

노화의 생물학적 원인

Biology of Aging: Medical Perspective

김 광 일 | 서울의대 내과 | Kwang-II Kim, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : kikum907@snuh.org

J Korean Med Assoc 2007; 50(3): 216 - 220

Abstract

Aging is the most familiar yet least understood aspect of human biology. It is usually defined as the time-dependent progressive loss of function leading to disability, dependence, morbidity, and mortality. Such a trait, which impairs the survival and fertility, is clearly disadvantageous for the individual, raising questions why and how it has evolved. Many theories have been proposed to explain the cause and mechanisms of aging; however, no single theory can clearly explain all the characteristics of aging, such as complexity, unpredictability, and diversity. Aging has been explained simply as an inevitable result of biological wear-and-tear. However, we now know that aging, like many other biological processes, is subject to the regulation by pathways that have been conserved during evolution. Changing the genes within these pathways can extend the life span dramatically. So it seems to be essential to investigate the multiplicity of mechanisms underlying aging to understand the biology in its essence.

Keywords : Aging; Genomic; Telomere; Oxidative stress; Mitochondria

핵심 용어 : 노화; 유전인자; 산화 스트레스; 미토콘드리아

서론

노화는 시간의 흐름에 따른 변화로 외부 자극에 대한 반응이 저하되고 항상성을 유지할 수 있는 능력이 감퇴되어 외부 스트레스에 취약해지고 질병에 대한 감수성이 증가되어 만성 질환에 이환될 가능성이 높아지는 변화 과정으로 정의할 수 있다. 노화의 결과로 개체는 기능이 저하되어 독립적인 생활을 유지할 수 있는 능력이 저하되며 생존의 가능성이 차츰 줄어들게 되는 특성을 보이게 된다(1).

개체의 측면에서 노화는 이롭지 못한 생리적 변화 과정이기 때문에 노화가 진행되는 이유에 관해서는 많은 의문이 생기게 된다. 연어와 같이 배란 후 사망하는 현상을 근거로

노화 과정이 철저하게 예정되어 있으며 집단 공동의 이익을 위해 개체의 수명이 조절된다는 의견이 제시되기도 하지만 일반적으로 노화는 개체가 외부 환경에 적응해 가는 과정 중에 나타나는 부적절한 적응 과정(non-adaptive process)으로 생각되고 있다(2).

최근 노화 과정도 다른 생리적인 현상과 마찬가지로 철저하게 조절되는 일련의 과정이라는 가설을 뒷받침하는 증거가 발표되고 있어 주목받고 있다. 그러나 노화의 원인과 기전을 설명하기 위한 수 많은 이론과 학설이 제시되고 있으나 노화를 명쾌하게 설명할 수 있는 단일 이론이 없다는 사실은 노화 과정의 복잡성과 다양성을 잘 나타내주는 것이라고 할 수 있다.

본 특집에서는 노화의 원인과 기전에 관한 기존 연구결과를 바탕으로 노화의 기전을 설명하는 여러 이론을 고찰하여 노화에 대한 이해를 돕고 실제 임상에서 고려해야 하는 측면에 대해 알아보기로 한다.

유전적 인자와 노화

노화 과정이 유전적인 인자에 의해서 철저하게 조절되며 영향받는다 고 하는 이론(Gene regulation theory of aging) (3)은 노화의 다양성, 복잡성 및 예측 불가능한 특성을 충분히 설명하기에는 무리가 있는 것으로 생각된다.

그러나 지난 100년간 평균수명은 지속적으로 증가되었으나 인간의 최대 수명(maximal life-span)은 큰 변화가 없다는 사실은 인간의 수명이 외부의 환경적인 인자보다는 유전적 인자에 보다 많이 의존한다는 것을 시사한다(4). 또한 단일 유전자의 형질전환을 통해 동물모델에서 수명을 연장시킬 수 있었으며 백세인과 같이 장수를 누리는 가계의 후손에서 평균수명이 일반인에 비해 더 길며 노화와 관련된 노인성 질환의 발생이 유의하게 적다는 사실과 함께 ApoE, CETP, PON, IGF-1, IL-6 등의 유전자 다형성 차이가 관찰된다는 점은 노화 및 수명에 미치는 유전적 인자의 중요성을 잘 나타내 주는 증거라고 할 수 있다(5~7).

한편 노화는 유전정보의 손상이 축적됨에 따른 현상으로 설명할 수 있어 유전정보의 안정성을 유지하는 것이 노화의 진행을 막고 수명을 연장하는 데 중요하다. 그런데 핵과 미토콘드리아에 존재하는 DNA의 유전정보는 산화 스트레스와 같은 외부 자극에 의해 지속적으로 손상받을 위험에 노출되어 있어 이러한 손상으로부터 효과적으로 복구할 수 있는 시스템의 중요성을 시사한다고 하겠다. 실제로 유전 정보의 손상에 대한 복구 과정에 장애를 초래한 동물모델에서 수명이 단축된다는 사실이 알려져 있어 유전 정보의 안정성과 이를 유지하는 시스템의 중요성을 잘 보여주고 있다(8, 9).

텔로미어(Telomere)와 노화

실험실에서 세포 배양시 일정 횟수 이상 계대 배양하게

되면 더 이상 분열과 성장이 일어나지 않는 상태를 관찰하게 되는데, 이를 replicative senescence라고 한다. 생식세포와 종양세포를 제외한 모든 세포는 무한정 분열하는 것이 아니라 일정 횟수 이상 분열 후에는 더 이상 증식하지 못한다는 사실은 세포 수명의 한계성을 보여주는 현상으로 그 기전에 관해 많은 관심을 가지게 하였다.

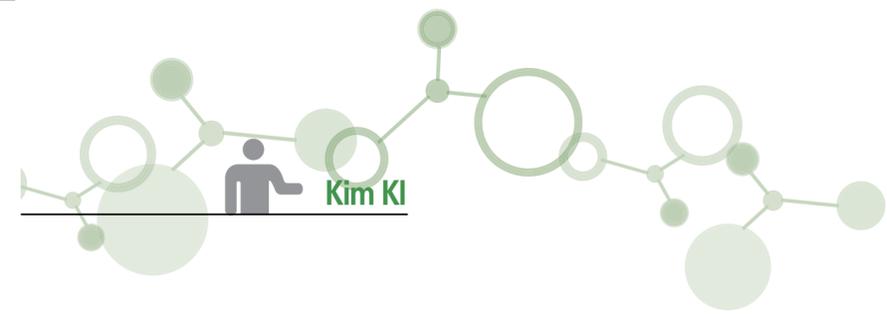
텔로미어(telomere)는 염색체 말단부에 위치하는 5'-TTAGGG-3' 염기의 반복으로 이루어진 single strand DNA이다. 대부분의 체세포(somatic cell) 경우에는 DNA polymerase가 염색체 말단의 유전정보를 복제(replication)하지 못하기 때문에 세포 분열에 따라 텔로미어 길이가 짧아지게 되며 일정 길이 이하로 짧아진 경우 더 이상의 세포 분열이 일어나지 않는 상태로 유지되거나 세포고사(apoptosis)가 일어나게 된다. 그러나 생식세포나 종양세포의 경우 telomerase RNA component (TERC)와 telomerase reverse transcriptase(TERT)로 이루어진 telomerase의 활성화에 의해 일정 길이 이상의 텔로미어를 유지할 수 있게 되어 세포의 수명에 제한이 없게 된다.

텔로미어를 “mitotic clock” 이라고 하는데 이는 세포가 분열함에 따라 텔로미어 길이가 짧아지게 되므로 세포의 텔로미어 길이를 측정함으로써 세포의 나이를 추정할 수 있으며 수명을 예측할 수 있기 때문이다(10, 11). 한편, 텔로미어의 안정성 유지와 텔로미어의 기능 조절에 관한 분야는 노화 이외에도 종양 발생에 관계된 분야로 그 기전에 관한 많은 연구가 수행되고 있다.

내분비계 변화와 노화

노화에 따라 호르몬 분비능력이나 수용체 반응 정도의 차이와 같은 내분비계의 변화가 관찰되며 노화와의 인과관계에 대해 관심을 받고 있다. 노화에 따른 내분비계의 변화 중 특징적인 것으로는 ① 여성 호르몬과 남성 호르몬의 감소(menopause/andropause), ② 부신의 dehydroepiandrosterone(DHEA) 감소(adrenopause), ③ GH/IGH-1 감소(somatopause)로 요약할 수 있다(12, 13).

그러나 연령 증가에 따른 내분비계의 변화가 과연 노화의



원인 또는 노화 속도를 빠르게 하는 원인적인 영향을 미치는 것인지, 아니면 노화에 따른 결과인지에 관해서는 불명확하다.

즉, 감소되어 있는 호르몬 수치를 정상화하는 것이 노화의 현상 및 노화 속도를 늦출 수 있는가에 대해서는 아직까지 확실하지 않으며 여성호르몬 투여와 성장호르몬 투여의 임상연구 결과가 오히려 득보다는 해가 많다는 사실이 관찰된 바 있어 무분별한 호르몬의 사용은 주의가 필요하다(14). 따라서 노화에 따른 내분비계의 변화를 노화의 원인으로 간주하고 보충하는 치료법은 주의가 필요하며 임상연구 결과 뚜렷한 이익이 증명되지 않은 치료법을 일시적인 노화 현상의 호전만을 근거로 항노화 치료법으로 생각하는 것은 피해야 할 것으로 생각된다.

산화 스트레스와 노화

산화 스트레스에 의한 세포 손상은 지난 50년간 노화 이론에서 중요하게 생각되고 있는 기전으로 산화 스트레스의 생성이 증가하거나 방어기체에 장애가 있는 경우 지속적으로 산화 스트레스에 의해 세포가 손상되어 세포의 수명이 단축되고 궁극적으로 개체의 수명이 줄어들게 된다. 즉, 산소를 매개로 한 에너지 대사를 이용하는 개체에서는 필연적으로 생성되는 산소 라디칼의 효과적인 제거가 중요하며 따라서 산화 스트레스에 대한 효율적인 방어 시스템이 에너지 대사과정중 지속적으로 생성되는 산소 라디칼에 의한 세포 손상과 이에 기인한 노화에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며 산화 스트레스에 대한 방어기체에 관여하는 인자에 관해 많은 관심이 기울어져 왔다(15, 16).

산소 라디칼의 효과적인 제거를 위해서는 과산화 이온을 제거하는 SOD(superoxide dismutase), catalase, glutathione peroxidase 등의 항산화 효소계와 항산화 물질인 vitamin C, E, uric acid 등이 중요한 역할을 한다. 최근 SOD, catalase 등 산화 스트레스에 대한 방어 기제를 항진시킴으로써 수명을 연장시킬 수 있음이 보고된 바 있어 관심을 받고 있다(17~19). 한편, p66shc은 세포 내의 산화 스트레스의 생성에 관여하며 p66shc 유전자 발현을 억제한 동물모

델에서 수명이 30% 연장되고 죽상 동맥경화, 혈관내피세포 기능 억제 등 노화 관련 질환의 발생이 감소함이 알려졌다(20~22).

미토콘드리아와 노화

미토콘드리아는 그 자체의 유전정보를 가지고 있으며 특히 산화 스트레스가 많이 생성되는 장소에 존재하는 특성과 함께 손상에 대한 복구 시스템이 핵내 유전 정보에 비해 불완전하여 유전 정보의 손상에 취약하다는 특성을 가지고 있다. 따라서 미토콘드리아 유전정보 변이가 노화 과정을 촉진하고 수명을 단축시키는 데 역할을 할 것이라고 생각되며 실제 생쥐에서 proofreading-deficient version of the mitochondrial DNA polymerase(POLG)의 발현을 유도하면 미토콘드리아 DNA의 변이가 관찰되며 동시에 노화의 여러 표현형이 관찰되고(23, 24), 미토콘드리아 DNA polymerase 결손이 있는 경우 노화 과정이 촉진되며 수명이 단축됨이 알려져 있다(25).

이러한 증거는 보다 더 스트레스에 손상받을 가능성이 많으며 복구 시스템이 취약한 미토콘드리아 DNA 손상이 미토콘드리아 기능 이상을 초래하여 노화 현상 및 수명의 단축을 초래한다고 하는 “Mitochondria theory of aging”을 뒷받침 한다고 할 수 있다. 또한 노화에 따라 미토콘드리아의 형태가 변화되며 기능이 저하되어 ATP 생성능력이 저하되면서 산화 스트레스 생성이 증가된다는 사실이 밝혀져 있다(26).

결론

고찰한 바와 같이 노화의 과정은 복잡하며 유전요인과 환경요인의 영향을 종합적으로 고려해야 한다. 최근 실험 기법의 발달로 인해 많은 정보를 축적할 수 있게 되어 “노화의 기전을 규명할 수 있는 기반을 마련했다”라고 할 수 있으며 동물모델 실험을 통해 얻어진 지식은 사람의 노화 과정 및 노인성 질환의 발병에 대한 연구를 수행하는 데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

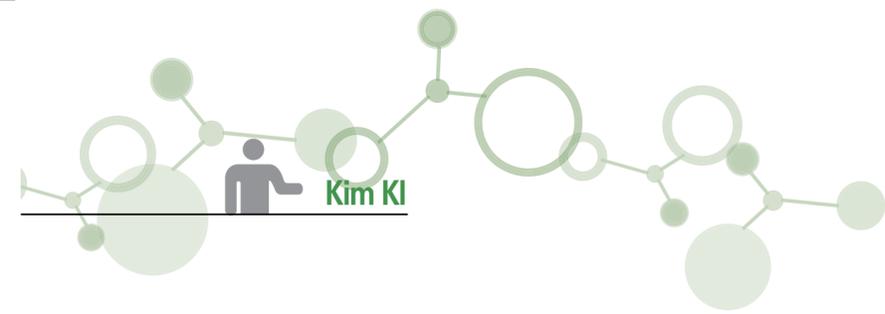




그러나 일부 동물실험에서 관찰된 결과만을 근거로 무분별하게 임상에 적용하고자 하는 시도는 노화의 특성과 개체간의 차이를 고려하지 않은 성급한 태도로 주의가 필요하며 실제 임상에서 연구가 수행되기 위해서는 사람의 노화 특성 및 그 기전에 대한 지속적인 연구가 선행되어야 할 것으로 판단된다. 또한 아직까지 노화의 정도를 손쉽게 측정할 수 있으며 재현성 있게 평가할 수 있는 측정 지표가 마련되지 않았다는 점이 노화 연구를 수행하는 데 한계점으로 생각되며 임상에서 적용할 수 있는 노화의 지표 개발이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000;408:233-238.
- Longo VD, Mitteldorf J, Skulachev VP. Opinion: programmed and altruistic ageing. *Nat Rev Genet* 2005;6:866-872.
- Weinert BT, Timiras PS. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol* 2003;95:1706-1716.
- Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70:3-22.
- Perls T, Kunkel LM, Puca AA. The genetics of exceptional human longevity. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:359-368.
- Terry DF, Wilcox M, McCormick MA, Lawler E, Perls TT. Cardiovascular advantages among the offspring of centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M425-431.
- Karasik D, Demissie S, Cupples LA, Kiel DP. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:574-587.
- Hasty P, Vijg J. Aging. Genomic priorities in aging. *Science* 2002;296:1250-1251.
- Lieber MR, Karanjawala ZE. Ageing, repetitive genomes and DNA damage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:69-75.
- Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 2003;362:983-988.
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361:393-395.
- Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424.
- Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003;299:1346-1351.
- Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, Vittone JL, Klee GG, Basu A, Basu R, Cobelli C, Toffolo G, Dalla Man C, Tindall DJ, Melton LJ, 3rd, Smith GE, Khosla S, Jensen MD. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355:1647-1659.
- Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. *Cell* 1999;96:291-302.
- Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radic Biol Med* 2002;33:575-586.
- Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, Coskun PE, Ladiges W, Wolf N, Van Remmen H, Wallace DC, Rabinovitch PS. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005;308:1909-1911.
- Kokoszka JE, Coskun P, Esposito LA, Wallace DC. Increased mitochondrial oxidative stress in the Sod2 (+/-) mouse results in the age-related decline of mitochondrial function culminating in increased apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2278-2283.
- Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, Hilliker AJ, Phillips JP, Boulianne GL. Extension of Drosophila lifespan by overexpression of human SOD1 in motorneurons. *Nat Genet* 1998;19:171-174.
- Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, Pelicci G, Reboldi P, Pandolfi PP, Lanfranccone L, Pelicci PG. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999;402:309-313.
- Napoli C, Martin-Padura I, de Nigris F, Giorgio M, Mansueto G, Somma P, Condorelli M, Sica G, De Rosa G, Pelicci P. Deletion of the p66Shc longevity gene reduces systemic and tissue oxidative stress, vascular cell apoptosis, and early atherosclerosis in mice fed a high-fat diet. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2112-2116.
- Graiani G, Lagrasta C, Migliaccio E, Spillmann F, Meloni M, Madeddu P, Quaini F, Padura IM, Lanfranccone L, Pelicci P, Emanuelli C. Genetic deletion of the p66Shc adaptor protein protects from angiotensin II-induced myocardial damage. *Hypertension* 2005;46:433-440.
- Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, Morrow JD, Van Remmen H, Sedivy JM, Yamasoba T, Tanokura M, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005;309:481-484.
- Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, Rovio AT, Dufour E, Khvorostov I, Spelbrink JN, Wibom R, Jacobs HT, Larsson NG. From the Cover: Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17993-17998.



25. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly YM, Gidlof S, Oldfors A, Wibom R, Tornell J, Jacobs HT, Larsson NG. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*

2004;429:417-423.

26. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, Oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483-495.



Peer Reviewer Commentary

유 준 현 (성균관대의대 기정의학과)

노화는 시간에 따른 생명현상의 변화로서 외부 자극에 대한 반응저하, 항상성 유지의 쇠퇴와 생리기능의 저하를 초래한다. 노화의 결과로 외부 스트레스에 대한 저항성이 약해지고 질병 감수성이 증가되어 만성질환 이환 위험이 증가하여 개체는 독립생활이 어렵고 생존 가능성이 점차 감소하게 된다. 이러한 노화에 대한 연구와 관심은 고령화 사회를 맞는 현 시점에서 의학의 중요한 분야이다. 노화 과정은 유전요인과 환경요인이 작용한다고 이해하지만 너무 복잡하고 다양하여 한가지 이론으로 노화의 원인과 기전을 설명할 수 없다. 본 논문은 현대 생물학의 발전에 의한 핵심 이론들을 간단 명료하게 요약하여 소개하고 나아가 인체노화에 대한 연구의 한계를 직시하여 연구방법의 방향을 제시하고 있다.

