

# 항노화 치료의 임상적 근거

박정현

인제대학교 의과대학 부산백병원 내분비대사내과, 백인제 임상의학연구소

## Clinical Rationale for Anti-aging Treatment

Jeong-hyun Park, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan 47392, Korea

### Abstract

Aging is a biological process driven by the many numbers of biological and genetic pathways, which are closely related to lifespan, and are a very strong risk factor for all age-related diseases. Human life expectancy has greatly increased, but this has not been accompanied by a similar increase in their healthspan. Aging is a driving factor of various age-related diseases, including neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, cancer, immune system disorders, and musculoskeletal disorders. Current advances in the preventive and therapeutic strategies for these age-related degenerative diseases are still incomplete, partially because of the aging process itself. Modification of aging process itself might have profound impact on the development and progression of age-related diseases. Researches to find out medications and strategies that improve the healthspan by targeting the aging itself have now become a very hot topic in the medical researches. In this review, the status of aging research and the efforts for the development of potential pharmacological interventions for the age-related diseases, such as metformin, rapamycin, resveratrol, senolytics, as well as caloric restriction, will be briefly summarized. The feasibility, side effects, and future potential of these treatments will be also discussed, which will provide a basis to develop novel anti-aging therapeutics for improving the healthspan and preventing aging-related diseases.

### Key Words

Aging, SIAS (stress induced accelerated senescence), ASIAs (asynchronous SIAS), Degenerative disease, Treatment

접수일 : 2022년 3월 20일

게재 승인일 : 2022년 3월 22일

교신저자 : 박정현

주소 : 부산광역시 부산진구 복지로 75

인제대학교 의과대학 부산백병원

내분비대사내과

Tel : 82 51 890 6074

Fax : 82 51 797 2013

e-mail : pjhdoc@chol.com

## 서론

인류 문명이 시작되고 난 이후, 영원 불사는 모든 시대 모든 사람들의 소망이었다. 주거 환경이 개선되고, 의학이 발달하면서 사람의 수명은 엄청나게 증가하였다.<sup>1</sup> 노화는 지속적 및 비가역적인 생리 기능의 감퇴를 의미하며, 많은 질환들의 발

생과 진행을 촉진하는데, 동맥경화증과 심혈관 질환, 근골격계 질환, 퇴행성 신경계 질환, 당뇨병과 같은 퇴행성 대사질환, 그리고 다양한 종류의 악성종양들이 모두 이에 해당된다. 노화와 관련된 이러한 질환들은 해당 환자와 그 가족들 및 지역 사회 및 국가 전체에 심각한 부담이 되고 있다.<sup>2</sup>

노화의 가장 기본적인 과정은, 세포 내외에서 발생하는

다양한 스트레스들에 의한 세포 자체의 노화(senescence) 및 노화된 세포들의 축적이다.<sup>3,4</sup> 세포의 노화는 인체에 두 가지 방법으로 영향을 미친다. 첫째, 노화된 세포의 과도한 축적은 조직의 기능과 재생에 그 자체로 나쁜 영향을 미친다. 둘째로, 노화 상태에 들어간 세포들은 염증을 유발하는 수많은 물질들을 지속적으로 분비하여 주변 환경에 악영향을 미치게 된다(SASP, Senescence Associated Secretory Phenotype).<sup>3,5</sup> 최근 과학자들은 이러한 노화 상태의 세포들을 제거함으로써 실험 동물들의 수명을 연장하는 데 성공하였다. 하지만 노화된 세포들의 제거가 항상 개체를 위해 도움이 되는 방향으로만 작용하는 것은 아니며, 이들이 제거됨으로써 오히려 상처 회복의 지연이나 조직의 재생에 악영향을 미칠 수도 있다. 즉, 노화라고 하는 현상은 절대 단순한 것이 아니며, 생명 현상에서 매우 복잡하고 다양한 역할을 하고 있다는 뜻으로 받아들여야 할 것이다.

지금까지 노화와 관련된 질환들을 예방하거나 치료하기 위한 여러 가지 방법들, 예를 들어 칼로리 섭취 제한이나 특정 단백질 혹은 대사 경로에 영향을 미치는 물질들에 대한 연구들이 많이 이루어져 왔다.<sup>6,7</sup> 비록 실험실 연구 및 동물실험 등에서 상당히 의미 있는 효과들이 있다고 보고되어는 있지만, 실제 사람에 대한 임상 시험을 위해서는 아직은 더 많은 연구들이 필요한 상황이다. 예측 가능한 유의한 효과뿐만 아니라 가능성 있는 다양한 장단기 부작용들에 대한 상세한 과학적 정보들이 더 많이 필요하다.

저자는, 최근까지 특정 세포들의 스트레스에 의한 가속화된 노화(SIAS, Stress Induced Accelerated Senescence) 현상에 대해 몇 가지 호르몬들 및 현재 임상에서 사용되고 있는 약물들이 미치는 효과에 대한 연구를 해 왔다. 인슐린을 분비하는 췌장 베타세포의 가속화된 노화에 대해 남성호르몬인 테스토스테론(testosterone)과 뇌 속 송과선(pineal gland)에서 분비되는 호르몬인 멜라토닌(melatonin)이 강력한 노화 억제 작용을 가지고 있음을 확인하였고, 오메가 3 지방산의 하나인 EPA (eicosapentaenoic acid)와 2형 당뇨병의 치료에 많이 사용되고 있는 DPP-IV 억제제 등 역시 산화 스트레스에 의한 사람 혈관내피세포(HUVEC, human umbilical vein endothelial cell)의 노화를 강력하게 억제함을 확인하였다.<sup>8,9</sup> 노화의 과정은 시간의 흐름에 따른 정상적인 노화가 주된 병태생리가 되겠지만, 특정 기관이나 조직에 과도하게 가해지는 다양한 스트레스들 때문에 해당 부위만 병적인 노화가 더 빨리 진행될 수도 있을 것이다. 이렇게 국소적으로 가

속화된 소위 비대칭성 혹은 비동시성 노화(LAS, localized asymmetrical senescence: AS, asynchronous senescence)는 해당 세포와 조직이 속한 기관에 여러 가지 질병들이 발생되고 악화되는 데 매우 중요한 역할을 할 것이다. 예를 들어, 관절내 연골(cartilage) 부위에 국소적인 노화가 심하게 진행되면 퇴행성 골관절염(degenerative osteoarthritis)의 발생 및 진행과 깊은 관련이 있을 것이고, 심장 관상동맥(coronary artery)의 특정 부위에 노화가 비대칭적으로 심하게 일어나면 해당 부위에 동맥경화증이 더 심하게 진행되어 혈관 내강(vascular lumen)을 막아버릴 수 있는 동맥경화판(atherosclerotic plaque)이 관상동맥의 다른 부위보다 해당 부위에 더 크게 생기게 될 수도 있을 것이다.

노화에 대한 치료, 소위 항노화 치료를 단순히 영생 불사를 추구하는 것으로 생각해서는 안 된다. 물론 먼 훗날에는 이러한 꿈과 같은 치료가 가능해질지 알 수는 없으나, 현재의 의학 수준으로는 당장 실현이 가능한 이야기는 분명히 아니다. 하지만, 인체 각 부위 조직 및 기관에서 끊임없이 발생될 수 있는, 비정상적으로 가속화된 노화의 과정을 국소적으로 조절하고 억제하는 것으로도 해당 기관에 발생될 수 있는 많은 질병들의 발생을 억제하고 경과를 호전시킬 수 있을 것이다.

만성 퇴행성질환에 대한 현대의학적 접근은 위험인자들을 제거하거나 조절하여 질병의 발생과 진행을 억제하고, 발생된 질환에 의한 불편함을 조절해 주며, 해당 질병에 의한 후유증을 최소화할 수 있도록 하는 것이다. 여기에 더해, 질병들이 발생하는 세포, 조직 혹은 기관의 가속화된 노화 과정을 어느 정도라도 억제하거나 조절할 수 있다면 퇴행성 질환들의 예방과 치료에 대해 더 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

본 종설에서는, 노화에 대한 기존의 이론들과 노화와 관련된 퇴행성 질환들, 그리고 항노화 치료 방법 및 후보 물질들에 대한 연구 결과들을 간략히 정리하고, 노화에 대한 치료가 많은 질병들에 대한 예방과 임상적인 치료에도 획기적인 도움이 될 수 있음을 정리해 보도록 하겠다.

## 본론

### 1) 노화의 기전

노화와 관련된 질환들에 대한 항노화 치료의 기전과 효과를 논하기 위해서는, 노화와 관련된 기전 및 병태생리를 명확

하게 이해해야 한다. Lopez-Otin 등은 지금까지의 연구 결과들을 토대로, 노화와 관련된 기전들을 다음과 같이 9가지로 정리하였다.<sup>3</sup>

#### (1) 유전물질 손상 축적에 의한 유전체의 불안정성 (genomic instability)

사람에서도, 나이가 들게 되면 DNA의 손상을 수선하는 효소의 기능이 감퇴되는 것이 잘 알려져 있고, 이런 것들 때문에 세포들의 기능 역시 감퇴됨도 보고되어 있다.

#### (2) 텔로미어(telomere) 길이의 감소

염색체의 끝 부분에 있는 조각인 텔로미어의 길이가 어느 정도 이상으로 짧아지면, 즉 Hayflick limit 이하로 줄어들게 되면 노화가 진행된다고 하는 것이다. 텔로미어 길이의 감소와 노화의 진행 및 퇴행성 질병들의 발생, 그리고 사망률의 증가 등은 사람에 대한 역학 연구에서도 이미 잘 알려져 있다.<sup>10</sup> Telomerase라고 하는 효소는 짧아진 텔로미어를 다시 길게 하는 작용을 하는데, 특히 악성종양 세포에서는 텔로미어가 짧은 대신 telomerase의 활성이 매우 증가되어 있다. 현재 telomerase 억제제들을 사용해서 악성종양을 치료하기 위한 제2상 임상시험들이 여럿 진행되고 있다.<sup>11</sup> 향후 telomere와 telomerase 들을 타겟으로 하는 치료 방법들은, 노화를 직접적으로 조절할 수 있는 강력한 수단의 하나가 될 수도 있을 것으로 예상된다. 다만, 이러한 과정에서 악성종양 발생의 위험이 있기 때문에 극도의 주의가 필요할 것이다.

#### (3) 후생유전학적 변화(epigenetic alteration)

염색체가 내포한 유전 정보의 코드 변화는 없는 염색체의 외형적 변화들, 즉 DNA methylation, histone modifications, 그리고 chromatin remodeling 등 다양한 후생유전학적 변화는 세포의 노화와 관련이 있는 것으로 이미 잘 알려져 있다. 나이가 들어감에 따라 포유동물들의 세포에서는 DNA hypomethylation이 나타난다.<sup>12</sup> 하지만, 아직까지 이러한 DNA hypomethylation에 대한 intervention이 노화의 과정 및 수명의 연장과 관련이 있다고 하는 직접적인 증거는 없다. 하지만, 이러한 후생유전학적 변화들의 세세한 부분과 그 생물학적 의미를 더 잘 이해하고 활용할 수 있게 된다면, 최소한 노화와 관련된 병태생리들을 제어하고 건강수명(healthspan)을 연장하는 데 도움이 될 수도 있을 것으로 예상된다.

#### (4) 단백질 항상성의 소실(loss of proteostasis)

노화 자체와 노화와 관련된 질병들은 거의 모두 단백질 항상성의 손실과 관련이 있다고 한다. 단백질들의 응집(agggregation), 전사 후 변화(post-translational modification), 그리고 단백질 turnover의 변화 등은 노화 과정에서 관찰되는 중요한 변화들이다.<sup>13</sup> Autophagy와 ubiquitin-proteasome system은 세포 속에서 단백질들을 분해하는 일차적인 시스템들이며, 노화에 따라 이들 시스템의 기능은 감퇴된다. 단백질을 분해하는 autophagy를 활성화시키는 rapamycin이나 spermidine 등을 투여하게 되면 yeast, nematodes, fruit fly, 그리고 쥐까지 수명을 연장시킬 수 있었다고 한다.<sup>14</sup> 또한 mTOR 신호 전달체계를 억제하거나 칼로리 제한을 통해 세포내 단백질들의 합성을 감소시켜도 수명이 연장될 수 있었다고 한다.<sup>13</sup> 요약하면, 세포내 단백질의 합성, 질 관리(quality control), 그리고 분해 과정에 대한 지금까지의 연구 결과들은 세포내 단백질 항상성의 유지는 건강과 장수에 있어 핵심적인 역할을 한다는 것이다.

#### (5) 영양소 감지의 교란(deregulated nutrient sensing)

인슐린/IGF-1을 통한 영양소 상태에 대한 신호전달은 노화의 조절 및 노화와 관련된 질병 등과 관련이 있는 것으로 최초로 알려진 경로이다. 이 경로에는 AMPK (AMP activated protein kinase)와 sirtuin 등도 관여한다. 항노화 효과로 잘 알려진 당뇨병 치료제 metformin은 AMPK를 억제함으로써 수명의 연장에 관여한다. FGF21 (fibroblast growth factor 21)도 역시 AMPK를 억제함으로써 수명 연장을 할 수 있다고 알려져 있다.<sup>14</sup> 칼로리 섭취 제한이 수명을 연장하고, 노화와 관련된 여러 질환들의 경과에 좋은 효과를 나타낼 수 있음은 잘 알려진 사실인데, 영양소와 관련된 이러한 여러 신호전달 체계들이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되고 있다. 다만, 이 과정에 관여하는 여러 신호전달 물질들을 각각 독립적으로 조절함으로써 수명 연장을 시도하는 것은, 이들 물질들이 하나의 기능만을 가진 것이 아니기 때문에 조심을 해야만 할 것이다.

#### (6) 세포의 노화(cellular senescence)

노화가 진행하게 되면 노화 상태에 들어간 세포들이 조직에서 축적되게 된다. 세포가 노화 상태가 되면 세포분열이 중지되고, 일반적으로 세포의 크기는 커지며, 염증을 초래하는 다양한 cytokine들과 성장인자들을 분비하게 된다. 이렇게 분비된 물질들은 노화된 세포 주변에 만성적인 염증

을 초래하게 되며(SASP, senescence associated secretory phenotype), 이러한 염증을 통해 주변 세포들의 노화도 촉진된다. 이러한 현상은 다양한 스트레스들이 과도하게 가해졌을 때 나타날 수 있는데, 소위 SIAS (stress induced accelerated senescence)라는 현상의 중요한 기전의 하나이다. SASP 현상을 통해 노화된 세포가 많은 조직에서는 계속적으로 무균성(aseptic) 염증이 유지되는데, 이러한 장기간의 염증은 인근 다른 세포들의 노화를 촉진할 뿐만 아니라 조직 전체의 구조와 기능도 감퇴되고, 많은 퇴행성 질환들의 발생과 진행 역시 가속화될 수 있다. 최근 여러 약물들 혹은 유전자치료 방법을 사용해서, 노화 상태에 들어가 있는 세포만을 선택적으로 사멸시켜 제거함으로써 염증을 줄이고 퇴행성 질환들의 경과를 호전시킬 수 있음이 보고되고 있기도 하다.<sup>15,16</sup> 향후 국소적으로 노화를 조절함으로써 만성질환들의 치료에 활용할 수 있는, 가까운 장래에 가장 실현 가능성이 높은 항노화 치료 방법임을 유의할 필요가 있다.

#### (7) 줄기세포의 탈진 혹은 소진(stem cell exhaustion)

신체 각 조직과 기관들의 재생능력이 감퇴되는 것 또한 노화의 중요한 양상의 하나이다. 노화에 따라 신체 각 부위에 존재하고 있는 줄기세포들의 숫자와 기능이 감퇴됨에 따라 해당되는 각 장기들의 재생능력 또한 나빠지는 현상이 나타난다. 이러한 현상이, 줄기세포의 절대적인 숫자가 감소되기 때문인지, 아니면 줄기세포가 노화되면서 세포에서 분비되는 다양한 cytokine들과 성장인자들이 감퇴되기 때문인지에 대해서는 장기간 논쟁이 있어 왔다. 하지만 최근에 발표된 연구들에서는 줄기세포의 숫자보다도, 줄기세포에서 분비되는 다양한 물질들의 감퇴가 더 중요한 역할을 하는 것임을 시사하고 있다.<sup>17,18</sup> 젊은 나이 때 자신의 혈액 속에서 줄기세포를 분리해 냉동 보관해 두었다가, 본인이 노인이 되어 다양한 퇴행성 질환에 시달릴 때, 보관해 두었던 자신의 줄기세포를 수혈함으로써 퇴행성 질환들을 치료하려는 시도가 우리나라를 포함한 여러 국가에서 이미 상업적으로 많이 시행이 되고 있으며, 젊고 건강한 사람들의 혈액을 노인들에게 수혈함으로써 항노화 치료 효과를 보려고 하는 시도도 이미 상업적으로 시행이 되고 있다.

#### (8) 미토콘드리아의 기능 이상(mitochondrial dysfunction)

미토콘드리아의 기능 이상은 세포의 호흡기능 이상을 초래

할 수 있고, 활성산소(ROS, Reactive Oxygen Species)의 생산은 늘어나는 반면, 에너지 물질인 ATP의 생산은 감소됨으로써 염증 반응이 촉진되고 세포 자멸사의 위험이 증가되며, 이를 통해 다양한 노화 관련 질병들의 발생과 진행이 악화될 수 있다. 미토콘드리아의 숫자가 감소하게 되면, 해당 조직과 장기의 위축과 기능 감퇴가 초래될 수 있다. 하지만, 미토콘드리아의 기능 회복이 항노화 효과를 통해 노화와 관련된 질병들의 치료에 효과가 있는지와, 보다 근본적으로 노화 과정 자체를 억제할 수 있는지에 대해서는 아직까지는 과학적 증거들이 많이 부족한 상태다.

#### (9) 세포와 세포 사이 신호전달의 변화(altered intercellular communication)

세포와 세포 사이의 정보 전달은 내분비계, 신경내분비계, 그리고 신경세포의 수준에서 노화 과정에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 신경호르몬계의 신호전달 (renin-angiotensin, adrenergic, insulin-IGF1 signaling 등)은 염증반응이 증가함에 따라 노화의 과정에 깊이 관여함과 더불어 면역기능의 변화와도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>20</sup> 사실상 노화와 관련된 염증은 이미 노화가 일어난 세포에서 분비되는 cytokine들과(SASP), 자가단백질분해(autophagy)의 장애, 그리고 NF- $\kappa$ B 신호전달의 항진 등이 중요한 원인으로 추정되고 있다. 염증과 스트레스 등은 뇌속 시상하부(hypothalamus)에서 NF- $\kappa$ B 경로를 활성화하며 GnRH 분비를 억제하는데, 이 과정도 노화의 가속화와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 앞서 세포의 노화 부분에서 이미 기술한 것처럼, 노화가 일어난 세포들은 염증을 유발하는 다양한 cytokine들을 분비해서 gap junction contact를 통해 가까이 있는 세포들의 노화를 촉진한다(SASP). 많은 연구들이 세포와 세포 사이 communication의 변화가 노화의 전체 과정과도 긴밀한 관련이 있음을 보고하고 있다.

## 2) 노화와 관련된 질병들(age-related diseases)

노화, 즉 나이가 들어감은, 다양한 퇴행성 질환들의 발생과 진행에 있어 가장 강력한 위험인자이다. 어떤 질환의 발생에는 보통 여러 개의 위험인자들이 같이 작용을 하게 되는데, 위험인자 하나를 완벽하게 조절한다고 해서 수명이 효율적으로 연장되지는 않는다고 하며, 이것은 다른 위험인자들의 작용이 상대적으로 강해지기 때문이고, 궁극적으로는 개체의

노화가 계속 진행하기 때문이라고 한다. 이것을 ‘위험인자들의 경합(competition of risk factors)’ 현상이라고 한다. 노화가 직접적으로 관련된 질병들 이외에도, 노화에 의한 신체 기능 및 면역력의 감퇴와 사실 관련이 없는 질환들은 거의 없기 때문에, 질병을 예방하고 치료함에 있어 노화 과정을 직접 조절한다고 하는 것은 임상의학의 분야에서 엄청난 효과를 나타낼 수도 있을 것이다. 노화 과정과 특히 관계가 깊은 질환들은 신경퇴행성(neurodegenerative) 질환들, 악성종양, 심혈관계 질환과 동맥경화증, 그리고 당뇨병과 같은 퇴행성 대사질환 들이다.

### (1) 신경퇴행성 질환(neurodegenerative diseases)

노화는 신경계 퇴행성 질환들의 발생에서 가장 흔하고도 중요한 위험인자이다. 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD)은 전 세계를 통틀어 가장 흔한 신경퇴행성 질환인데, 연령이 증가할수록 발생 위험도 증가한다. 나이가 든 동물이나 사람 모두 젊은 상대와 비교해서 뇌 속의 신경세포 숫자가 감소되어 있다고 한다.<sup>20,21</sup> 뇌의 노화 과정에서는 앞서 설명한 SASP에 의해 분비된 많은 수의 염증 유발 물질들의 증가와, 세포간 신호전달의 변화, 그리고 노화(senescence) 상태에 빠진 교세포(glia)의 축적 등이 나타난다.<sup>22</sup> 정상 뇌에서 뇌조직 속의 가장 주된 식세포(phagocytic cell)로 amyloid- $\beta$ 의 제거에서 가장 중요한 역할을 하는 ‘scarvenger’ 기능을 가진 소신경교세포(microglia)의 기능이 노화에 따라 감퇴되고, 오히려 주변 조직에 염증을 유발하는 형태로 변환된다.<sup>23</sup> 노화 상태에 빠진 소신경교세포는 신경조직을 보호하는 능력이 감퇴되고, SASP 현상에 의한 만성적인 염증에 의해 신경계의 퇴행이 더 촉진된다. 신경계의 재생과 관련된 신경줄기세포(NSC, neural stem cells)의 숫자와 기능도 감퇴된다.<sup>24,25</sup> 최근, 동물 실험에서 NSC를 이식함으로써 AD 쥐 모델에서 기억력의 감퇴를 지연시킬 수 있을 뿐만 아니라, 오히려 회복을 시킬 수도 있었음이 보고되었음은 주목할 필요가 있다.<sup>26</sup>

### (2) 심혈관 질환(cardiovascular disease)

노화는 심장과 동맥혈관계에도 큰 영향을 미쳐 거의 모든 심혈관 질환들, 즉 고혈압, 동맥경화, 심근경색, 말초동맥질환, 심부전, 그리고 뇌졸중 등의 위험을 다 증가시킨다. Telomere의 단축은 심혈관 질환의 발생, 혈관세포의 노화, 대동맥판 협착, 그리고 다양한 심혈관 질환의 위험인자들(고혈압, 2형 당뇨병, 비만 등)과 관련이 있다고 알려져 있지만, 직접적인 원

인인지는 아직 명확하지 않다. 세포 노화에 따른 교감신경자극(adrenergic signal)의 감소와 칼슘 대사의 장애는 심장 좌심실 근육 강도의 약화를 초래하며, 이것은 운동 능력의 감퇴로 나타난다. 노화에 의한 미토콘드리아 기능의 감소 역시 심혈관계의 기능에 좋지 않은 영향을 미친다. 유전체의 불안정성(genomic instability), 후생학적인 변화(epigenetic alteration), 그리고 심장과 혈관의 세포 및 조직 재생에 관여하는 줄기세포들의 숫자 및 기능의 감퇴 등도 관여함이 확인되었다.<sup>27</sup>

동맥경화증(atherosclerosis)은, 동맥혈관의 내막에 만성적인 염증이 지속되면서 혈관 내강을 좁게 만드는 동맥경화판(atherosclerotic plaque)이 만들어지고 커지면서 정상적인 혈액의 흐름을 방해하여 급만성 허혈(acute and chronic ischemia)에 의한 다양한 임상 증상들이 초래되는 질환이다. 동맥경화판의 표면에 갑작스럽게 균열이 생기거나 파열하게 되면 급성 혈전증(acute thrombosis)이 동반되어 혈관 내강이 전면 폐쇄됨으로써 심장에서는 급성 심근경색, 뇌에서는 급성 뇌졸중 등이 발생할 수 있다. 동맥경화증을 초래하는 다양한 위험인자들이 있는데, 이러한 위험인자들은 정도의 차이는 있겠지만 공통적으로 혈관내피세포(vascular endothelial cell)에 스트레스를 준다. 스트레스를 과도하게 받은 혈관내피세포는 자멸사(apoptosis)를 하지 않는 경우 스트레스에 의한 노화 상태에 빠질 수가 있는데, 이렇게 노화가 된 혈관내피세포는 세포분열도 하지 않고 사멸도 하지 않으면서 끊임 없이 염증을 유발하는 pro-inflammatory cytokine들과 성장인자들을 분비하는 SASP (senescence associated secretory phenotype) 현상을 통해 주변의 다른 혈관내피세포들 역시 노화가 진행되도록 한다. SASP 현상을 통해 분비된 cytokine들과 성장인자들은 동맥경화의 과정을 더 촉진하는 쪽으로 작용하게 되어 결과적으로 혈관의 노화 과정을 통해 동맥경화증의 진행이 더 가속화하게 된다.

동맥경화증을 더 효율적으로 예방 및 치료하기 위해서는 일반적인 위험인자들의 철저한 관리와 더불어, 스트레스들에 의한 혈관세포들의 가속화된 노화를 막는다는 사고의 전환이 필요할 수 있다. 기존에 잘 알려진 동맥경화증의 병태생리와 혈관내피세포의 노화는 굳이 분리해서 생각할 필요가 없으며, 전체적인 시각에서 본다면 하나의 선상에서 이루어지는 큰 과정일 뿐이다.

요약하자면, 혈관세포의 노화는 동맥경화증의 발생과 진행에 있어 대단히 중요한 병태생리의 하나이기 때문에, 이에 대

한 적극적인 개입은 동맥경화증과 심혈관 질환의 예방과 치료에 있어 대단히 중요한 역할을 가까운 미래에 하게 될 것으로 기대한다.

### (3) 악성종양(cancer)

악성종양들도 대표적으로 노년기에 많이 발생하는 질환이며, 나이가 들어감에 따라 악성종양의 발생 위험은 기하급수적으로 증가한다. 노화가 된 세포들의 숫자와 비율이 증가하게 되면, SASP 현상에 의한 만성적인 염증이 증가하게 되고, 악성종양의 발생 및 진행에 유리한 환경이 만들어지게 된다. 만성적인 염증에 의해 악성종양 세포들의 EMT(epithelial-mesenchymal transition) 현상도 증가하게 된다.<sup>28</sup> 노화에 따른 후생유전학적 변화(epigenetic alteration)가 특히 악성종양의 발생과 관계가 깊은데, 염색체 유전자의 비정상적인 methylation의 증가 및 패턴의 변화와 histone acetylation 능력의 변화 등도 악성종양의 발생 및 진행과 긴밀한 관련이 있다.<sup>29</sup>

### (4) 면역계 질환(immune system diseases)

면역계도 노화에 따라 큰 변화가 일어나는데, 전체적으로는 신체가 외부에서 침입하는 병원균이나 체내에서 발생하는 악성종양 세포 등을 방어할 수 있는 능력이 감퇴되면서, 면역계의 조절 기능의 이상에 따라 자가면역질환들의 발생 위험이 증가된다.<sup>30</sup> 노화에 따른 면역계의 변화는 다음과 같이 요약될 수 있다. T-cell의 형태가 주로 memory 세포로 전환되고, 초기 progenitor B-cell의 숫자는 감소하며, 성숙한 T-cell의 비율도 많아지고, 만성적인 저강도의 염증이 지속된다.<sup>31</sup> 노인들에게서 채취한 CD4+ T-cell은 수용체 자극에 대한 반응이 감퇴되어 있으며, B-cell을 자극해서 항체를 생산하도록 하는 능력도 감소가 되어 있다. 노인에서 볼 수 있는 또 하나의 특징적인 변화는 CD28- CD8+ T-cell이 축적되는 것인데, 이 세포는 신생아에서는 볼 수 없는 세포이다.

### (5) 근골격계 질환(musculoskeletal disorders)

노인들은 외상과 퇴행성 근골격계 질환에 매우 취약하다. 근감소증(sarcopenia)과 골관절염(OA, osteoarthritis)이 노화와 관련된 가장 흔한 근골격계 질환이다. 근감소증은 노화에 따라 근육량(muscle mass)과 기능이 감퇴되는 것을 의미한다. 특히 운동량이 많지 않고 영양 상태가 좋지 않은 노인에서 더 심하게 나타난다. 근육조직 속 SASP 현상에 의한 만성적인 염증은 ROS (reactive oxygen species)를 생산해서 근육세포의 소모와 자멸사를 증가시켜 근감소증을 악화시킨다.<sup>32</sup> 연령의 증가에 따른 미토콘드리아 기능 손상과 항산화 방어체계의 취약성 증가도 근감소증의 악화에 관여하며, 최근의 연구 결과들에 따르면, 근육과 연결된 신경계의 노화도 근육의 위축과 깊은 관련이 있다고 한다.<sup>33</sup> 관절내 연골세포들의 노화에 따른 증식 능력 소실은 골관절염의 진행과 관련이 있으며, 관절내 산화 스트레스 증가와 연골세포내 DNA 손상의 축적도 관련이 있다. 또한 골관절염에서는 AMPK 활성의 감소가 관찰되며, 이것은 미토콘드리아의 biogenesis 및 autophagy와 관련된 단백질들의 발현 감소를 초래하고, 이로 인해 연골세포의 자멸사가 증가되면서 관절내 연골의 감소가 나타난다고도 한다.<sup>34,35</sup> 노인에서 가장 흔한 근골격계 질환인 근감소증과 골관절염은 모두 노화와 깊은 관련이 있는 질환들이며, 노화가 이미 일어난 세포들을 제거하거나, 노화 과정 자체를 억제함으로써 이들 질환의 치료에 큰 도움을 줄 수도 있을 것으로 예상된다.

성적인 염증은 ROS (reactive oxygen species)를 생산해서 근육세포의 소모와 자멸사를 증가시켜 근감소증을 악화시킨다.<sup>32</sup> 연령의 증가에 따른 미토콘드리아 기능 손상과 항산화 방어체계의 취약성 증가도 근감소증의 악화에 관여하며, 최근의 연구 결과들에 따르면, 근육과 연결된 신경계의 노화도 근육의 위축과 깊은 관련이 있다고 한다.<sup>33</sup> 관절내 연골세포들의 노화에 따른 증식 능력 소실은 골관절염의 진행과 관련이 있으며, 관절내 산화 스트레스 증가와 연골세포내 DNA 손상의 축적도 관련이 있다. 또한 골관절염에서는 AMPK 활성의 감소가 관찰되며, 이것은 미토콘드리아의 biogenesis 및 autophagy와 관련된 단백질들의 발현 감소를 초래하고, 이로 인해 연골세포의 자멸사가 증가되면서 관절내 연골의 감소가 나타난다고도 한다.<sup>34,35</sup> 노인에서 가장 흔한 근골격계 질환인 근감소증과 골관절염은 모두 노화와 깊은 관련이 있는 질환들이며, 노화가 이미 일어난 세포들을 제거하거나, 노화 과정 자체를 억제함으로써 이들 질환의 치료에 큰 도움을 줄 수도 있을 것으로 예상된다.

## 3) 항노화 치료(anti-aging treatments)

아직까지는 공식적으로 인정을 받는 과학적인 항노화 치료 방법은 없다. 여러 가지 이유를 들 수 있는데, 첫 번째로는 노화의 기전이 매우 다양하고 포괄적이라는 것이다. 그러다 보니 세부적인 효과를 가지는 치료제로는 의미 있는 효과를 보기가 쉽지 않다는 점이다. 두 번째는, 노화의 정도를 정의하는 객관적인 지표들이 없었다는 점이다. 특정 조직이나 기관에서는 분자생물학적인 방법으로 노화를 어느 정도 가늠해 볼 수 있겠지만, 동물이나 사람을 대상으로 하는 임상시험을 하는 상황에서 객관적으로 사용할 수 있는 공인된 지표들은 아직 없다. 최근 metformin이라는 항 당뇨병약제를 사용한 항노화 임상시험이 계획되고 있는데, 이 연구를 주관하는 팀에서 노화의 정도를 객관적으로 계량할 수 있는 여러 가지 지표들을 개발해서 발표하였다.<sup>36</sup> 향후 이러한 지표들이 임상 연구들을 통해 그 가치가 증명된다면 앞으로는 사람을 대상으로 하는 항노화 임상시험이 더 활성화가 될 수 있을 것으로 예상된다.

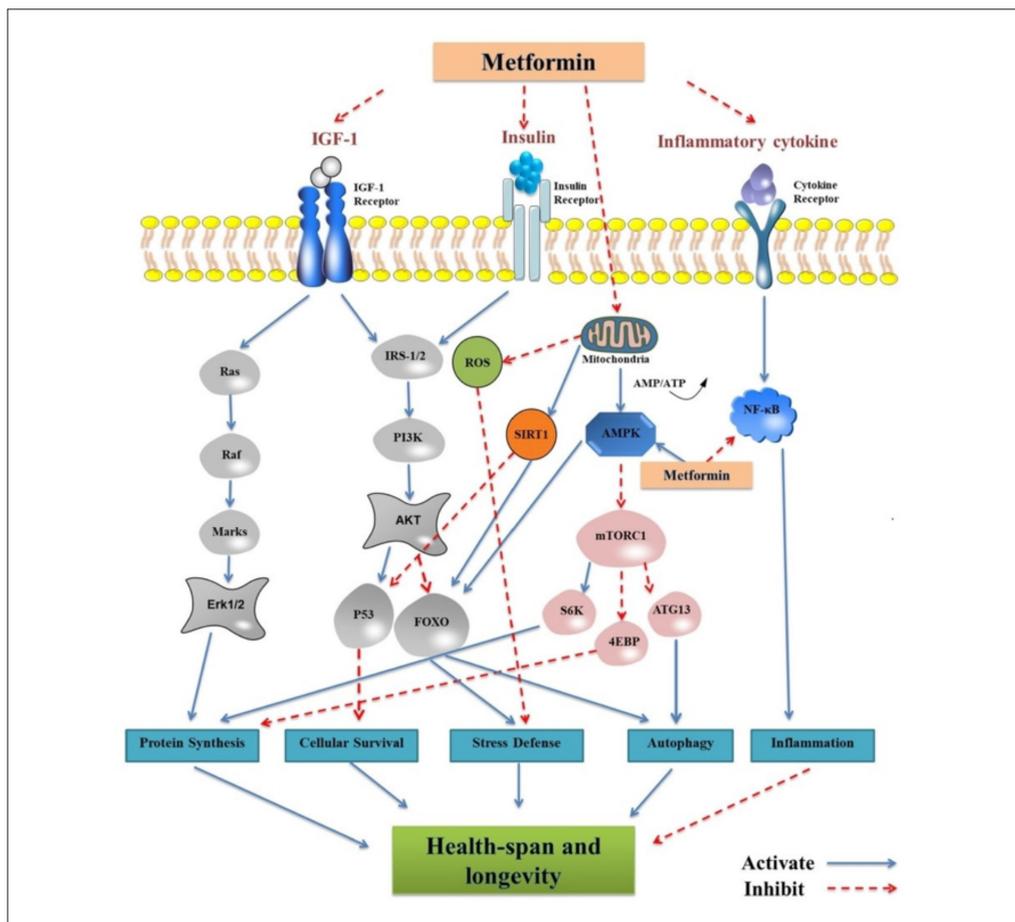
본 종설에서는, 최근까지 많은 연구들을 통해 그나마 효과가 입증이가장 많이 되어 있는 물질들과 치료 방법에 대해 임의의 순서대로 간단히 설명을 하고, 마지막으로 본 저자의 실험실에서 연구를 하고 있는 내용도 짧게 소개를 하고자 한다.

(1) 메트폴민(metformin)

메트폴민은 유럽 지역에서 이미 수백년 전부터 식물 추출물의 형태로 2형 당뇨병 치료에 사용되어 왔던 물질이다. 지금 현재에도, 메트폴민은 2형 당뇨병의 치료에 있어 다른 모든 약제들보다 최우선으로 투여를 고려하도록 되어 있는 기본적인 치료 약물이기도 하다. 메트폴민은 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)를 포함한 몇 가지 임상 연구에서 비만한 2형 당뇨병 환자들의 사망률을 감소시킬 수 있음이 증명되어 있다. 아울러 메트폴민은 악성종양의 발생도 억제하고, 신경퇴행성 질환들의 발생도 억제하며, 다낭성난소증후군(PCOS, polycystic ovary syndrome)에도 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

메트폴민은 AMPK를 활성화하고, mTOR 경로를 억제하며, 혈액 속 인슐린과 IGF-1의 농도를 낮추는 효과가 있다. 아울러 ROS의 생산을 억제하고 DNA의 손상을 방지하는 효과도 있다. C. elegans나 동물들에 대한 실험에서 메트폴민은 수명을 연장하고 신경계를 포함한 여러 조직과 기관에서 노화와 관련된 좋지 않은 변화들을 유의하게 억제하는 효과를 보여주었다(Fig. 1).<sup>37,38</sup>

혈당 조절에 관여하는 부분 이외에, 종양의 발생을 억제하는 과정보도 메트폴민의 중요한 효과 중의 하나이다. 지금까지의 많은 연구들은 메트폴민이 직장암(rectal cancer)과 p53 돌연변이를 가진 대장암의 발생을 억제하는 것을 보여주었으며, 실제 임상시험에서도 메트폴민을 투여 받은 당뇨병 환자



**Fig. 1.** Metformin targets the major signaling pathways related with aging process. Metformin reduces insulin/IGF-1 signaling and influences multiple cytokines, which help to promote anti-aging processes. Metformin reduces ROS production by inhibiting mitochondrial complex I in the electron transport chain, activates AMPK, inhibits mTOR signaling, and activates SIRT1, which can enable longer life-span; Metformin also shows certain roles in inflammations, cellular stress responses, and autophagy responses.

에서 유방암, 위암, 그리고 전립선암 등의 발생이 유의하게 대조군보다 감소되었다고 하고, 메트폴민을 투여 받은 체장암 환자들의 생존기간이 유의하게 연장되었다고도 한다.<sup>39-41</sup>

장기간에 걸친 메트폴민의 투여는 혈액 속 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍을 초래할 수 있다. 하지만 그 결핍의 정도는 다른 질환들을 초래할 수 있을 정도로 심한 것은 아니며, 미국에서의 사용 초기에 문제가 되었던 젖산혈증(lactic acidosis) 역시 현실 속에서는 큰 문제가 되지 않는 것으로 정리가 되어 있다. 메트폴민의 투여에 의해 경한 소화기 장애가 발생할 수 있으나, 임상적으로 심각한 경우는 매우 드물며, 시간이 지나면 적응이 되어 증상이 없어지는 경우가 대부분이다. 사실상 큰 부작용은 거의 없는 안전한 약물의 하나라는 뜻이다.

현재, 사람에 대한 항노화 치료를 고려함에 있어 가장 가능성이 높은 약물의 하나가 바로 메트폴민이다. 이미 이 약물은 100년 넘게 사람에게 투여가 되어 왔고, 거의 평생 동안 장기간 투여를 해도 별다른 부작용이나 문제들이 초래되지 않는 것으로 잘 알려져 있다. 그리고, 메트폴민은 2형 당뇨병 치료제이지만, 당뇨병이 없는 정상인들이 복용을 해도 별다른 부작용이 없는 매우 안전한 약물이기도 하다. 실험실 상황이나 단기간의 동물실험에서는 충분히 항노화 효과가 있음이 잘 증명되어 있지만, 실제 사람에서 항노화 효과가 어떠한지는 아직 명확하게 과학적으로 증명되어 있지는 않다. 최근 미국 뉴욕의 Albert Einstein College of Medicine에서 메트폴민을 사용한 대규모 항노화 임상연구를 계획하고 있기 때문에(TAME, Targeting Aging with Metformin) 가까운 장래에 이 약물의 항노화 효과를 보다 더 명확히 알 수 있게 될 것으로 예상된다.

## (2) 라파마이신(rapamycin)

라파마이신은 *Streptomyces hygroscopicus*에서 생산된 macrolide로 항진균제(anti-fungal agent) 후보 물질로 최초 발견되었다. 라파마이신은 mTOR (mechanistic target of rapamycin) protein kinase를 억제하고 yeast와 *C. elegans* 및 몇몇 곤충들의 수명을 연장시킬 수 있음은 잘 알려졌지만, 인간을 포함한 포유동물에서의 효과는 아직은 명확하지 않다. 라파마이신이 쥐 모델의 수명을 연장하고, 종양들의 발생을 억제하며, 신경계 보호 효과가 있어 쥐들의 인지기능을 보호할 수 있음이 알려졌고, 피부에 대한 항노화 효과도 있음이 보고되어 있다.<sup>42,43</sup>

현재 라파마이신은 FDA 승인을 받은 약물로, 장기이식

후 면역억제제로 사용되고 있으며, 또한 신세포암(renal cell cancer), lymphovascular smooth muscle tumor, 다양한 자가면역질환들, 그리고 관상동맥 스텐트에 코팅되는 약물로도 사용이 되고 있으나 여러 가지 부작용들 때문에 매우 조심해서 사용을 해야 하는 약물이기도 하다. 특히 장기간에 걸친 과량의 투여는 오히려 실험동물의 수명을 역설적으로 감소시킬 수도 있음이 알려져 있기 때문에, 앞서 설명한 메트폴민과는 비교할 수 없는 실험적인 약물이라고 보아야 하며, 향후 더 많은 연구 결과들을 기다려 보아야 할 것이다.

## (3) 레스베라트롤(resveratrol)

레스베라트롤(3,5,4'-trihydroxystilbene)은 포도, 땅콩, 그리고 딸기 등을 포함한 많은 식물에서 발견된 phytoalexin으로, 물리적인 손상, 진균감염, 그리고 자외선 조사 등에 반응해서 발현이 되는 물질이다.<sup>44</sup> 레스베라트롤은 sirtuin family를 활성화함으로써 효모와 *C. elegans*의 수명을 연장시킨다고 알려져 있다. 또한 레스베라트롤은 사람 제대혈 중배엽줄기세포(hUC-MSCs)의 증식을 용량 반응관계에 따라 자극하며, 노화를 억제하고 SIRT1의 발현을 유도하고, p53과 p16의 발현을 억제한다고 하였다.<sup>45</sup> 비록 레스베라트롤이 자연상태의 포유동물 수명을 연장하지는 못하는 것으로 보고되었지만, 여러 연구에서 대사에 이상이 있는 포유동물들의 수명은 연장할 수 있음이 알려져 있다. 레스베라트롤은 고칼로리 식사를 하는 쥐에서 여러 가지 생리지표들을 호전시킴으로써 사망의 위험을 31%나 감소시켰고, 알츠하이머병 모델 쥐에서 염증성 cytokine들의 생성을 억제하여 인지기능의 저하를 막았다고 한다.<sup>46,47</sup> 또한 레스베라트롤은 blood-brain barrier를 넘어서 알츠하이머병이 있는 노인들의 뇌에 직접 작용하여, amyloid의 축적을 막았고, plaque의 형성도 감소시켰다고 한다. 최근의 연구들에 의하면, 레스베라트롤은 종양세포의 자멸사를 촉진하고, 세포분열 주기를 조절하며, cyclooxygenase의 활성을 억제하고 프로스타글란딘의 생성도 억제하여 종양의 발생을 전반적으로 억제한다고 하였으며, 염증성 질환과 심혈관 질환 역시 억제하는 효과가 있다고 하였다.

레스베라트롤은 여러 동물실험들에서는 좋은 결과들을 보여주었지만, 사람에 대한 임상시험에서의 결과는 명확하지 않았다. 최근에 발표된 한 meta-analysis에서는 레스베라트롤의 투여가 운동 시 혈압과 혈액 속 지질, 그리고 최대산소섭취량 등의 지표들에 대한 좋은 효과를 오히려 상쇄시킨다고 하였지만, 동맥경화증의 진행에는 악영향을 미치지 않는다는

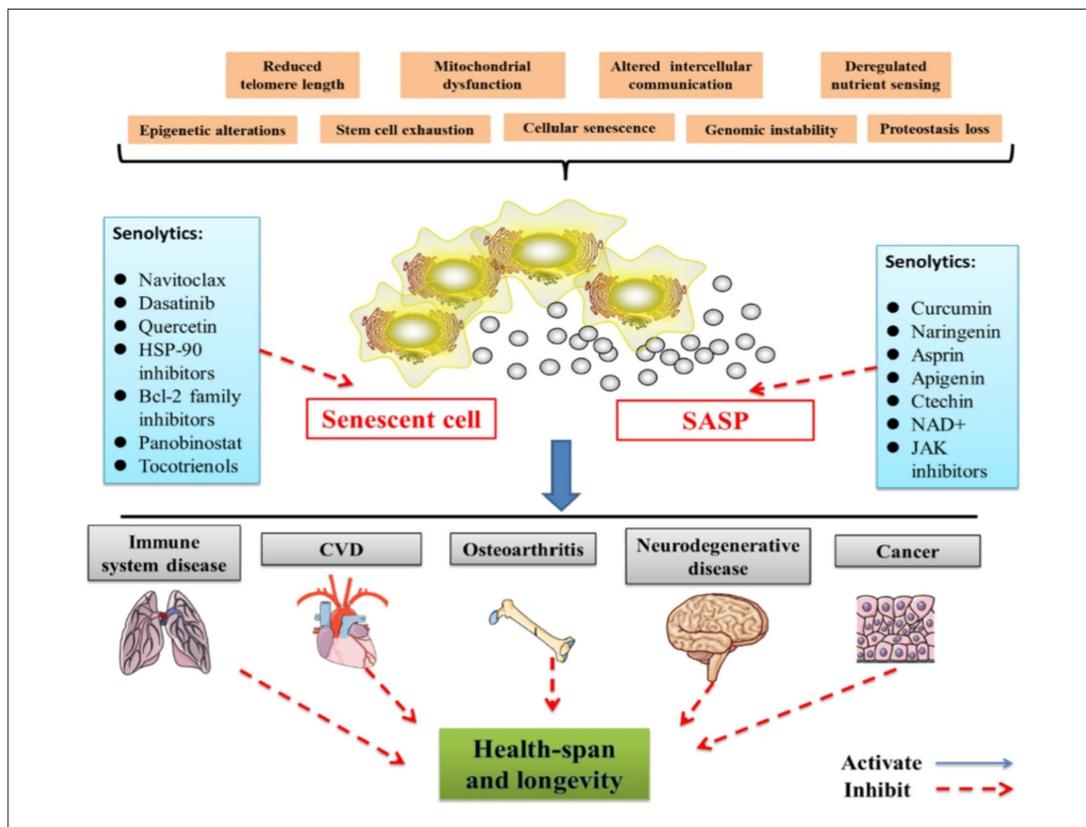
고 보고하였다.<sup>48</sup> 레스베라트롤은 비교적 안전하게 투여될 수 있는 물질이지만, bioavailability가 매우 낮고, 고용량을 투여하였을 때는 설사와 알러지 반응 등이 문제가 될 수 있다. 이 물질의 노화에 대한 효과는 향후 더 많은 임상연구들을 통해 확인이 되어야 할 것이다.

(4) 세놀리틱스(senolytics)

노화 상태의 세포들만을 선택적으로 제거하는 senolytics는 최근 개발된 기술이며, healthspan과 수명 모두를 연장시킬 수 있는 기술로 주목을 받고 있다. 노화 상태의 세포들은 여러 개의 항자멸사 조절물질(anti-apoptotic regulators)들의 발현이 증가하는데 - PI3K/Akt와 BCL2 - 이들은 모두 노화 상태의 세포가 자멸사에 저항하도록 한다. Dasatinib,

quercetin, 그리고 navitoclax (BCL-2 family inhibitor) 등의 약물들이 실험에서 노화 상태의 세포들을 선택적으로 제거함으로써 전체적인 노화를 억제하고 노화와 관련된 질환들의 증상을 호전시킬 수 있음이 보고된 적이 있고, ABT-737, A1331852, 그리고 A1155463 등의 실험적인 물질들도 BCL-2를 억제하는 특성이 있어 연구가 계속 이루어지고 있다 (Fig. 2).<sup>49,50</sup>

세포의 노화와, 노화된 세포가 초래하는 SASP 현상은, 노화와 관련된 많은 질환들의 병태생리에 깊게 관여하고 있다. Dasatinib과 quercetin cocktail을 사용한 연구에서 비만한 쥐의 뇌 속에서 노화가 된 세포들을 감소시켰으며, 새로운 신경의 생성을 촉진하였고, 이를 통해 신경계통의 이상 기능을 감소시켰다고 한다.<sup>51</sup> 또한, 세놀리틱스의 사용은



**Fig 2.** Senolytic therapeutics promote anti-aging processes. Large numbers of senescent cells accumulate in various tissues of important organs, and are deeply associated with the patho-physiologies of various kinds of age-related degenerative diseases. Senolytics (selective removal of senescent cells) can effectively retard the aging processes of the tissues and organs, thereby can reduce many age-related diseases, and ultimately can extend the health-span. Uncontrolled activation of SASP can increase inflammations, tissue and organ dysfunctions, accelerate aging processes, and finally leads to aggravation of aging and age-related degenerative diseases.

노화와 관련된 다양한 질환들, 예를 들어 특발성 폐섬유증 (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis), 근감소증(sarcopenia), 골관절염(osteoarthritis), 그리고 신장의 사구체경화증 (glomerulosclerosis) 등에서 효과가 있었다고 한다.<sup>52</sup> 아직 사람을 대상으로 한 임상연구들은 그 규모가 크지는 않지만 신경계의 노화와 특발성 폐질환 및 신장질환 등에서 효과가 있는 것으로 보고가 되고 있어 매우 고무적이라고 할 수 있을 것 같다.

앞서 잠시 언급한 것과 같이 세포의 노화는 모든 측면에서 나쁜 것만 있는 것이 아니다. 특히 태아의 발생과 상처의 회복, 그리고 악성종양의 발생을 억제하는 등에서는 매우 중요한 조절 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 따라서, 세놀리틱스를 사용해서 만약 노화 상태에 있는 모든 세포들을 구별 없이 다 제거하게 되는 경우 이러한 긍정적인 효과가 사라지면서 심각한 건강상의 문제들을 초래할 수도 있다는 것이며, 이러한 것은 향후 더 많은 연구들을 통해 잘 해결이 되어야 할 것이다.

#### (5) 칼로리의 제한(caloric restriction)

칼로리 섭취 제한은 영양결핍 없이 칼로리 섭취를 줄이는 것이며, 이를 통해 유기체의 활력을 증진시키는 효과가 있다는 것이 잘 알려져 있다. 칼로리 제한이 DNA 손상의 복구와 telomere의 길이 조절에 효과를 보임은 이미 잘 알려져 있고, 쥐실험에서 종양의 발생을 억제하여 수명을 연장할 수 있음도 보고되어 있다.<sup>53</sup> 칼로리의 섭취를 줄이는 것은 많은 대사과정들의 효율을 증가시키고 세포의 손상도 방지할 수 있다.<sup>54</sup> 설치류와 인간에서 혈액 속 인슐린과 포도당을 감소시키고, IGF-1 신호전달 경로를 억제함으로써 수명을 연장함이 확인되었고, 특히 포유동물에서는 칼로리의 제한이 많은 조직에서 sirtuin들의 발현과 활성을 촉진하는데, 이것은 항노화 효과와 긴밀한 연관이 있다.<sup>55</sup> 또한, 칼로리의 제한은 GSH redox status와 NF-κB, SIRT1, 그리고 FoxO 등의 조절을 통해 노화와 관련된 염증과 인슐린저항성에도 좋은 효과를 보이며, 이러한 기전들을 통해 당뇨병과 심혈관 질환의 발생과 진행에도 좋은 효과를 보인다. 칼로리 제한과 유사한 작용기전을 가지는 약물들을 CR mimetics 혹은 mimicker라고 하는데, 대표적으로 앞서 설명한 레스베라트롤과 메트폴민이 이에 해당된다. 사람에게 대한 칼로리 제한 임상시험은 이미 좋은 결과들이 많이 발표되어 있으며, 건강한 사람에서 영양결핍 없이 칼로리 제한을 장기간 시행하는 경우 심혈관 질환의 발생을 30%까지 감소시킬 수 있었다고 한다.<sup>56</sup>

칼로리 제한의 이러한 좋은 효과들이 과학적인 검증 과정

을 이미 거쳤고, 효능 또한 명확히 입증되어 있는 있지만, 노화에 대한 칼로리 제한에서 조심해야 할 부분들이 있다. 사람이 늙어가게 되면 생리적인 능력들이 감퇴됨으로써 여러 가지 스트레스들에 대한 저항 능력 또한 감퇴된다. 이러한 상황에서 만에 하나라도 영양결핍이 동반되게 되면 여러 가지 임상적으로 심각한 문제들이 발생할 수 있다. 따라서, 칼로리 제한은 이러한 노인들에 대해서는, 절대 무분별하게 시행되어서는 안 된다. 또한, 체질량지수가 낮은(BMI 21 kg/m<sup>2</sup> 이하) 사람에서도 칼로리 제한은 조심해야 하는데, 경우에 따라 급격한 체중의 감소를 초래함으로써 여러 다른 의학적 문제들을 초래할 수도 있기 때문이다. 칼로리 제한이 골밀도의 감소를 초래함으로써 골다공증을 악화시켜 골절의 위험이 증가할 수 있음도 보고되어 있다.<sup>57</sup> 따라서 칼로리 제한을 노화를 늦추기 위한 치료 방법으로 적용하기 전에 여러 가지 요인들, 즉 대상 환자의 전체적인 컨디션, 의식 상태, 체질량지수 등을 세심하게 다 고려해서 신중하게 결정해야만 한다. 무분별하게 항노화 치료의 방법으로 칼로리 제한을 시행하는 것은 적절하지 못할 뿐만 아니라 오히려 위험할 수도 있다.

#### (6) 멜라토닌(melatonin)과 그 외 연구가 진행 중인 물질들

멜라토닌은 뇌의 송과선(pineal gland)에서 분비되며 빛의 자극에 의해 분비가 극적으로 감소되는 호르몬의 일종이다. 낮과 밤의 분비량에 큰 차이가 있으며, 밤에 많이 분비 된다. 멜라토닌의 분비는 나이가 증가함에 따라 감소되지만 대략 사람의 나이가 50대를 넘게 되면 야간의 분비 증가는 거의 없어지게 된다.<sup>58</sup> 멜라토닌은 본질적으로는 항산화작용을 하는 호르몬이며, 사람의 몸 속에 존재하는 모든 항산화 물질들 중에서 가장 강력하다고 알려져 있다.<sup>58</sup> 특히 세포 속에서 ATP를 생산하는 미토콘드리아 속에서의 농도가 제일 높으며, 미토콘드리아에서 부산물로 생성되는 ROS들을 중화하는 가장 중요한 물질이기도 하다. 멜라토닌의 이러한 강력한 항산화 작용은 나이가 늘어 노화가 진행되면서 자연적으로 몸에 가해져서 축적되는 산화스트레스들도 방어를 해서 노화의 다양한 과정들도 억제할 수 있을 것으로 기대가 되고 있다. 특히 노화와 깊은 관련이 있는 중추신경계의 퇴행성 질환들에 대한 효과가 좋은 것으로 보고들이 되고 있으며, 저자도 최근 인슐린을 분비하는 췌장 베타세포에 강력한 산화스트레스를 줘서 노화가 가속화된 것을 멜라토닌을 투여함으로써 용량 의존적으로 강력하게 노화를 억제할 수 있음을 확인하였다.<sup>9</sup> 멜라토닌과 같은 물질들이 특히 임상사들에게 중요한 의미

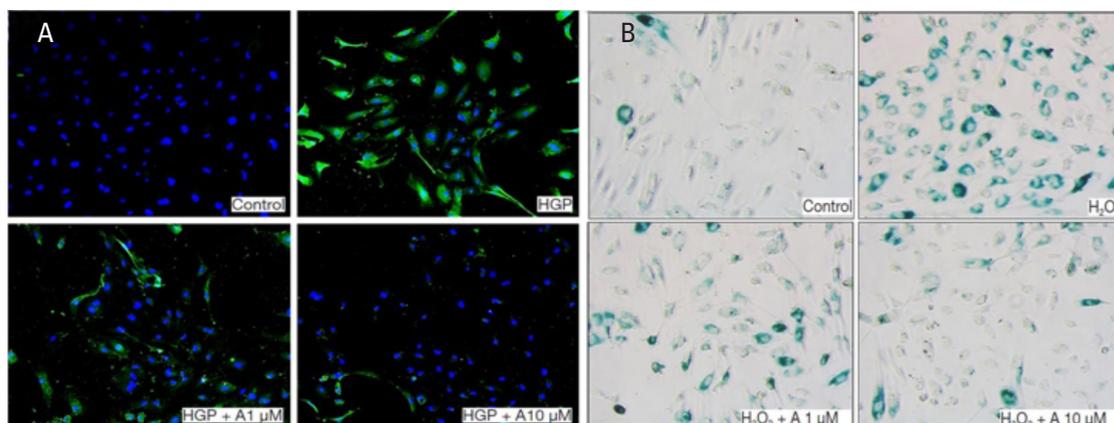
를 가지는 것은 이 물질이 자연적으로 사람의 몸 속에서 분비가 되는 것이고 정상적으로 나이가 들어갈수록 분비량이 감소한다는 특징이 있기 때문이다. 즉, 만약 다른 사람보다 멜라토닌의 분비가 더 일찍, 더 많이 감소된 사람들이 있다면 치료적인 멜라토닌의 투여는 생리적인 타당성을 가질 수 있을 가능성이 높다는 뜻이다. 멜라토닌은 많은 기대를 받고 있는 호르몬이지만 아쉽게도 아직은 사람을 대상으로 한 신뢰할 만한 수준의 임상시험 결과가 없다. 따라서 향후 더 많은 임상적인 연구 결과들을 기다려 보아야 하지만 가능성만큼은 가장 높은 물질의 하나라고 생각한다.

저자는 역시 최근에 남성호르몬인 테스토스테론도 스트레스를 받은 체장 베타세포의 가속화된 노화를 효율적으로 억제할 수 있음을 확인하였다.<sup>8</sup> 최근까지 부신에서 생산되는 남성호르몬의 일종인 DHEA (dehydroepiandrosterone)가 항노화 효과가 있다는 연구 결과들이 좀 있었고, 비록 크지는 않지만 사람을 대상으로 한 단기간의 연구에서 부분적으로 항노화 효과가 있음이 확인되었다.<sup>59</sup> 하지만 저자들의 실험 환경에서는 DHEA는 스트레스에 의한 가속화된 세포들의 노화를 의미 있게는 억제하지 못했었다(JH Park et al. un-published data). 대신, 인체 내에서 가장 강력한 효과를 발휘하는 테스토스테론은 스트레스에 의해 노화가 가속화된 베타세포들을 효율적으로 보호할 수 있음을 확인하였다.<sup>8</sup>

2형 당뇨병을 치료하는 데 사용되는 약물들은 매우 많다.

그중에서 GLP-1이라고 하는 소장내 L- 세포에서 분비된 호르몬을 분해하는 DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV)라는 효소를 억제하는 물질인 DPP-IV 억제제들은 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 당뇨병 치료 약물이다. 이 약물들은 환자의 혈액내 포도당 농도에 따라 인슐린 분비를 하는데 (glucose level augmented insulin secretion), 현재 사용되고 있는 모든 당뇨병 치료 약물들 중에서 가장 부작용이 적고 안전한 약물의 하나로 잘 알려져 있다. 설령 당뇨병이 전혀 없는 사람들이 복용을 해도 대부분에서 아무런 문제가 없는 약물이기도 하다. 이 약물에 의해 억제되는 DPP-IV라는 효소는 우리 몸의 거의 모든 곳에 분포하고 있으며, 면역계의 조절을 포함한 다양한 작용을 하고 있다. 또한 당뇨병 약물로 사용되는 DPP-IV 억제제는 DPP-IV라는 효소만을 억제하는 것이 아니라 약 70여 가지의 다양한 다른 효소들에도 일정 부분 작용에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이러한 기전을 통해 DPP-IV 억제제는 강한 항염증 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있기도 하다.<sup>60</sup> 저자는 이 DPP-IV 억제제가 사람의 혈관 세포에서 나타나는 스트레스에 의한 가속화된 노화에 미치는 영향을 조사하였고, 이 약물이 가속화된 노화를 정말 강력하게 억제를 할 수 있음을 확인하였다. 그리고 이러한 작용은 이 약물의 원래 효능인 혈당의 조절과는 전혀 상관없이 나타나는 것임도 확인하였다(Fig. 3).<sup>9</sup>

노화를 억제하는 물질들, 특히 스트레스에 의한 가속화된



**Fig 3.** Strong anti-aging effects of anti-diabetic medication DPP-IV inhibitor. HUVEV (Human Umbilical Vein Endothelial Cell) received severe oxidative stress from HGP (combined hyperglycemia induced glucotoxicity with palmitate induced lipotoxicity) and  $H_2O_2$  (hydrogen peroxide). DPP-IV inhibitor strongly inhibits SIAS (Stress Induced Accelerated Senescence) in Fig. A (p16 protein expression, green color) and Fig. B (SA- $\beta$ -Gal staining, green color).<sup>9</sup>

노화를 억제할 수 있는 안전한 약물들에 대한 연구는 지금도 진행되고 있다. 가까운 장래에 이들 물질을 사용한 항노화에 대한 임상연구들이 곧 시행이 될 것으로 기대하며, 이러한 연구를 통해 노화를 억제하는 새로운 기술들이 임상 의학을 크게 더 발전시키는 계기가 될 수도 있을 것이라 기대한다.

## 결론

의학은 ‘아픈 사람들에 대한 치료’에서 ‘더 건강해지기 위한 치료’의 방향으로 서서히 진화해 가고 있다. 이것은 현대 의학이 여러 위험인자들에 의해 질병이 이미 발생하고 난 후에 치료를 시작하기 보다는 위험인자들이 실제 질병을 발생시키기 전 단계에서의 개입을 통해 건강 상태를 더 잘 유지하고, 건강 수명을 더 증진시키려 한다는 뜻이다.

노화는 거의 모든 만성 퇴행성질환에서 가장 흔하면서도 강력한 위험인자이다. 또한, 거의 대부분의 만성 질환들의 병태생리에서 매우 중요한 역할을 하고 있기도 하다. 한 개체에서 머리에서 발끝까지 모든 조직과 기관들이 똑같은 속도로 노화가 진행될 수는 없는 것이며, 개체가 가진 여러 위험인자들의 정도와 특성에 따라 특정 조직과 기관들이 노화되는 속도는 개체마다 다르다고 보아야 할 것이다. 이러한 상황에서 다른 개체보다 더 빨리 노화가 일어나는 조직이나 기관을 가진 개체에서는 해당 기관에서의 퇴행성 질환 발생 위험이 상대적으로 더 클 수밖에 없다. 이러한 상태를 스트레스에 의한 가속화된 비동시성 혹은 비대칭성 노화(ASIAS, Asynchronous or Asymmetric Stress Induced Accelerated Senescence)라고 부를 수 있을 것이다. 이러한 상태는 질병으로 보아야 하며 치료의 대상이 되어야 한다. 노화는 광의로는 시간이 지남에 따라 개체에서 나타나는 다양한 자연적인 변화들을 통칭하지만, 협의로는 특정 세포들이 과도한 스트레스에 의해 변화될 수 있는 특정 유형으로도 이해될 수 있다. 이러한 노화 상태에 빠진 세포는 개체 전체의 노화와 직접 관련이 없이도 국소적으로 염증을 초래함으로써 다양한 퇴행성 질환들의 병태생리에 대단히 중요한 역할을 하고 있다. 이러한 상태 역시 병적인 상황으로 간주되어야 하며 치료의 대상이 되어야 한다.

질병의 본질과 병태생리 및 의학적 치료의 대상이 되는 기준에 대한 위와 같은 근본적인 개념의 변화와 이러한 치료적

개입을 실제로 할 수 있는 방법들의 개발을 통해 기존 의학적인 치료가 할 수 있었던 한계를 넘는 새로운 의학의 지평을 개척하게 될 수 있을 것으로 기대한다.

다만, 현재까지 알려져 있는 항노화를 위한 치료 방법들은 제한된 효과와 치료에 의한 부작용들이 문제가 될 수 있는 것들이 대부분이다. 따라서 향후 더 많은 연구들을 통해 그 효과와 안전성이 명확하게 확립되어야 할 것이다. 현재도 항노화 효과를 가지는 치료 방법을 찾기 위한 많은 노력들이 이루어지고 있기 때문에 위의 희망은 가까운 장래에 현실이 될 수도 있을 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* 2019;571:183-192
2. de Magalhaes JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-aging. *Sci Trends Biotechnol* 2017;35:1062-1073
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-1217
4. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol* 2018;28:436-453
5. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, Sluis BVD, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479:232-236
6. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 2017;8:8947-8979
7. Leong I. Sustained caloric restriction in health. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:322
8. Kang SM, Jung HS, Kwon MJ, Lee SH, Park JH. Testosterone protects pancreatic  $\beta$ -cells from apoptosis and stress-induced accelerated senescence. *World J Mens Health* 2021;39:724-732
9. Lee YH, Jung HS, Kwon MJ, Jang JE, Kim TN, Lee SH, et al. Melatonin protects INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells from

- apoptosis and senescence induced by glucotoxicity and glucolipotoxicity. *ISLETS* 2020;12:87-98
10. Mensà E, Latini S, Ramini D, Storci G, Bonafè M, Olivieri F. The telomere world and aging: analytical challenges and future perspectives. *Ageing Res Rev* 2019;50:27-42
  11. Shay JW. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cancer Discov* 2016;6:584-593
  12. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019;54:61-83
  13. Basisty N, Meyer JG, Schilling B. Protein turnover in aging longevity. *Proteomics* 2018;18:e1700108
  14. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. FGF21 activates AMPK signaling: impact on metabolic regulation and the aging process. *J Mol Med* 2017;95:123-131
  15. Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonja T, Kirkland JL. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions. *FEBS J* 2020;287:2418-2427
  16. Martel J, Ojcius DM, Wu CY, Peng HH, Voisin L, Perfettini JL, et al. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases. *Med Res Rev* 2020;40:2114-2131
  17. Lavasani M, Robinson AR, Lu A, Song M, Feduska JM, Ahani B, et al. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. *Nat Commun* 2012;3:608
  18. Xiong C, Zhang Z, Baht GS, Terrando N. A mouse model of orthopedic surgery to study postoperative cognitive dysfunction and tissue regeneration. *J Visualiz Exp* 2018;132:e56701
  19. Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, Goulis DG, et al and COMBO ENDO TEAM 2016. Mechanisms in endocrinology: aging and anti-aging: a combo-endocrinology overview. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R283-R308
  20. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging* 2012;4:166-175
  21. Fabricius K, Jacobsen JS, Pakkenberg B. Effect of age on neocortical brain cells in 90+ year old human females: a cell counting study. *Neurobiol Aging* 2013;34:91-99
  22. Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther* 2013;139:313-326
  23. Olah M, Patrick E, Villani AC, Xu J, White CC, Ryan KJ et al. A transcriptomic atlas of aged human microglia. *Nat Commun* 2018;9:539
  24. Apple DM, Solano-Fonseca R, Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain. *Biochem Pharmacol* 2017;141:77-85
  25. Fan X, Wheatley EG, Villeda SA. Mechanisms of hippocampal aging and the potential for rejuvenation. *Annu Rev Neurosci* 2017;40:251-272
  26. Zhang W, Gu GJ, Zhang Q, Liu JH, Zhang B, Guo Y, et al. NSCs promote hippocampal neurogenesis, metabolic changes and synaptogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Hippocampus* 2017;27:1250-1263
  27. Lähteenvuo J, Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis. *Circ Res* 2012;110:1252-1264
  28. Coppe' JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Ann Rev Pathol* 2010;5:99-118
  29. Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, Espada J, Schotta G, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005;37:391-400
  30. Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: an overview. *J Immunol Methods* 2018;463:21-26
  31. Ravi V, Jain A, Khan D, Ahamed F, Mishra S, Giri M, et al. SIRT6 transcriptionally regulates global protein synthesis through transcription factor Sp1 independent of its deacetylase activity. *Nucleic Acids Res* 2019;47:9115-9131
  32. Musci RV, Walsh MA, Konopka AR, Wolff CA, Peelor III FF, Reiser II RF, et al. The Dunkin Hartley Guinea pig is a model of primary osteoarthritis that also exhibits early onset myofiber remodeling that resembles human musculoskeletal aging. *Front Physiol* 2020;11:571372
  33. Sheth KA, C.Iyer C, Wier CG, Crum AE, Bratasz A, Kolb SJ, et al. Muscle strength and size are associated with

- motor unit connectivity in aged mice. *Neurobiol Aging* 2018;67:128-136
34. Wang Y, Zhao X, Lotz M, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible via peroxisome proliferator activated receptor c coactivator 1. *Arthrit Rheumatol* 2015;67:2141-2153
  35. Carames B, Olmer M, Kiosses WB, Lotz MK. The relationship of autophagy defects to cartilage damage during joint aging in a mouse model. *Arthrit Rheumatol* 2015;67:1568-1576
  36. Justice JN, Ferrucci L, Newman AB, Aroda VR, Bahnson JL, Divers J, et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *Geroscience* 2018;40:419-436
  37. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemer HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate & methionine metabolism. *Cell* 2013;153:228-239
  38. Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, Roby DA, McKee A, Morley JE. Metformin improves learning and memory in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2019;68:1699-1710
  39. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treatm* 2012;135:639-646
  40. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prevent Res* 2010;3:1451-1461
  41. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging* 2016;8:1636-1649
  42. Sasongko TH, Ismail NF, Zabidi-Hussin Z. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:011
  43. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, Elgindi D, Nadhan K, Manali Potnis M, et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. *GeroScience* 2019;41:861-869
  44. Silva P, Sureda A, Tur JA, Andreoletti P, Cherkaoui-Malki M, Latruffe N. How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean diet, towards alterations during the aging process? *Free Radic Res* 2019;53:1101-1112
  45. Wang X, Ma S, Meng N, Yao N, Zhang K, Li Q, et al. Resveratrol exerts dosage-dependent effects on the self-renewal and neural differentiation of hUC-MSCs. *Mol Cells* 2016;39:418-425
  46. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444:337-342
  47. Gomez SS, Gacar N, Utkan T, Gacar G, Scarpace PJ, Tumer N. Protective effects of resveratrol on aging-induced cognitive impairment in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2016;131:131-136
  48. Gliemann L, Schmidt JF, Olesen J, Biensø RS, Peronard SL, Grandjean SU, et al. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *J Physiol* 2013;591:5047-5059
  49. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 2015;14:644-658
  50. Zhu Y, Tchkonina T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 2016;15:428-435
  51. Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, Gottimukkala K, Cutler RG, Zhang S, et al. Senolytic therapy alleviates Ab-associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2019;22:719-728
  52. Kim EC, Kim JR. Senotherapeutics: emerging strategy for healthy aging and age-related disease. *BMB Rep* 2019;52:47-55
  53. Vera E, Bernardes de Jesus B, Foronda M, Flores JM,

- Blasco MA. Telomerase reverse transcriptase synergizes with calorie restriction to increase health span and extend mouse longevity. *PLoS ONE* 2013;8:e53760
54. Picca A, Pesce V, Lezza AMS. Does eating less make you live longer and better? An update on calorie restriction. *Clin Interv Aging* 2017;12:1887-1902
55. Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacological Sci* 2010;31:212-220
56. Most J, Gilmore LA, Smith SR, Han H, Ravussin E, Redman LM. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinology Metab* 2018;314:E396-E405
57. Villareal DT, Fontana L, Das SK, Redman L, Smith SR, Saltzman E, et al. Effect of two-year caloric restriction on bone metabolism and bone mineral density in non-obese younger adults: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 2016;31:40-51
58. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar M, Zhou S, et al. Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21:7174
59. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355:1647-1659
60. Akoumianakis I, Antoniades C. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors as novel regulators of vascular disease. *Vascul Pharmacol* 2017;96-98:1-4
-