가 들수록 기초 대사량, 심장 기능(cardiac index), 신장 투과율, 폐기능(vital capacity) 등의 여러 기능이 떨어짐을 관찰하였다. 그러나 심박출량(cardiac output)을 한 예로 보면 Shock의 결과에서는 나이와 역상관관계를 보여주었으나 30년 후 같은 볼티모아 노화종적관찰연구 결과는 둘 사이에 거의 상관관계가 없었다. 이는 심장 질환에 대한 기준의 변화로 1950년대에 심장 질환이 없었다고 생각하였던 사람이 1980년대에는 검사법의 발달로 결과의 분석에서 심장 질환을 가진 사람이 제대로 제외되어 정상 노화 과정에서는 심박출량 변화가 없는 것이 관찰되고 있는 것이다. 측정한 생리적 과정에 대한 결과의 판정도 세심하게 살펴 보아야 한다. Fleg 및 Lakatta는 나이에 따라 최대 산소 흡수량(maximum oxygen uptake-VO₂ max)이 감소하였으나 24시간 뇨 중 크레아티닌의 감소로 지수화하여 보니 이 대사가 활발한 근육조직의 감소로 설명될 수

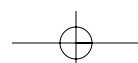
있었다. 따라서 노화종적관찰에 의한 노화 과정의 연구에서 개인의 생물학적, 행동적, 사회적 능력에 영향을 주는 환경 요인 및 질병 과정으로부터 정상 노화 과정을 분리해야 하고 이는 배제에 의하나 우리가 아직까지 생각 못한 여러 다양한 경우에 의해 배제시킬 수 없는 경우도 가능하다. 또한, 볼티모아 노화종적관찰연구에서 진단명 리스트 연구 결과를 보면 더 오래 살기 위해서 일생 동안 더 숫자적으로 적은 진단명을 갖는 것, 즉 질병에 적게 걸리는 것이 필수는 아니고 더 중요한 것은 질병을 심하게 앓았는가와 질병과 노화 과정의 상호작용이라고 하였으나(9) Fries 등(12, 13)의 생활 습관을 좋게 유지하면 수명이 증가되더라도 만성 질환의 출현과 질병 기간이 짧아져서 더 좋은 삶의 질을 유지할 수 있다는 질병이환축소설과 일치하지 않는 연구 결과라고 할 수 있다.

관상동맥질환, 당뇨병, 고혈압, 암, 노인성 치매, 관절염, 골다공증 등 노화관련 퇴행성 질환은 노화 자체와 마찬가지로 다인자 질환이므로 역학적 방법을 동원하여 주요 위험 인자를 알아내는 것이 필요하다. 이들 질환의 빈도 증가가 임상에서 보는 노화의 가장 현저한 양상이기 때문에 이들 질환의 연구로 도움을 받을 수 있다. 또 퇴행성질환의 양상이 병에 걸리지 않은 사람에서도 보이는 예, 즉 조기 알츠하이머병 환자의 뇌 병리 소견인 노인성 플라크 및 신경원섬유 농축체(tangle)는 건강한 노인의 뇌에서도 발견되기 때문에 퇴행성 질환의 연구가 노화기전 연구에도 도움이 되리라고 생각된다.

이상에서와 같이 노화를 적절하게 서술하고 정의하기 위해서는 노화 자체 내에 질병의 설명을 포함하여야 하지만 아직까지의 연구 결과로는 충분하지 못하다.

성공 노화

성공 노화는 아직까지 공통적으로 합의된 정의나 측정 방법은 아직 없다. 세계보건기구(14), 미국 노화연구소(15), 백악관 회의(16)에서는 질병과 장애가 없는 것 이상의 것임을 강조하였고 Rowe와 Kahn(10)은 여기에서 더 진화하여 사회적 참여를 강조하였으며 현재 일반적으로 사용되는 모델



은 신체, 인지, 사회적 기능이 높으면서 장애가 없는 상태를 말한다. 성공 노화라는 말 외에도 건강 노화(healthy aging), 최적 노화(optimal aging), 생산적 노화(productive aging), 잘 늙는 것(aging well) 등이 사용되고 있다.

Depp와 Jeste(17)는 지금까지 보고된 성공 노화 연구를 포괄적으로 분석한 연구에서 성공 노화는 60세 이상 노인의 35.8%를 차지하고 있고 예측인자로서 가장 유의한 것은 젊을수록(60세에 가까운 나이) 금연과 관절염과 청력 이상 등 건강에 문제가 없고 일상 생활활동이 좋은 경우였고 중등도로 유의한 것은 신체활동과 사회 접촉이 더 많은 경우, 자기 건강 평가가 좋은 경우, 우울증 및 인지 장애가 없는 경우, 수축기 혈압이 낮은 경우, 질병이 적은 경우였으며 성별, 수입, 교육, 결혼 상태는 일반적으로 상관이 없었다.

노화과정에는 유전, 환경, 생활습관이 관여하고 이 중 유전인자는 30%에 못 미치는 것으로 알려져 있다. 따라서 생활습관과 같은 환경요인의 조절이 매우 중요할 수 밖에 없고 이를 뒷받침하는 연구 결과가 미국 제7일 안식일 교인을 상대의 수명 연구이다. 같은 교인에서도 적절한 식이, 운동, 체질량 지수, 금연을 유지한 교인이 그렇지 못한 경우보다 10년 더 수명이 긴 것을 볼 수 있었다(18). 질병의 조기검진과 예방 조치, 의학의 발달, 사회 경제적 안전망 및 보건의료 체계를 지금보다 더 향상시킬 때 생활습관 위험요인 제거에 의해서 얻어진 것보다도 더 많은 수명 연장을 이룰 수 있는 가능성이 있고 수명의 연장은 질병 이환 축약설로 증명된 바와 같이 장애의 감소로 연결될 수 있을 것이다. 노인이 되더라도 인간으로서의 위엄과 가치를 가지고 자율적으로 움직이는 동시에 활발한 사회활동을 하며 질병으로 고통받지 않는 성공 노화의 삶을 위하여 만성 질환 위험인자의 조절과 치료, 예방 방안을 세우는 것 외에도 노인의 사회적 역할과 기능을 보살피 주는 것이 필요하다.

노화 연구방법

사람과 동물모델을 사용하여 노화의 생화학적, 유전적, 생리적 기전이 연구되고 있다. 이를 통하여 정상 노화를 특징짓는 점진적 혹은 계획된 구조 및 기능의 변화와 노화관

련 질환의 위험인자 및 노화관련 질환으로 인한 문제점을 알아내고자 한다. 여기에 더하여 노화에 따른 인간 상호 관계의 변화, 행동 및 심리 변화, 사회 및 문화적 차이까지 다루어지고 있다.

1. 비교 연구

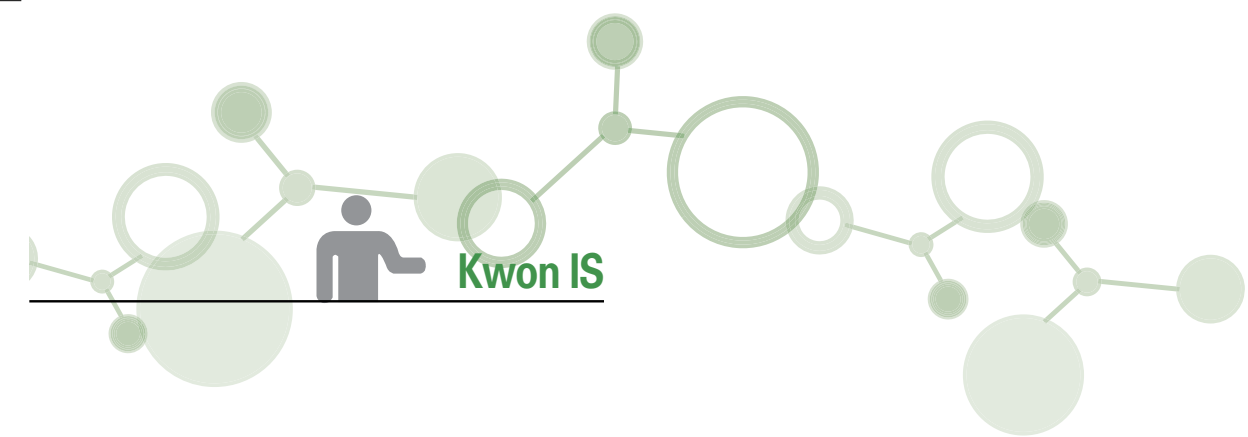
왜 실험실 쥐는 수 년, 개는 십 수 년, 사람은 70년 이상을 사는지 모르고 있기 때문에 그동안 종(種), 동물 주(株) 및 종의 개별간 특정 변수에 대한 비교 연구가 많이 있어왔다. 이를 통하여 노화나 생존인자를 알아내는 것이 가능하지 않을까 하는 기대감으로 시행되어 왔다. 섬유모세포 배양 실험에서 Hayflick은 사람의 이배체 섬유모세포가 실험관 계대 배양시 나중에 증식능을 잃어버리고 젊은이와 노인에 따라서 한계 증식능의 차이가 있음을 발견하였다. 또한 사람과 동물의 계대 증식능에도 차이가 있음을 발견하였다. 반대로 무한정 증식능 획득은 노화관련 질환인 암과 연관이 있다고 알려져 있고 세포주기 단백질 총괄의 조절 이상이 노화와 관련되어 있다고 알려져 있다(5). 그러나 실험실 연구 수행에는 많은 문제점이 있는데, 이는 실험관 조건과 생체 내 여건이 다르므로 연구 결과를 바로 사람의 생체 내에 적용하기 어렵기 때문이다. 실험실 계대 배양 외에 동물 모델도 널리 이용되고 있다. 예를 들면, 늙은 수태 가능 암초파리와 수초파리의 계대교배로 수명이 증가된 초파리를 만들 수 있었고 항산화 효소유전자의 과표현과 수명연장이 관계가 있음이 알려졌다. 하지만, 사람은 하등 동물과 달리 좀 더 복잡한 기관과 생물학적 체계를 갖고 있기 때문에 하등 동물의 노화기전 결과를 바로 사람에게 적용할 수는 없다(8).

2. 인간 대상 연구

사람을 모델로 선택할 경우에 긴 수명 때문에 종적관찰연구 결과를 얻는 데 오랜 시간이 걸리고 단면 연구 결과는 일반적 결론을 얻기가 어렵다는 문제점이 있다. 장수 연구는 평균수명을 훨씬 넘어 100세를 사는 장수 기전을 연구함으로써 건강 장수 방법을 알아내고자 하는 것이다.

(1) 단면 연구(Cross Sectional Study)

한 시기에 나이가 다른 사람을 대상으로 노화과정을 연구



하는 단면 연구는 대상의 태어난 시기, 영양상태, 환경 등이 다르고 사회·경제·문화적 배경이 다르기 때문에 선택 치우침 등의 문제점이 많다. 하지만 짧은 기간 내에 연구 결과를 얻을 수 있기 때문에 이 연구 결과를 바탕으로 종적관찰 연구에 적용하여 확인을 할 수도 있다.

(2) 종적관찰연구(Longitudinal Study)

노화를 이해하고 노화과정을 알기 위해서는 실험적으로 쉽게 접근할 수 있는 연구 방법을 선택하여 연구 결과를 얻어야 하지만 앞에서 서술한 바와 같이 쉽지 않다. 실험관에서 일어난 결과를 그대로 생물체에 적용할 수 없고 동물모델 결과를 바로 사람에게 적용할 수는 없으므로 사람을 모델로 선택하여서 노화 연구를 하는 것이 가장 이상적이라고 할 수 있다. 단면 노화 과정 연구는 선택 치우침이 크기 쉽고, 따라서 같은 사람의 장기간 노화과정을 관찰하는 노화 종적관찰연구를 통하여서 더 바람직한 연구 결과를 얻을 수 있다. 그러나 노화종적관찰연구는 대상 선택시 무작위 선정이 힘들고 인간 수명이 길어서 관찰 과정이 쉽지 않으며 대상이 태어난 시기에 따라 겪는 노화과정이 다르기 때문에 나름대로의 문제점은 있으나, 사람의 노화를 이해하기 위해서는 여러 방법 중에서 가장 이상적이라고 할 수 있다.

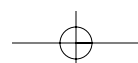
미국 국립보건원 노화연구소의 볼티모어 노화종적관찰 연구를 보면 자원자가 검진을 받을 시에 혈액으로부터 DNA를 분리하여 저장하거나 냉동 혈액, 타액, 혈청 등을 저장할 수 있도록 혈액 보관 은행을 설립하여 추후 언제라도 필요할 때에 추적 검사가 가능하도록 하고 있고 질병의 원인 발견 및 예방에 유전자 검사 이용의 필요성이 늘어나면서 치매, 당뇨병, 전립선암, 성격장애(personality disorder), 궤양 등 여러 방면에서 유전자 연구도 진행되고 있다. 미국 노화연구소가 확인한 노화종적관찰연구는 전 세계적으로 55개소 이상에서 진행되고 있어서 일본, 중국, 유럽, 캐나다 등 여러 나라에서 자국민의 노화 연구를 수행하고 있다(8).

(3) 장수 연구(Centenarian Study)

일반적으로 생명과학의 궁극적인 목표는 건강장수라고 말할 수 있고, 사람 건강장수의 표본이 바로 평균수명을 넘어 100년 이상을 살다가는 장수자이다. 100세 이상까지 사는 사람들은 일반적으로 알려져 있는 인간의 최대 수명인

110~120세까지 근접하여 살므로 자연적으로 우리에게 주어졌던 최대의 수명을 누리는 것이고 이들에서 주목할만한 점은 생의 거의 마지막 시기까지 질병과 장애가 없는 기능적 생을 누리고 살다 간다는 것이다. 미국 뉴 잉글랜드 백세장수인의 경우 90%가 90세에도 신체적·정신적으로 독립적인 생활이 가능할 정도의 건강 및 기능 상태를 유지하고 있어서 성공 노화에 근접해 있다고 할 수 있지만 모든 백세인이 같은 노화 과정을 거치는 것은 아닌 것 같다. 병력 조사에서 만성 질환이 80세 이전에 있는 생존형, 80세 이후에 나타나는 지연형, 만성질환이 나타나지 않았던 극도의 질병 축소형의 3 유형으로 나눌 수 있어서 백세를 사는 방법에는 다양한 경로가 있는 것으로 생각되고 있다(19). 백세인의 절반 이상은 부모, 형제, 조부모 중 장수한 가족력이 있고, 백세인 형제들이 백세까지 생존 확률이 일반인에 비해 여자 형제는 8.2배, 남자 형제는 17배로 더 높고, 백세인의 자손들은 상대적으로 만성 질환 유병률이 낮아서 장수에 유전인자가 작용함이 시사된다(20~22). 미국의 경우 백세인이 20세기 초에는 10만명 중 하나였지만 현재는 1만명 중 하나로 10배 증가해서 영양의 향상, 위생 개념의 도입과 의료제도의 발달로 인한 영아 사망률 감소, 노화관련 질환의 치료 기술 발달과 지연 현상 때문인 것으로 생각되고 있어서 유전인자 뿐 아니라 환경인자도 더 많은 장수 인구를 만들고 있다(23).

상기와 같이 백세인은 만성질환 유전자가 없거나 만성질환에 보호작용을 가지는 유전자의 작용이 있는 것으로 생각되며, 유전자-유전자 상호작용, 유전자-환경 상호작용이 복잡하게 작용하여 노화를 지연시키거나 만성질환에 대한 보호작용, 신체 및 정신적 건강과 기능 유지, 활동적 생활로 성공 노화를 달성하게 할 것으로 생각되고 있다. 또한 지금까지 효모나 초파리 등과 같은 하등 동물에서의 장수 유전자의 발견, 칼로리 제한과 장수의 연관성과 같은 실험 결과는 사람에서도 산화 작용과 유전자 손상의 수리 및 세포 유지에 관여하는 유전자가 장수에 관계할 것과 행동 조절의 노화 지연 효과를 추측하게 하지만 아직까지 인간 장수와 관련된 유전자의 연구 결과는 그리 많지 않다. 노화 연구 과학자들은 아마도 수 십에서 수 천개의 장수 및 노화 관련 유전자가 서로 다른 신체 경로에 있을 것으로 생각하고 있다.



앞으로 실험동물에서 발견된 것과 비슷한 효과를 가진 사람에서의 대응 유전자를 찾는 것이 중요하고 어떻게 유전자와 환경인자가 서로 작용하여 인간의 장수에 영향을 주는지 단서를 찾아야 할 것이다. 현재 진행되고 있는 수명에 영향을 주는 유전적 및 비유전적 인자 연구 결과는 노화가 과거에 생각하던 것과 같이 불변의 것이 아님을 보여주고 있고 우리는 결국 인간에서 건강 장수를 누리는 실제적인 방법을 찾아낼 수 있을 것으로 기대하고 있다.

3. 노화 속도 연구

노화의 가속 혹은 지연 인자나 치료법을 알아낸다면 노화의 기전 연구에 많은 도움을 줄 것이다.

(1) 노화의 가속화

사람에서의 방사선 투여는 노화 현상과 비슷한 변화를 일으키지만 이런 현상은 아마도 산화 스트레스와 관련되어 나타나는 이차적 효과로 보인다. 노화와 관련된 동맥경화, 백내장, 암 등으로 일찍 사망하는 조로증인 프로제리아나 위너 증후군은 일반적으로 모든 사람에게서 나타나는 노화현상이 다 보이는 것이 아니고, 일부만 나타나기 때문에 이 질환의 연구를 통해 노화 기전을 다 설명할 수 있는 것은 아니다. 위너 증후군의 경우 수리와 관련된 유전자의 점 돌연변이가 이런 현상을 나타내는 것으로 보아 정상 노화와 관련된 쇠약 현상과 사망을 일으키는 길이 여러가지 경로로 도달할 수 있음을 추측하게 한다. 조로 연구를 통해 아마도 정상 노화의 특징인 동맥경화증, 아밀로이드증, 당 내성 등의 일부 병적 현상을 이해하는 데 도움이 될 것으로 보인다(5). 인간 뿐 아니라 하등동물인 쥐에서도 조로 연구를 통하여 노화 현상을 이해하는 데 도움이 되고 있다.

(2) 노화의 지연

하등동물 실험에서 유전자 선택 실험으로 최대수명이 고정된 것이 아니고 더 연장됨을 발견하였다. 나이든 초파리의 계대 교배로 최대 수명이 두 배 연장되었고, 선충류의 superoxide dismutase(SOD) 및 catalase 유전자의 돌연변이로 수명을 두 배 연장시켰다. 효모 유전자 선택 실험에서도 수명을 연장시키는 유전자를 발견하였다(8). 그 외 환경 조절, 약물 및 비타민을 사용한 시도가 있었으나 먼저 연

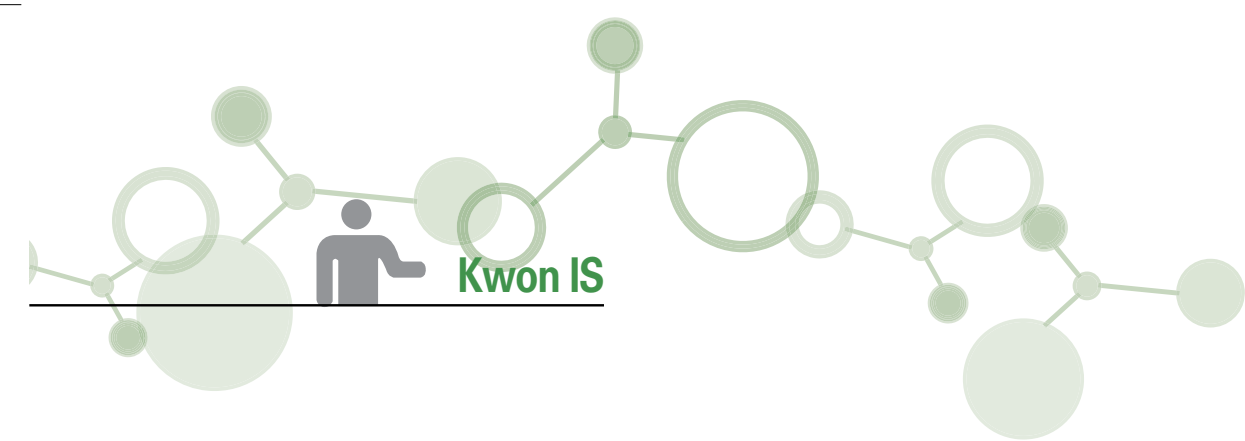
구보다는 효과가 덜 하였다(5).

지금까지 알려진 가장 확실한 노화 지연 연구 결과는 식이 칼로리 제한 실험 결과이다. 30~50% 칼로리를 제한한 경우에 쥐, 원숭이를 비롯한 여러 동물에서 수명을 연장시켰다. 식이 제한 동물에서 연령별 사망률 저하와 당뇨, 심장병, 뇌의 퇴행성 질환, 암 등 노화 관련 질환이 늦게 출현하며 적게 발생함이 관찰되었다(8). 식이 제한의 노화지연 기전은 아직 잘 알려지지 않지만 산화손상 억제, 혈당-인슐린 감소, 성장 호르몬-인슐린양 성장 인자-1 호르몬 조절 변화, 호르메시스(약 스트레스 유익)설 등이 말해지고 있다(24). 미국 볼티모아 노화종적관찰연구의 자원자를 대상으로 식이 제한 동물에서 볼 수 있는 소견의 저체온, 혈장 인슐린 감소, DHEA-S(Dehydroepiandrosterone-Sulfate) 증가를 보인 남자군과 그렇지 않은 남자 대조군을 비교한 결과 식이 제한 소견군에서 유의하게 생존이 더 길었다고 분석하였다(25). 이들 남자들이 식이 제한을 시행한 사람이 아니라서 이것이 환경인자 혹은 유전인자 때문인지 칼로리 섭취의 차이 때문인지는 알 수 없었다. 현재 사람에서도 식이 제한 실험이 시작되어 진행하고 있지만 식이 제한의 정도와 기간 때문에 장기적 시행이 쉽지가 않다. 따라서 최근에는 2-deoxyglucose와 같은 해당 방지제 실험, 뱃포민 투여와 같은 인슐린 작용 상승제 실험, resveratrol과 같은 스트레스 경로 실험 등 유사 칼로리 제한 중재 실험이 시행되어 좋은 결과를 얻고 있으며(26) 앞으로 고지혈증치료제, 산화방지제, 특히 유전자 조절 등과 같은 실험이 같은 효과를 얻을 것으로 제시되고 있다(27).

4. 노화연구를 위한 컨소시엄과 데이터베이스 결성

노화 연구자들이 정상 노화를 관찰하여 얻은 모든 변화의 목록을 만들어 노화의 기전에 대한 안목을 키우고 노화 변화의 자료를 모아서 데이터베이스를 만들면 노화 과정의 전체적 특징에 대한 감을 잡을 수 있을 것으로 사료된다.

미국 국립보건원 노화연구소에서는 역학자, 유전학자, 인구 생물학자, 통계학자 등이 참여하여 장수 혹은 성공 노화의 유전적 요인과 다른 인자를 탐색하고 이해하기 위한 장수 컨소시엄을 형성하여 대상자의 자료를 공유하고 있다.



뉴 잉글랜드 장수인 연구, 여성건강선도연구, 심혈관계질환 연구 등 미국 내에서 진행되고 있는 15개 인간 노화 연구 프로젝트를 통합하는 장수 컨소시엄을 국립 알츠하이머 치매 협력 센터를 통하여 형성하였고 노인의학 연구자는 경제학, 인구학, 생물학, 사회, 행동 연구 등 다른 분야의 연구자와 같이 상호 협력 연구를 수행하고 있다(28).

미래 연구 방향

1세기 전보다는 건강노인이 상대적으로 늘었지만 노인인구 자체가 급속히 늘고 있으므로 노화와 관련된 질환 및 상태를 해결할 방안에 대한 연구가 시급하다. 즉, 노화에 대한 기초 과정을 이해하고 치매와 같은 만성질환 및 장애 상태의 예방, 노인과 가족, 돌보미를 위한 행동 및 사회학적 연구 등을 수행함으로써 결국에는 노인의 안녕과 건강을 향상시키고 삶의 질을 향상시킬 성공 노화를 위한 방법을 찾아가야 할 것이다.

노화는 살아있는 유기체에서는 필연적이고 광범위한 현상이지만 개인에 따라서, 개인에서도 장기에 따라서 노화 과정은 매우 다양하게 나타나고 있다. 정상 노화의 기본기전은 내적 및 외적 원인 양자가 모두 관여하고 있고 유전자의 유지에 결손이 있을 때 노화가 가속되는 것으로 보아서 유전자 손상의 수리가 적절하지 못한 것, 다향성 길항 유전자, 유전자의 돌연변이가 축적되어 노화가 일어난다고 설명하고 있다. 앞으로 나아가야 할 방안은 노화 기전을 알아내고, 노화관련 질환의 개념 확립, 만성 질환 및 위험인자와 유전자 연관 관계를 구명할 광범위한 역학조사로 좋지 못한 결과를 초래할 개체를 미리 알아내어 식이와 운동 등의 생활습관과 환경, 행동 인자의 조절, 약물요법 등의 방법과 유전자 조작을 통한 세포 손상 감소 및 노화 지연 방안을 마련하여 건강 장수의 길을 찾는 것이다(29).

참고문헌

1. Van de Ven M, Andressoo J, Holcomb VB, Hasty P, Suh Y, van Steeg H, Garinis GA, Hoeijmakers JHJ, Mitchell JR. Extended longevity mechanisms in short-lived progeroid mice:

Identification of a preservative stress response associated with successful aging. Mech Aging Dev 2007;128:58-63.

2. Cutler RG, Mattson MP. The adversities of aging. Aging Res Rev 2006;221-238.
3. Troen BR. The biology of aging. Mt Sinai J Med 2003;70:3-22
4. Harman D. Aging: Overview. Ann N Y Acad Sci 2001;928:1-21.
5. Vijg J, Wei JY. Geriatric bioscience. Understanding the biology of aging: the key to prevention and therapy. JAGS 1995;43: 426-434.
6. Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. Ann N Y Acad Sci 2006;1067:10-21.
7. Kirkwood TBL. Evolution of aging. Mech Aging and Dev 2002;123:737-745.
8. In search of the secrets of aging. NIH Publication, 1996:33.
9. Fozard JL, Metter EJ, Brant LJ. Next steps in describing aging and disease in longitudinal studies. J Gerontol Psy Sci 1990; 45:P116-127.
10. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. Gerontologist 1997;37: 433-440.
11. US Department of Health and Human Services: with the passage of time: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Washington, DC: Public Health Service; National Institutes of Health, 1993:1-52.
12. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med 1980;303:130-135.
13. Hubert HB, Bloch DA, Oehlert JW, Fries JF. Lifestyle habits and compression of morbidity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:347-351.
14. Kalache A, Gatti A. Active Aging: a policy framework. Adv Gerontol 2003;11:7-18.
15. White House Commission on aging: The road to an aging policy for the 21st century. Services UDoHaH, 1996.
16. Action plan for aging research. Aging N10 U.S. Department of health and human services, 2001.
17. Depp CA, Jeste DV. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. Am J Geriatr Psychiatry 2006 ;14:6-20.
18. Hubert HB, Bloch DA, Oehlert JW, Fries JF. Lifestyle habits and compression of morbidity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:M347-351.
19. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: Survivors, delayers, and escapers. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003;58:232-237.
20. Perls T, Terry D. Understanding the Determinants of Exceptional Longevity. Ann Intern Med 2003;139:445-449.
21. Perls T, Kunkel LM, Puca AA. The genetics of exceptional human longevity. J Am Geriatr Soc 2002;50:359-368.
22. Perls T, Wilmoth LM, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, Puca CC. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:8442-8847.

23. Perls T, Levenson R, Regan M, Puca A. What does it take to live to 100? Mech Ageing Dev 2002;123:231-242.
24. Masoro EJ. Overview of caloric restriction and aging. Mech Ageing Dev 2005;126:913-922.
25. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, Muller D, Metter EJ. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 1995;197:811.
26. Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, deCabo R. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. Aging Cell 2006;5:97-108.
27. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Caloric restriction mimetics: the next phase. Ann N Y Acad Sci 2005;1057:365-371.
28. Hadley EC, Rossi WK. Exceptional survival in human population: National Institute on Aging perspectives and programs. Mech Ageing Dev 2005;126:231-234.
29. Fries JF. Successful aging—an emerging paradigm of gerontology. Clinics in Geriat Med 2002;18:371-382.