Geriatric Rehabilitation 2022;12(1):21-24

Review Article

재생재활 관점의 항노화

민경훈

차의과학대학교 분당차병원 재활의학교실

Antiaging in Perspective of Regenerative Rehabilitation

Kyunghoon Min, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam 13496, Korea

Abstract

Anti-aging refers to treatments that delay, prevent or reverse the aging process that leads to degenerative changes causing pathological conditions in adults. The anti-aging treatment and service market can be divided into five categories: pharmaceutical approaches, regenerative medical approaches, digital therapeutics, innovative supplements and new beauty products and devices. The pharmaceutical and regenerative medical approaches are treatments for pathological conditions and the other three are anti-aging services before or after those states. Regenerative rehabilitation can further improve the treatment effects synergistically. From the perspective of rehabilitation, the basis of anti-aging treatment is exercise and physical activity. As regenerative treatments, blood products, senolytics, and cell therapy have been studied. Since the aging mechanisms are diverse, a tissue-specific approach may be suitable rather than inhibiting all aging mechanisms by a single treatment.

Key Words

Aging, Cellular senescence, Rehabilitation, Exercise, Regeneration, Cell- and tissue-based therapy

접수일 : 2022년 2월 27일
게재 승인일 : 2022년 3월 1일
교신저자 : 민경훈
주소 : 경기도 성남시 분당구 야탑로 59, 차의과학대학교 분당차병원 재활의학과
Tel : 82 31 780 1892
Fax : 82 31 780 3449
e-mail : minkhrm@gmail.com

서론

노화(aging)라는 용어는 ①연령의 증가(calendar aging), ②생명체뿐만 아니라 무생물에서 나타나는 시간에 따른 변화(age changes), 그리고 ③성인에서 병적인 상황으로 이어지는 퇴행성 변화(senescence)의 의미를 포함한다.[1] 노화는 모두가 경험하고, 연령이 많아지면 경험과 지식이 쌓이므로 노화를 부정적인 과정으로만 볼 수는 없다(grace in aging).[2] 한편, 노화는 혈관질환, 종양, 치매, 대사질환, 신경퇴행성질환 등 만성질환의 주된 위험인자이기도 하다.[3] 10년 전 60개의 신체 상태에 대해 질병으로 보는지 여부에 대한 설문조사에서 대부분 대상자들은 노화를 질병(disease)으로 간주하지 않았다.[4] 하지만, 근감소증(sarcopenia)이 2016년 국제 질병 분류(International Classification of Disease, ICD-10)에 포함된 것처럼, 노화도 질병으로 간주하고 ICD에 포함시켜야 한다는 주장이 설득력을 얻고 있다.[5-7]

조로증(progeria)과 같이 조기 노화 현상을 나타내는 희귀한 유전질환을 질병으로 보는 것에는 이의가 없을 것이다.[8] 한

편, 2016년 우리나라 통계청 간이 생명표에 따르면, 기대수명은 다음과 같이 증가했지만(80.8세, 2012년 → 82.4세, 2016년), 질병 없이 지내는 건강수명(65.7세, 2012년 → 64.9세, 2016년)은 오히려 감소하고 있어, 건강수명을 늘리기 위한 관련 산업계의 노력과 참여를 유도하기 위해서도, 노화를 질병으로 규정하고 치료가 필요한 대상으로 보는 관점이 더 요구된다.[7,9] 이 종설에서는 재생재활의 관점에서 항노화 치료에 대해 정리해보고자 한다.

본론

1) 재활의 관점: 신체 활동

항노화 치료로서 운동(exercise-based rehabilitation)과 영양 중재(nutritional interventions)를 통해 근력과 기능을 향상시키고, 다양한 만성 대사질환을 줄일 수 있다.[10] 건강검진을 받은 정상 성인(남성: 10,224명, 여성: 3,120명)을 대상으로 8년 이상 관찰한 대규모 연구를 보면, 신체 기능(physical fitness)이 가장 낮은 군(group 1)이 가장 양호한 군(group 5)에 비해서 사망률이 남성에서 3.44배, 여성에서 4.65배 더 높았다.[11] Framingham 지역의 5,209명을 46년 동안 추적한 코호트 연구에서는 신체 활동 수준이 높으면(high), 낮은(low) 군에 비해 남성의 경우 수명이 3.7년, 여성은 3.5년 더 길었다.[12] 트레드밀 운동 검사를 받은 6,213명을 6년 동안 관찰한 연구에서는, 운동 능력(exercise capacity)이 1 MET (metabolic equivalent) 높을 때, 생존율은 12% 증가하였다.[13] Mora 등은 심혈관 질환이 없는 여성 2,994명을 대상으로 트레드밀 운동 검사를 통해 운동능력을 평가하고 20년 동안 추적 관찰하였을 때, 운동능력이 높을수록 사망률이 유의하게 낮음을 보고하였다.[14] 세계보건기구에서는 고강도의 신체 활동을 매주 75-150분 또는 중등도의 신체 활동을 매주 150-300분 할 것을 권고하였다.[15] 어떤 신체 활동이라도 안하는 것보다 나으며("Doing some physical activity is better than doing none."), 신체 활동의 수준을 신체 능력에 맞게 조절하도록 하였다.[16] 미국물리치료사협회(American Physical Therapy Association)는 현명한 선택(Choosing wisely) 캠페인으로 5가지 내용을 발표하였는데, 그중에서 노인에게 너무 저강도의 근력 운동 프로그램을 제공하지 말고, 대신 개인의 능력과 목표에 맞게 빈도, 강도, 지속 시간을 조정하도록 권고하였다("Don't prescribe under-dosed strength training programs for older adults. Instead, match the frequency, intensity and duration of exercise to the individual's abilities and goals.").[17]

2) 재생재활(regenerative rehabilitation)의 관점에서 항노화 치료

항노화 치료제 및 서비스 시장은 ①의약적 접근 방식, ②재생의료적 접근 방식, ③디지털 방식으로 활성화된 환자 참여, ④혁신적 보조제 처방, ⑤새로운 미용 제품 및 기기의 5가지로 구분할 수 있다.[18] ①의약적 접근 방식과 ②재생의료적 접근 방식은 병적인 상황에 대한 치료이며, 나머지 3가지 방식은 병적인 상황 이전 또는 이후 단계의 항노화 서비스이다.[18] 재생재활(regenerative rehabilitation)은 재활과 재생의학을 같이 응용하여 환자의 치료 효과를 더 향상시킬 수 있다.[19]

(1) 혈액을 이용한 항노화 치료

항노화의 재생 치료 중 젊은 생쥐(2-3개월)와 늙은 생쥐(19-26개월)를 개체결합(parabiosis)한 연구가 많은 관심을 받았다. 연령이 다른 두 개체가 순환계를 공유하도록 수술적으로 결합한 뒤 5주 뒤에, 고령 쥐의 근육의 손상이 젊은 쥐만큼 회복이 되었으며, 간세포 증식도 향상되었다. 연구진들은 젊은 쥐의 혈액에 포함된 전신적인 요소(systemic factor)가 고령 쥐에서 이러한 재생 능력을 유도하였을 것으로 생각하였다.[20] 개체결합과 같이 침습적인 수술을 하지 않고, 늙은 생쥐(22개월)와 젊은 생쥐(2개월)의 혈액을 교환하여도 늙은 생쥐에서 근육 재생이 호전되었다.[21] 위 연구에서 연령이 다른 생쥐에서 개체결합 또는 혈액 교환만으로도 근육과 간 증식과 기능이 향상되었는데, 젊은 생쥐의 혈액에 재생인자가 포함되어 있음을 시사한다.[22] 임상에서는 혈액 중 혈장(plasma)을 이용한 항노화 치료가 연구되고 있으나, 동물 실험의 결과를 임상에서 그대로 기대하기에는 많은 난제들이 있다("Humans are not huge worms or big mice.").[23]

(2) 노화의 기전과 조직-특이적(tissue-specific) 접근

노화의 과정을 4가지로 정리하면, ①만성적인 낮은 수준의 비감염성 염증(chronic low grade 'sterile' inflammation), ②고분자 기능장애와 세포소기관 기능 이상(macromolecular

dysfunction and organelle dysfunction, 예: Telomere uncapping, 미토콘드리아 기능이상), ③줄기세포(stem cell), 간세포(progenitor cell), 면역세포 기능이상, ④세포노화(cellular senescence) 등으로 구분할 수 있다.[24] 이처럼 노화의 과정과 원인이 다양하므로, 하나의 치료법으로 노화 전체를 치료하기 어렵다.[1] 만약 노화를 총체적으로 치료할 수 있는 방법이 있다면, 부작용이 더 클 우려가 있으므로, 조직-특이적 치료 방법이 더 실현 가능성이 높다.[25]

(3) 세포노화(cellular senescence)와 senolytics

세포노화는 노화의 주요 특징(central hallmark)으로 세포의 비가역적 성장 중단(irreversible growth arrest)을 뜻한다. 이는 항암 치료 기전의 하나이기도 하지만, 고령에서 동반되는 여러 가지 질환들을 유도하기도 한다.[3] 노화 세포는 조직 손상을 유도하는 노화 연관 분비 표현형(senescence associated secretory phenotype, SASP)을 분비하는데, 이러한 세포를 제거하거나 SASP를 억제하는 약물을 senolytics라고 한다.[26] 임상적으로 이미 사용되고 있는 약물들인 metformin, rapamycin, angiotensin receptor blockers 등뿐만 아니라, 노화 세포가 세포 사멸에 민감하게 만드는 Dasatinib (dependence receptor 저해제), Quercetin (PI3K 저해제), Navitoclax (Bcl-2/Bcl-xL 저해제) 등 여러 가지 새로운 물질들이 연구되고 있다.[27,28]

(4) 줄기세포 치료제

세포노화로 인해 줄기세포 고갈(stem cell exhaustion)이 초래되고, 줄기세포 치료(stem cell technology)가 항노화 치료로 활용될 수 있다.[29] 국내에서는 퇴행성 골관절염에 대해 줄기세포치료제(카티스템®)가 시판 중이며, 이는 조직-특이적 접근 방법으로 볼 수 있다. 근감소증에 대한 줄기세포를 이용한 재생치료도 활발하며, 근육에서 유래한 줄기세포, 근육으로 분화가 된 근아세포(myoblast)뿐만 아니라, 근육이 아닌 지방, 골수, 태반 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 치료들이 연구 중이다.[30]

결론

재활의 관점에서 항노화의 근간이 되는 치료는 운동과 신체 활동이다. 하지만, 일반인의 80% 이상이 근력과 유산소 운동의 신체 활동 지침에 만족하지 못하며, 고령은 신체 활동 저하와 연관되어 있다.[31] 신체 활동이 가장 확실하고 효과적인 항노화 전략이므로, 운동의 수용성(adherence to exercise)을 어떻게 높일지에 대한 고민과 전략이 필요하다.[32] 재생치료로서 혈액 제제, senolytics, 세포치료제 등이 연구 중이며, 노화의 기전이 다양하기 때문에, 하나의 치료제로써 모든 노화의 기전을 억제하기보다는 조직-특이적인 접근이 적합할 수 있다.

REFERENCES

1. Janac S, Clarke B, Gems D. Aging: natural or disease? A view from medical textbooks. In Vaiserman AM, editor. Anti-aging drugs: From basic research to clinical practice, Cambridge (UK); 2017
2. Parisi JM, Rebok GW, Carlson MC, Fried LP, Seeman TE, Tan EJ, et al. Can the wisdom of aging be activated and make a difference societally? Educ Gerontol 2009;35:867-879
3. Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. J Clin Invest 2013;123:966-972
4. Tikkinen KA, Leinonen JS, Guyatt GH, Ebrahim S, Jarvinen TL. What is a disease? Perspectives of the public, health professionals and legislators. BMJ Open 2012;2:e001632
5. Bulterijs S, Hull RS, Bjork VC, Roy AG. It is time to classify biological aging as a disease. Front Genet 2015;6:205
6. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016;7:512-514
7. Zhavoronkov A, Bhullar B. Classifying aging as a disease in the context of ICD-11. Front Genet 2015;6:326
8. Ahmed MS, Ikram S, Bibi N, Mir A. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: A premature aging disease. Mol Neurobiol 2018;55:4417-4427

9. 주민희, 오유미, 윤석준, 오인환. 국민건강증진종합계획의 건강수명 지표 산출에 관한 연구 2018
10. Pokorski M, Barassi G, Bellomo RG, Prosperi L, Crudeli M, Saggini R. Bioprogressive paradigm in physiotherapeutic and antiaging strategies: A review. Adv Exp Med Biol 2018;1116:1-9
11. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA 1989;262:2395-2401
12. Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005;165:2355-2360
13. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793-801
14. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. JAMA 2003;290:1600-1607
15. Ding D, Mutrie N, Bauman A, Pratt M, Hallal PRC, Powell KE. Physical activity guidelines 2020: comprehensive and inclusive recommendations to activate populations. Lancet 2020;396:1780-1782
16. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour, 2020
17. White NT, Delitto A, Manal TJ, Miller S. The american physical therapy association's top five choosing wisely recommendations. Phys Ther 2015;95:9-24
18. 김무웅. 항노화 치료 및 서비스 시장의 현황 및 전망 2020
19. Rose LF, Wolf EJ, Brindle T, Cernich A, Dean WK, Dearth CL, et al. The convergence of regenerative medicine and rehabilitation: federal perspectives. NPJ Regen Med 2018;3:19
20. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature 2005;433:760-764
21. Rebo J, Mehdipour M, Gathwala R, Causey K, Liu Y, Conboy MJ, et al. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood. Nat Commun 2016;7:13363
22. Conese M, Carbone A, Beccia E, Angiolillo A. The fountain of youth: A tale of parabiosis, stem cells, and rejuvenation. Open Med (Wars) 2017;12:376-383
23. De Magalhaes JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-aging science. Trends Biotechnol 2017;35:1062-1073
24. Kirkland JL, Tchkonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. J Intern Med 2020;288:518-536
25. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol 2018;217:65-77
26. Thoppil H, Riabowol K. Senolytics: A translational bridge between cellular senescence and organismal aging. Front Cell Dev Biol 2019;7:367
27. Son Y, Kim JR. Can we rejuvenate? Implications of biological aging research. Yeungnam Univ J Med 2017;34:1-10
28. 강찬희. 개체노화에 대한 새로운 치료전략 타겟, 세포노화와 노화연관 분비표현형(SASP). 분자세포생물학 뉴스레터 2017;7:1-6
29. Yu Y. Application of stem cell technology in antiaging and aging-related diseases. Adv Exp Med Biol 2018;1086:255-265
30. Qazi TH, Duda GN, Ort MJ, Perka C, Geissler S, Winkler T. Cell therapy to improve regeneration of skeletal muscle injuries. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019;10:501-516
31. Rivera-Torres S, Fahey TD, Rivera MA. Adherence to exercise programs in older adults: Informative report. Gerontol Geriatr Med 2019;5:2333721418823604
32. Neiman A, Ruppar T, Ho M, Garber L, Weidle P, Hong Y, et al. CDC Grand rounds: Improving medication adherence for chronic disease management — innovations and opportunities. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:1248-1251