

## 노화 과정 개론(Overview of Aging Process)

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 성 연

### 서 론

노화는 어떤 생체에서나 발생하는 불가피한 현상이며 생체내 모든 장기에서 점차적으로 기능을 저하시키는 자연현상이다. 성숙한 생체는 노화가 진행됨에 따라 피부의 주름, 머리카락의 회색짐, 시력과 청력의 감소, 근육량의 감소 및 근육의 쇠약감, 골밀도의 감소, 면역기능의 저하, 지방조직의 증가 등과 같은 여러 가지 신체 구조와 기능의 변화가 나타난다. 이러한 노인의 신체 변화의 기전에는 교원섬유, 탄력섬유 및 염색체에 누적된 산화성 변화, 점액다당류의 파괴, 지질이나 단백질의 산화성 중합반응(oxidative polymerization reaction), 세로이드(ceroid)나 지방갈색소(lipofuscin)같은 대사성 불활성 물질의 축적, 지방과산화, 미토콘드리아막 특성의 변화, 혈청과 혈관벽 구성 성분의 과산화와 혈관 손상으로 인한 세동맥-모세 혈관의 섬유화 등이 있다. 나이가 들에 따라 이와 같은 조직의 생화학적 조성변화와 함께 세포수 감소, 조직 단백질합성 저하 및 변성, 조직 위축, 대사량 감소, 체액량 감소 등이 초래되며 그 결과 전장기는 광범위하게 점차적인 기능저하를 보인다. 그러나 스트레스가 없는 안정상태에서 나이가 들어가면서 나타나는 심장이나 폐, 신장, 소화기, 근육, 신경-내분비선 등의 생리적 변화가 신체기능에 지장을 초래할 정도는 아니다. 노인에서는 단지 신체기능이 보다 활발하여야 할 때 동원될 수 있는 예비능력이 감소하여 주변 환경의 스트레스 상황에 대처하는 능력이 저하되고, 따라서 각종 질환에 이환될 가능성이 높아지면서 사망의 위험성이 높아진다.

노화는 생리적 현상으로 그 진행은 개체마다 차이가 있다. 혹자는 이러한 노화 현상은 내재적이고 보편적이며 진행성이고 유해한 과정이라 설명하고 있다. 이는 노화과정이 근본적으로 환경요소에 결정된다기보다는 생물학적 속성으로서 보여주는 유전적으로 결정된 퇴행성변화이며 궁극적으로는 사망의 확률이 급속히 상승함을 의미한다. 여기에 태양광선이나 스트레스, 식사,

운동, 흡연과 같은 생활 습관 등 다양한 환경요인들이 노화 과정을 가속 혹은 지체시킨다. 그러나 다른 질환이 병발하지 않는 한 노화 자체로는 별다른 증상을 보이지 않아 85세이상의 노인중 1/3정도만이 일상생활에 지장을 받을 뿐이다. 이러한 생리적 노화와는 달리 노인이되면서 각종 질환의 발병 가능성이 커지는 바 이를 병적 노화(노인병)라 할 수 있다. 그림 1에서 노화 현상이 노인병으로 이행하는 과정을 도시하였다. 그러나 노인에서 관찰되는 소견이 어디까지가 생리적 노화이며 어디까지가 병적 노화인지 감별하기 어려울 때가 많다. 예를 들면 세균뇨, 조발성 심실 수축, 골밀도 저하, 당불내인성 등은 노인에서 흔히 나타나며 이 경우 이들 증상이 생리적 현상인지 병적 현상인지 구별하기 어려우나 빈혈, 발기부전, 우울증과 같은 증상들은 생리적 노화의 결과로 나타나는 증상이 아닌 병적 노화현상이므로 이 때에는 원인을 규명하여 치료하여야 한다.

### 노화의 기전

현재까지 노화의 원인에 대한 가설은 수백가지 발표되었으며 앞으로 더 늘어 날 것이다. 이는 상대적으로 생명과학을 포함한 자연 과학이 발달함에 따라 노화학의 연구 기법이나 접근 방법이 점점 다양해지고 있으나 노화의 원인은 아직 밝혀지고 있지 않기 때문이다. 이처럼 많은 가설을 모두 언급하기는 불가능하고 이들 가설을 크게 3군으로 분류할 수 있을 것이다.

#### 1. 노화 예정설(genetically programmed mechanism)

노화가 유전자의 조절을 받고 있다는 것은 확실하다. 이미 종에 따라 최대 수명이 다르든가 동일 종에서도 남성과 여성의 수명이 다르다는 것을 알고 있기 때문이다. 이 가설을 주장하는 노화학자들은 수정란이 분열을 거듭하여 발육하고 성장하기 까지 모두 유전자에 의해 조절된듯이 성장의 다음 과정인 노화도 역시 유전자에 의해 조절될 것으로 믿고 있으며 나이가 들에

따라 생화학적 대사 경로가 둔화되거나 중단되어 나타나는 현상들-모발이 희어짐, 폐경 및 운동 능력의 감소 등-을 지시하는 소위 노화유전자(senescence genes)가 존재한다고 믿고 있다. 종의 노화과정과 수명을 조절하는 유전자의 역할을 과소 평가해서는 안되겠지만 최근 연구 결과는 외부 환경적 요인이 노화 과정을 결정하는 데 주된 역할을 함을 보여주고 있다.

## 2. 신경-내분비 부전증(neuronal-endocrine failure)

신경-내분비 기능에 근거한 가설은 신경-내분비계와 같은 생체내의 상호 조절 기관의 연령에 따른 기능부전증이 노화의 원인임을 제시하고 있다. 이러한 내분비

변화가 실제 노화의 원인인지 혹은 단지 노화와 관련되어 나타나는 현상, 즉 생체지표(biomarker)인지 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 더욱이 내분비 변화가 어떻게 노화와 관련된 세포반응의 저하를 초래하는 지 밝히는 것이 중요하다.

## 3. 세포내 지질, 단백질, DNA의 산화성 스트레스 변화(oxidatively stressed modifications of cellular lipid, proteins and DNA)

최근 노화에 따른 산화성 스트레스와 관련된 세포구성성분의 변형에 대한 연구가 노화의 세포 및 분자 생물학적 기전을 시험할 수 있게 해 줄 수 있으므로

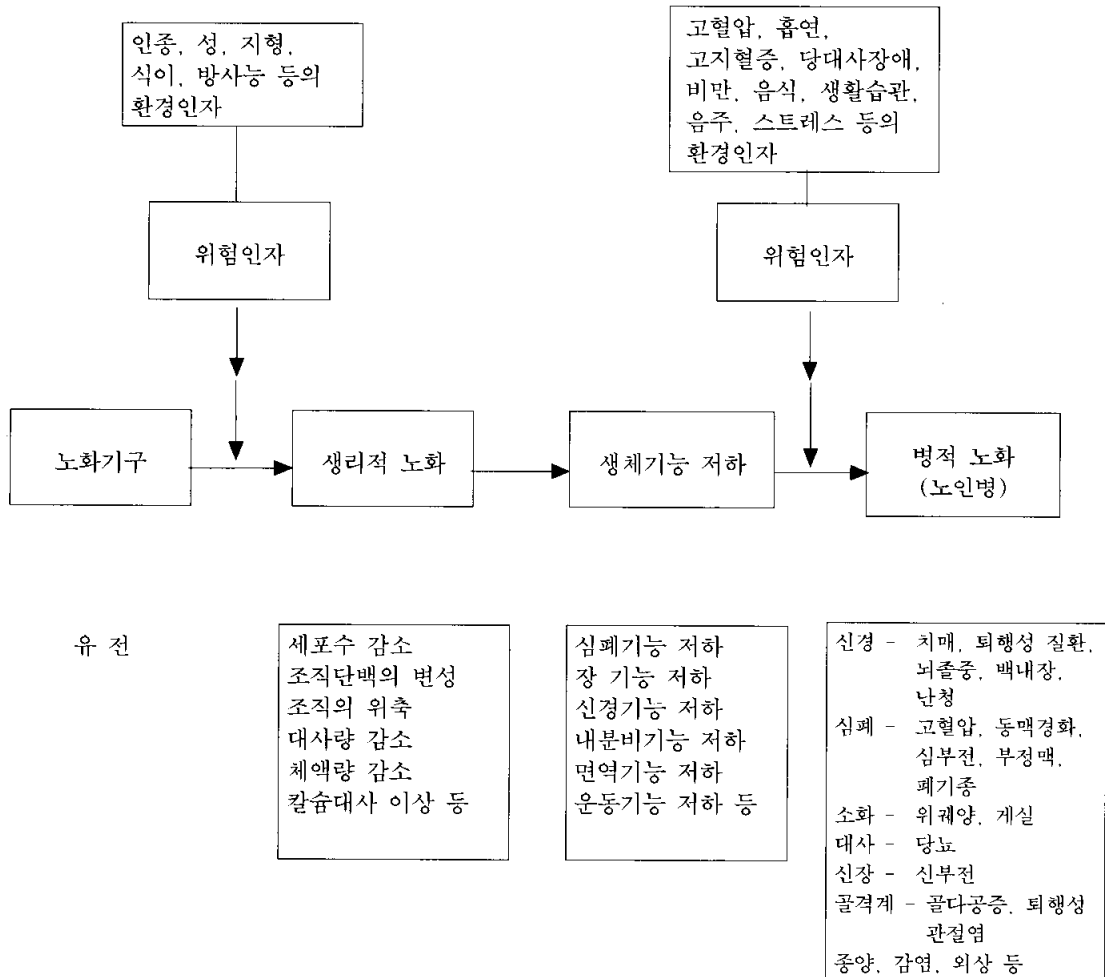


Figure 1. 생리적 노화로부터 병적 노화로의 이행

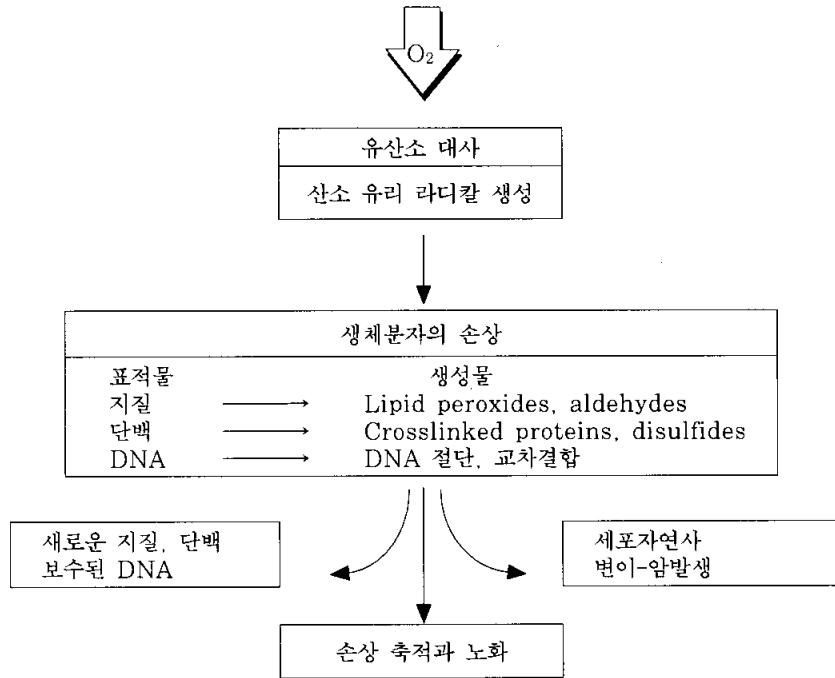


Figure 2. 유해산소의 노화효과.

유행되고 있다. 노화의 산화 스트레스 가설에 따르면 세포내 redox process의 불균형과 조절이상이 산화성 항정성 손상의 원인이 된다(Figure 2). 따라서 노화기 전으로 광범위한 세포내 성분의 산화성 변형은 노화를 예방하기 위한 항산화 치료의 근거를 제공할 수 있다.

### 노화 방지를 위한 기본 전략

정상 개인에서 노화가 미치는 효과는 매우 다양하다. 일부 사람은 노화와 함께 광범위한 생리적 기능의 변화를 보이는 반면 일부는 거의 변화를 보이지 않는다. 따라서 노화를 전자의 통상적인 노화와 후자의 성공적인 노화사이를 구별하는 것이 유용할 것이라고 제안되었다. 유전적인 요소, 생활 양식 그리고 안전하고 건강한 환경에 대한 사회적 투자는 성공적인 노화패턴을 위한 중요한 요소이다. 전통적으로 생명의 끝을 향한 신체적 취약감을 나타내는 노화과정은 생리적이고 불가피한 현상으로 생각되어 왔다. 그러나 최근에는 노화를 기능 감소와 소실을 감수할 수 밖에 없는 불행한 과정으로 받아드릴 필요가 없다는 것이 명백해지고 있

다. 2000년대에는 평균 수명이 더 연장됨으로 인해 앞으로의 노화 방지의 목표는 수명 연장뿐만 아니라 충분한 기능적 능력을 가진 건강한 생활을 영위할 수 있는 해수를 증가시키는 것이어야 한다. 노인에서 질병 이환율은 식이 제한 및 운동과 같은 생활 양식의 변화를 통해 종종 억제할 수 있으나 여러 연구 결과로부터 다양한 중재 방법이 노인에서 수명을 연장하고 질병의 이환율을 감소시키기 위해 시도되고 있다.

Table 1은 최근 연구 결과로부터 노화의 병태생리적 과정의 타당한 치료법에 대한 접근 방식을 보여주고 있다. 전반적인 노화과정을 주관하는 주된 세력인 생물학적 과정(생리적 노화)과 이 밑에 존재하는 2차적인 병적 과정(병적 노화)의 두가지 경로를 조절함으로써 생명의 연장과 건강한 생활을 성취할 수 있음을 알게 되었다(Figure 3). 수명과 건강한 생활 여부는 이들 두 경로의 총 효과에 의해 결정된다. 둘 사이에 상호 연결성(cross-talk)때문에 또한 나타나는 증상이 비슷하기 때문에 이들 두 경로를 완전히 분리한다는 것은 인위적이거나 이들 과정을 분리하려는 기본 개념은 적절한 중재 전략을 선택하기 위한 단서와 통찰력을 제공할

**Table 1. 노화과정의 중재방법**

· 영양 치료법	식이 요소 트립토판 결핍식이 비타민과 항산화제 보충 열량제한
· 호르몬 보충	에스트로겐과 테스토스테론 성장 호르몬 Dehydroepiandrosterone 메라토닌
· 신체적 변경	성장지연 체내대사 및 체온감소 신체운동
· 약물 치료	Deprenyl Acetyl-L carnitine
· 유전적 변형	Transgenic manipulation

수 있을 것이다. 이러한 방법의 또 하나의 장점은 어떤 과정이 주로 조정되는 지를 이해함으로써 어떤 특정 중재의 효율을 증대시키거나 제한점을 평가하는 데에 그 유용성이 있다. 결국 바람직한 노화중재는 노화와 관련된 취약감(debilitation, frailty)의 감수성(위험인자)을 감소시킴으로써 정상 생물학적(생리적) 노화를 지연시키고 병적인 노화과정을 억제하는 것이며(Figure 1) 그 결과 수명의 연장과 건강한 생활을 성취하는 것이다.

### 1. 식이제한(열량제한)과 신체운동

현재까지 식이 제한(열량제한)은 평균 및 최대 수명에 영향을 미칠 수 있음이 밝혀진 유일한 중재 방법이다. 중재방법을 평가할 때는 평균 수명이 아닌 최대 수명의 연장이 생물학적 노화 중재의 더 믿을 수 있는 지침자라는 것을 알아야 한다.

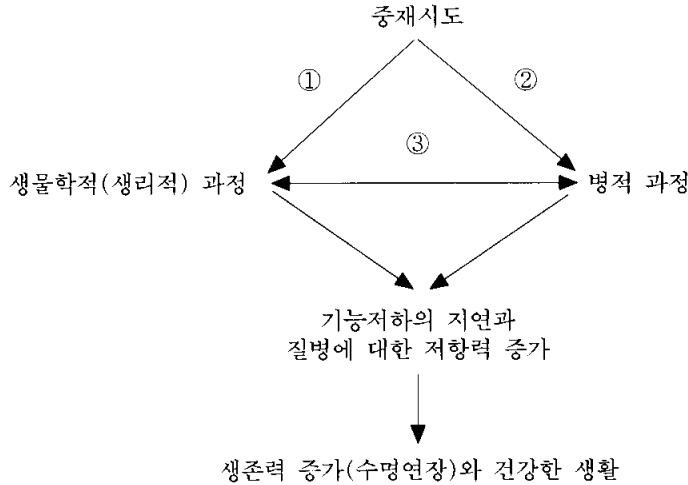
수명의 연장을 더 잘 이해하기 위해서 반드시 고려하여야 할 또 다른 개념은 나이가 들에 따라 각종 질환 혹은 질병에 대한 개체의 높은 이환 가능성이다. Figure 1에서와 같이 노화에 따른 감수성의 증가(위험인자들)는 질병에 대한 이환율을 높이므로 주된 고려사항은 생명을 단축시키는 질병에 대해 개체가 가지고 있는 저항력이다. 신체 운동과 같은 일부 중재방법은 최대 수명의 연장이 없이 내적 및 외적 스트레스와 유

해 요소에 의해 발생하는 질환에 대한 개체의 감수성을 줄일 수 있다. 따라서 질병에 대한 예방과 치료 방법으로 위험인자를 줄이는 것을 중재 전략의 핵심부분으로 생각하여야 한다.

식이제한은 질병에 대한 저항성을 증가시키는 중재능력의 주 본보기이다. 쥐에서 식이제한은 방사선에 의해 유발되는 종양 발생에 대한 저항성을 증가시키며 열량제한 동물은 수명을 단축시키는 스트레스인 높은 당류 코르티코이드농도 및 산화 스트레스에 저항성을 나타낸다. 이와같이 단순한 영양적 중재는 생리적인 기능 감소를 예방하고 질병을 억제하며 항산화 방어를 향진시키는 뚜렷한 대사적 적응을 나타낸다.

### 2. 항산화제 중재

유리산소에 의한 산화 손상의 세포기전은 많은 실험적 증거에 의해 밝혀지고 있다. 그러나 유리 라디칼 연구가 진행됨에 따라 많은 생물학적 반응성 산소에서 유래된 물질(reactive oxygen-derived species: ROS)이 redox와 관련된 정상 세포대사에 중요한 세포 조절인자로 작용함이 관찰되었다. ROS 작용 효과와 이들의 redox 균형에 미치는 조절 역할은 예상한 것보다 훨씬 크다. 대부분 연구는 나이가 들에 따라 노화와 연관된 세포 DNA, 단백 및 지질의 산화 손상의 증가는 redox



**Figure 3.** 성공적 노화의 가능한 방법

불균형을 조래하고 그 결과 세포 조절 과정을 붕괴시킨다는 개념에는 의견의 일치를 보고 있다(Figure 2). 그러므로 항산화제에 의해 세포 구성 성분의 산화성 손상을 감소시키는 것이 노화와 관련된 손상과 수명 단축을 치료할 수 있다고 보는 것은 타당한 것 같다. 산화 스트레스와 그의 억제와 관련하여 논의할 가치가 있는 한가지 중요한 중재법은 항산화제의 보충이다. 식이제한과 항산화제 보충사이에 뚜렷한 차이는 항산화제 보충에 의해 이루어지는 수명 연장은 주로 병적 노화과정의 조절을 통해 일어난다는 것이다.

치료가 간단하므로 다양한 항산화제의 복용은 수명을 연장하기 위해 초기에 시도된 방법중 하나이다. 노화의 산화 스트레스 가설에 따르면 항산화제 사용의 전제조건은 산화 스트레스를 줄임으로써 노화를 지연시키는 데 근거를 두고 있다. 불행히도 대부분 연구에서 생물학적 및 병적 변화를 측정하지 않고 단지 사망을 최종 결과로 사용하였기 때문에 항산화제의 항노화작용의 효능에 대해서 확실한 결론이 내려져 있지 않다. 이러한 불충분한 연구 결과에도 불구하고 최근 연구의 결과는 일부 항산화제의 생리적 역할과 치료 효능을 밝혀주고 있기 때문에 노화방지를 위한 항산화제치료는 전망이 밝다.

항산화제 보충에 있어 치료의 전체 효과를 평가하기 전에 경구 투여와 연관된 다음과 같은 여러 문제점을 알아야 한다: 1)식이 항산화제의 장 흡수 2)항산화제

혈장 농도의 유지 3)세포막 이동 4)세포내 항산화제 균형의 조절 4)다양한 항산화제사이의 보상 작용 6)어떤 생리학적 조건하에서 항산화제의 전구산화제(pro-oxidant)로의 전환. 그러나 통합된 항산화상태의 전체적인 조절에 관한 현재의 지식부족으로 말미암아 항노화 연구에 큰 어려움을 겪고 있다. 세포내 redox 균형을 유지하기 위해 비타민 C를 많이 섭취하며 비타민 E의 흡수가 감소하는 것에서 볼 수 있듯이 생체는 외부의 항산화제를 보상하는 보호 방어기전을 항상 사용한다.

따라서 앞으로 식이 항산화제 보충의 성공은 잘 통합된 항산화제 보호망의 붕괴없이 산화 손상의 억제에 달려있다. 식이 제한연구에서 나타난 최근 결과는 redox 불균형을 일으키지 않고 가장 적절한 방법으로 항산화 보호망을 증강시킬 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 이러한 선택적인 방어기전의 증강은 항산화제 투여에 의한 성공적인 중재의 주 전략이 될 것이다.

### 3. 호르몬 중재

나이가 들에 따라 체내 혈중 농도가 감소하는 호르몬으로 에스트로겐, 테스토스테론, 성장호르몬, dehydroepiandrosterone(DHEA) 그리고 메라토닌이 있으며 이러한 내분비계 기능 감소현상을 각각 meno-(폐경), andro-, somato-, adreno-, pincalopause라 명명한다.

노화 중재에 대한 현재의 접근 방법은 노화가 이러

한 호르몬농도 감소와 관련이 있다는 과거 믿음에 근거하여 오래전부터 시도되었다. 이 믿음에 근거하면 노화 예방의 타당한 방법은 부족한 호르몬을 보충하는 것이 될 것이다. 특히 정상 노화의 많은 현상이 성인에서 적절한 호르몬 보충요법으로 성공적으로 치료되는 호르몬 결핍증(예:성선 기능저하증과 성장호르몬 결핍증)의 양상과 비슷하므로 이들에게서 감소되어 있는 호르몬이 노화 현상에 원인적 역할을 하였을 것으로 추측할 수 있다. 따라서 호르몬 중재는 1990년대 노화와 관련된 다양한 쇠약성 질환에 대해 가장 광범위하게 사용된 치료중 하나이다. Figure 3에 따르면 이러한 접근 방식은 명백하게 치료를 통해 질병 과정을 조절하는 것을 목표로 삼고 있었다. 실제 많은 연구로부터 그 효능과 부작용이 잘 알려진 에스트로겐 보충요법은 폐경(menopause)에서 흔히 사용되고 있다. 에스트로겐의 다른 호르몬 중재는 본래 생각하였던 것 보다 더 광범위한 효과와 함께 예기치 못한 부작용을 초래한다는 증거가 축적되고 있다. 예를 들면 노화와 함께 나타나는 제지방체증, 골량 및 면역기능의 소실을 예방하기 위한 성장호르몬의 사용은 큰 희망을 주나 그 효과는 단지 일시적이므로 장기간 치료가 필요하며 이때 특히 당대사장애, 종양 발생등의 부작용이 문제가 된다. 그외 테스토스테론, 메라토닌 및 DHEA 중재요법도 현재 유행되고 있으며 성장호르몬과 비슷한 희망과 문제를 가지고 있다. 그러나 이들 호르몬 중재로 효과를 보았다는 대부분의 연구는 동물을 대상으로 하였으므로 그 결과를 사람에게 적용하는 데에 무리가 있다. 또한 사람을 대상으로 한 일부 연구도 대상 환자수가 적으며 치료 기간이 짧고 대상 노인의 선정기준이 모호하며 또한 적절한 용량이 무엇인지, 얼마 동안 치료하여야 하는가에 대한 확실한 기준이 없는 등의 연구방법에 문제가 있다.

노화의 원인과 과정은 다양하므로 어떤 단독 호르몬 중재가 유의하게 노화와 병적과정을 예방할 수 있을 것이라는 기대를 버려야 한다. 앞에서 언급한 호르몬들의 동시 보충과 이들의 상호 협동 효과에 대한 일부 보고가 있다. DHEA와 메라토닌을 쥐에 함께 투여하여 상호 협동작용을 관찰하였으며 그 결과 사이토카인과 면역조절이 정상화 되었다는 보고가 있으며 노인에서 1년간 메라토닌, DHEA, 비타민E를 함께 투여하여 독성 없이 식도 이형성(dysplasia)이 회복되는 것을 관찰하였

다. 앞으로 사람을 대상으로 단독 호르몬뿐 아니라 다수 호르몬 보충요법의 장기간 효과와 독성에 대한 연구가 필요하다.

결론적으로 노인에서 에스트로겐 보충요법외에 호르몬 중재 효과에 대한 연구 결과는 확실치 않으며 앞으로 노인에서 장기간 호르몬 치료 효과와 부작용에 대한 잘 고안된 대규모 전향적인 연구가 필요하다. 이들 연구에서 기능적 이익이 증명되고 중대한 부작용이 없다는 것이 확인되기 전까지 이들 호르몬의 무분별한 사용은 금해야 한다.

## 결론과 전망

넓게 정의하면 노화와 관련된 변화를 변형시키거나 병적 과정을 교정시키는 어떤 물질이나 조작은 모두가 가능한 항노화 중재라 할 수 있다. 현재까지 어떤 항노화 중재가 수명뿐만 아니라 노화와 질병 과정 모두에 어느 정도 영향을 미치는가 그 능력을 평가하는 데에는 단지 식이제한 방법만이 기준이 된다. 이 방법에 근거하여 노화와 관련된 생물학적 변화와 질병 과정 둘다가 수정될 때만이 중재의 최대 효능을 얻었다고 예측할 수 있다. 현재까지 식이제한(±신체운동)외는 어떤 방법도 그러한 능력이 증명되지 않았다.

항노화 중재의 새로운 방법은 노화현상을 연구하는 분자생물화학자가 수명 연장의 단서를 찾을 때 길을 열은 유전자 조작이다. 최근의 분자생물학적 접근은 2가지 영역으로 나누어진다. 하나는 하등동물을 이용한 수명을 결정하는 데 관여하는 노화유전자의 분리과 확인이며 다른 하나는 유전적으로 변형된 transgenic organism의 이용이다. 여기에서 유전자 조작은 산화 손상을 감소시킴으로써 수명을 조절하기 위해 선택적으로 항산화효소를 과다 표현시키거나 과소 표현을 시키는 방법을 사용한다. 이러한 접근방법은 수명에 관여하는 유전적 물질의 단서를 발견하는 데 도움이 되나 세포에 대한 현재의 지식 부족과 노화도중 변형된 세포구조의 장기간 안정성에 대한 지식 부족으로 이러한 조작의 제한점을 역시 알고 있어야 한다.

노화의 많은 분자생물학적 연구를 통해 흥미로운 노화 기전의 규명이 어느 정도 가능하였지만 아직도 많은 해결되지 않은 의문점이 남아있다. 어떻게 유전자 구조가 단순한 하등동물에서 관찰된 소견을 매우 진화

되고 복잡한 유전자계를 가진 고등동물에 비교할 수 있으며 또한 어떻게 종에 특징적인 노화과정을 다른 종에 적용할 수 있는가? 노화과정과 수명연장에 대한 유전적 접근은 앞으로 새로운 세기의 과학적 연구의 길이 될 것은 명백하나 이러한 접근은 현재 알고 있는 것보다 제논 자체에 관한 훨씬 더 기초적 이해가 필요하다.

대규모의 수명연구를 진행하기 전에 더 성공적인 transgenic rodent 연구를 위해서는 유전적으로 조작한 동물의 생명 역사, 대사 상태, 병적 상태 등의 특징을 주의깊게 파악하는 것이 필수적이다. 그러나 현실의 문제는 단지 노화연구에 생쥐모델의 적합성을 확립하기 위해서만 수십년의 철저한 연구가 필요하다는 점이다.

따라서 수명연장을 위한 일반적인 전략의 일부분으로 항노화중재의 효능을 증가시키기 위해서는 생리적 노화와 병적인 노화과정의 기초적 기전에 대해 더 많은 이해가 절실히 요구된다. 성공적인 항노화중재는 단지 기초 노화과정의 철저하고 계통적인 조사를 통해 이루어질 수 있다.

## REFERENCES

- 1) 의학교육연수원. 노인의학 제1판, 서울대학교 출판부, 1997
- 2) Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely A-J. *The endocrinology of aging*. *Science* 278:419-424, 1997
- 3) Yu BP. *Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties*. *Mechanisms of Ageing and Development* 111:73-87, 1999
- 4) Watson RR. *Aging and endocrinology*. *Science* 279:304-306, 1998
- 5) Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler L, Reincke M, Bldingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. *Dehydro- epiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency*. *N Engl J Med* 341:1013-20, 1999
- 6) Butler FN. *Super hype for super hormones :popularity of untested supplements mirrors public longing for vigor and health in old age*. *Geriatrics* 52:13-14, 1997
- 7) Roshan S, Nader S, Orlander P. *Ageing and hormones*. *Euro J Clin Invest* 29:210-213, 1999
- 8) Shomali M, Wolfsthal SD. *The use of anti-aging hormones*. *Maryland Medical Journal* 46:181-186, 1997
- 9) Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. *DHEA and DHEAS: a review*. *J Clin Pharmacol* 39:327-348, 1999
- 10) Gooren LJG. *Options of androgen treatment in the aging male*. *The Aging Male* 2:73-80, 1992
- 11) Morales AJ, Haubricht RH, Hwangt JY, Asakura H, Yen SSC. *The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepian- drosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women*. *Clin Endocrin* 49:421-432, 1998