

선진국 노화과학 R&D 정책 및 연구 동향 분석

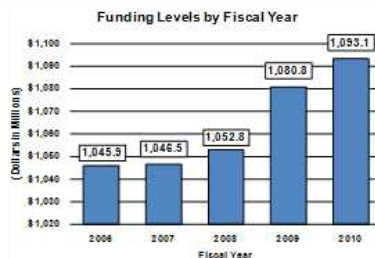
1. 정책동향

(1) 국제기구 - UN & WHO

- UN (United Nations)에서는 고령화 문제를 보다 슬기롭게 해결하기 위해 2002년 마드리드 선언문(Madrid International Plan of Action on Ageing, MIPAA)을 발표함
 - MIPAA는 1982년 오스트리아 비엔나에서 노화 관련 정책과 프로그램을 공식화한 최초의 노화 관련 국제조약인 노화에 대한 비엔나 국제 실행계획(Vienna International Plan of Action on Ageing)에 모태를 두고 있음
 - UN사회정책개발부와 UN경제사회실무부에 UN Programme on Ageing을 두어 마드리드 계획이 잘 추진되도록 지원하며 새로운 정책개발과 정보교환을 주요업무로 활동하고 있음
- UN 산하의 Global Action on Aging(GAA)은 노화 관련 중요 연구와 결과를 웹에 발표하여 미국을 비롯한 세계 각국의 소득지원, 건강증진, 인권 등 노화 관련 정책 및 프로그램을 연구함
 - GAA는 1994년 뉴욕의 UN 사무소에 비영리조직 형태로 설립되었으며 전세계 노인인구를 지원하기 위해 세계경제 속에서 고령자의 요구와 가능성 연구에 대한 역할을 지니고 있음
- UN은 21세기 노화에 대한 연구주제(Research Agenda on Ageing for the 21st Century)를 통해 중점연구 분야 및 우선순위를 제시
 - 자연과학적 측면에서 강조하고 있는 연구개발 분야는 건강노화를 유지할 수 있는 생의학적 연구
 - 노화과정에 따른 질병의 예방과 치료를 위한 기초적 기전연구
 - 고령에도 정상적인 일상생활을 수행할 수 있도록 신체와 정신의 기능을 극대화하는 기능적 장수 연구
 - 그리고 여러 가지 열악한 환경에서도 노인들이 높은 삶의 질을 구가할 수 있도록 보장해줄 수 있는 연구들을 강조하고 있음
- WHO(World Health Organization)는 Active Ageing 정책을 통해 인구고령화 현상을 대비하여 회원국에 능동적인 대처를 주문함
 - 개발도상국 노인들의 만성질환 특성분석, 노인인구의 비전염성질환, 만성질환 및 장애발생에 대한 주요인자 탐구, 노인의 건강문제를 대처할 건강증진 전략과 방법 등을 제안함

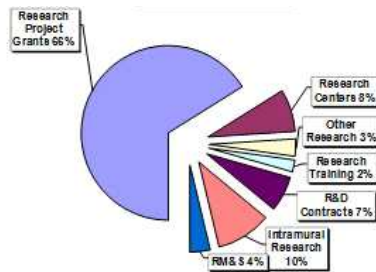
(2) 미국

- 미국은 공중보건법(Public Health Service Act) 제9조(Title IX)를 수정하여 「Healthcare Research and Quality Act of 1999」 법안 내용에 연구대상 상위 인구집단으로 노인을 명시함
 - 과학적 연구와 임상적 질 향상 유도, 보건의료체계 구현, 질환예방 등을 통하여 효과성 높은 보건의료 서비스를 제공
 - 노화연구는 NIA(National Institute on Aging), AOA(Administration on Aging) 등 공공기관을 중심으로 각 대학 연구소에서 참여
- NIA는 노인건강 및 웰빙을 증진하기 위한 노화의 근본을 이해하기 위한 국가 차원의 과학적 연구를 선도
 - Action Plan for Aging Research를 통해 ①노인의 건강과 삶의 질 향상, ②건강한 노화과정의 이해, ③고령자와 인구 사이의 건강 불균형 감소, ④노화연구 지원 자원 확대를 4대 목표로 제시
 - 기초연구 성과의 임상연구 연계를 위한 미래 연구, 프로그램 관리 및 정보 확산 등 노화 연구를 위한 인프라 구축을 강조
 - 연간 10억 달러 이상인 NIA의 예산은 2008년 이후 크게 증가하고 있으며 2010년 예산 중 내부연구(intramural research) 예산은 전체의 10% 수준(1억 달러)이며 대부분의 예산은 외부에 지원되고 있음(그림 14, 15).
 - 이는 자체적으로 해결되지 않는 연구들은 외부 대학 또는 연구기관들과 컨소시엄 형태의 연구를 추진하거나 독립적인 연구를 수행하게 해서 연구 효율을 높이기 위한 전략임.



출처: <http://www.nia.nih.gov/AboutNIA/BudgetRequests/FY2010/budgetgraphs.htm>

그림 14. NIA의 최근 5년간 예산 현황 (2008 ~ 2010년)



출처: <http://www.nia.nih.gov/AboutNIA/BudgetRequests/FY2010/budgetgraphs.htm>

그림 15. 2010년 NIA의 예산 구성 분포도

표. NIA의 노화과학 연구 주요내용

4대 주요목표	세부목표	실행방안
노인의 건강과 삶의 질 향상	노화 관련 질환, 장애 예방 및 감소	a. 질환의 원인규명 및 초기진단 향상 b. 신규 치료 및 예방법 개발 c. 건강한 생활습관 및 의약품 사용 d. 질환부담 경감 및 건강증진을 위한 임상연구 실시 e. 임상시험 및 임상연구에 필요한 인프라와 자원 확대
	육체적 건강과 기능 유지	a. 노인의 신체장애 속도 감소에 대한 이해 b. 건강한 생활습관 증진을 위한 방법 개발 c. 호르몬 대체법 및 건강보조식품 평가 d. 의료시스템에서 노인과의 상호작용 향상 e. 만성질환 개인대처 향상 및 간병인과 가족부담 경감
	노인들의 사회적 역할과 대인관계 형성 기회증가 및 사회적 고립 감소	a. 노인의 가치 있는 역할과 독립성 유지에 대한 방법 연구 b. 가족기능 증대 c. 노인 무시 및 학대 감소 d. 건강관리 및 장기요양 향상 e. 임종에 대한 관리 증진 f. 노인과 그 가족들이 질환에 의한 건강, 수입, 기능변화에 대한 대처방안 연구
건강한 노화과정 의 이해	노화, 건강, 장수의 비밀 규명	a. 노화과정 조절인자 연구 b. 인지, 감각 및 물리적 기능을 최대화하는 생물학적·환경적 요소 규명 c. 노화, 장수, 노화질환 및 행동 관련 유전자 발견 d. 건강, 웰빙 및 장수를 증진하는 사회적, 정신적 요소 및 생활습관 연구 e. 정상적 노화와 질환의 연관을 없애는 연구
	뇌의 기능, 인지 및 기타 다른 행동의 유지 및 향상	a. 정상 두뇌의 노화와 신경퇴화질환 사이의 차이점 규명 b. 장수노인의 정상인지와 뇌기능 규명 c. 최적의 인지기능을 위한 유전적, 분자적, 세포적, 환경적 요인의 상호작용 이해 d. 학습, 주의, 기억, 언어, 유추, 판단 등 인지에 대한 증진
노인인구 사이의 건강 불균형 감소	소수민족그룹 노인의 활동적인 수명 증가와 건강상태 향상	a. 소수민족그룹에서의 질병 발생율 및 발생과정 분석 b. 연구에서 소수민족그룹 포함 증가 c. 다양한 인구에 적합한 건강한 노화를 위한 예방법 개발 d. 문화적으로 적합한 건강관리 방법 향상 e. 정보확산을 위한 방법 개발 f. 건강한 생활습관과 건강증진 방법 향상
	인종, 민족, 성별, 환경, 사회경제, 지역, 문화에 따른 건강 차이 이해	a. 특정 집단에서의 정상 노화과정 연구 b. 성인건강에 대한 초기수명 인자의 효과 연구 c. 건강차이와 원인 관련 필요 데이터 개발 d. 인종, 문화, 민족의 기능적 정의 증진 e. 인종, 민족, 경제상태, 교육 및 경력이 건강에 미치는 영향 연구
	노인의 건강, 경제상태 및 삶의 질 모니터링 및 정책 반영	a. 노인건강 및 기능변화 및 요인 연구 b. 정책에 유용한 정보 제공 c. 질환비용, 건강수명, 장수에 대한 비용 및 경제적 부담 데이터 생산 d. 노인인구 및 질환에 대한 전세계 부담 모니터
노화 연구를 지원하는 자원 확대	노화연구에 필요한 다양한 연구인력 확보 및 훈련	
	연구능력을 최대한 발휘할 수 있는 NIA 연구력과 전문적 연구환경 조성	
	대중, 과학단체 및 보건의료 전문가들에게 정확한 정보 제공	
	연구자원의 개발 및 공급	

출처: National Institute on Aging, "Action Plan for Aging Research: Strategic Plan for Fiscal Years 2001-2005" (www.nia.nih.gov)

(3) 일 본

- 일본은 노인연구에 대한 지원 법령을 「고령사회대책기본법 제13조 (조사연구 등의 추진)」에 명시함
 - 고령자 특유질병 예방 및 치료에 대한 조사연구, 복지용품에 대한 연구개발 등을 추진(고령사회대책대강령에 노인연구 지침 제시)
- 고령자의 특유질병 및 건강증진을 위한 치매, 암, 만성질환 연구에 중점

- 치매, 암 등 고령자 호발성 질환 연구(장수과학종합연구사업)
- 암, 심근경색, 뇌졸중, 치매 및 골절 등에 대한 유전체학, 단백질체학 등을 이용한 치료기술, 신약연구 및 자가재생을 이용한 재생의료 실현을 위한 연구
- 노화의 원인이 되는 유전자요인이나 환경요인 등 노화억제 기작에 대한 기초연구 및 임상연구
- 혁신적이며 독창적인 신약개발을 위한 연구, 만성질환 극복을 위한 관련 유전자의 탐색 및 기능연구(인간과학종합연구사업)
- 신경퇴화 질환 관련 유전자 탐색, 기능연구, 뇌기능 회복연구
- 복잡한 노화 기전의 이해, 획기적 신약개발을 위한 게놈연구 등 기초연구 결과를 새로운 치료기술 개발에 연결하는 중개연구
- 단백질의 구조·기능의 규명으로 개인 맞춤형 예방·치료기술 개발 및 줄기세포를 이용한 재생의료의 실현에 대한 연구개발
- 단백질 등의 다양한 분자활동을 살아있는 상태로 영상촬영하여 종양진단 및 뇌기능 분석으로 이어지는 분자이미징 연구

- 1995년 국립장수의료센터 산하에 NILS(National Institute for Longevity Science) 설립
 - NILS는 일본의 장수과학 및 의료연구의 중심적 기관으로 주요 연구분야는 노화기전 연구부터 노화 정책연구까지 다양함
 - 노화 메커니즘의 규명과 조절, 알츠하이머, 골다공증 위주의 노인성질환의 발병기전 규명과 예방·치료법 개발
 - 고령자의 구강질환 연구, 고령자의 재활의학 연구, 고령자 관련정책 연구 등

(4) 영 국

- 영국은 고령화에 대응하여 2001년 제정된 「노인을 위한 국가서비스 협약」은 10개년 중장기 계획으로 노인들을 위한 보건 및 복지 서비스 제공에 공정성과 질 향상을 위한 지침을 마련함
 - 노인을 포함하여 심장질환, 암, 소아집중치료, 정신보건, 당뇨, 장기요양치료, 신장 등의 8

개 분야를 지정함

- 노화에 대한 장기적 연구, 치료서비스 제공에 대한 평가, 지속적인 치료서비스에 대한 연구 등을 연구과제로 제시
- 노화종합 관련 전문 연구기관은 설립되어 있지 않으나 정부 관련기관인 연구의회 (Research Council), 교육기관 및 자선 기관에서 프로젝트 형식의 컨소시엄 연구를 수행
- 노인 관련 연구비 지원은 MRC¹⁾, BBSRC²⁾, EPSRC³⁾ 등을 통해 이루어지며 자선단체로는 Help The Aged 및 AGE Concern 등이 있음
 - 보건부⁴⁾ 산하 국립연구기관인 NIHR⁵⁾, NICE⁶⁾, NHS Institute for Innovation and Improvement 등이 있어 주요 연구기관임
- MRC의 노화 관련 지원 연구과제는 노화기전 연구, 역학연구, 뇌질환 연구와 정신건강, 뼈 관련 합병증 연구, 요실금 및 전립성 장애에 관한 연구, 재활 관련 연구, 시각 및 청각 관련 연구 등임
 - 노화기전은 알츠하이머, 파킨슨 등 노인 질환자로부터 DNA 수집 및 유전자 연구, 마우스 모델 연구로 질환기작 이해 및 세포소멸 조절 연구를 포함
 - 역학연구는 노인들의 식생활과 암, 당뇨, 류마티스 관절염 등 빈도가 높은 노인질병 관계 연구, 노인성 장애의 요인과 합병증에 관한 연구, 노후 환경과 질병의 관련성에 관한 생물학적, 사회학적 메커니즘 연구를 포함
 - 뇌질환 및 정신건강은 치매의 단계별 분자적 변화와 인지력 약화 원인규명 연구, 알츠하이머 가족력 발병연구, 뇌졸중 또는 부상으로 인한 뇌세포의 손상 방지연구를 포함
 - 뼈 관련 합병증 연구는 유전적, 식생활 등 일상생활과 노인의 골다공증 연구, 여성 폐경기 이후의 골다공증 치료와 호르몬 변화 연구, 척추 관절염의 위험요인과 예방 및 치료에 관한 연구를 포함
 - 재활 관련 연구는 75세 이상 노인들을 위한 효과적이며 다양한 재활방법 모색과 사망률 감소 및 삶의 질 향상을 위한 연구
- BBSRC는 영국 8개 연구의회 중 하나로 생물학 연구분야의 주요 대학 및 연구센터에 연구예산을 지원함
 - 노인의 사회행동, 임상, 사회경제 등 다학제적 노화 종합연구를 통해 노인들의 삶의 질 향상을 도모하기 위한 정책 및 실행가이드 구축 프로그램인 ‘The New Dynamics of Ageing’을 지원함

1) Medical Research Council

2) Biotechnology and Biological Sciences Research Council

3) Engineering and Physical Science Research Council

4) Department of Health, DOH

5) National Institute for Health Research

6) National Institute for Clinical Excellence

(5) 독일

- 독일의 대표적인 노화 관련 연구기관으로는 DZFA (The German Center for Research on Ageing)과 FLI(Leibniz Institute for Age Research - Fritz Lipmann Institute) 등이 있음
- DZFA는 1995년 하이델베르크 대학 내 설립된 노화 종합 전문 연구기관으로 노인 관련 심장질환, 정신건강, 역학 등 생물·환경·사회학 분야의 연구를 담당해 옴
- FLI는 Leibniz 연구협회(Leibniz Research Association)에서 설립한 생의학 연구 중심의 노인 연구기관임
- 독일 연구협회인 The Max Planck Society에서는 자연과학, 생명공학, 사회과학 및 인류학 관련 연구를 실행하고 있으며 노화과정과 생화학 메커니즘 규명을 위한 ‘막스플랑크 노인생물학연구소(Max Planck Institute for the Biology of Ageing)’ 설립을 추진 중임
 - 연구소는 2012년까지 설립될 예정이며 300명의 직원을 고용하여 4개 연구부와 4개의 독립적 연구그룹을 구성할 계획임

(6) 스웨덴

- 스웨덴은 정부의회인 FAS (The Swedish Council for Working Life and Social Research)에서 노인에 대한 연구지원을 담당하며 주로 대학의 연구기관에서 연구가 추진되고 있음
- 대표적인 노화 관련 연구기관으로는 NISAL(National Institute for the Study of Ageing and Later Life)과 ARC(Ageing Research Center)가 있음
 - ARC는 FAS에 의해 2000년에 설립되어 카로린스카연구소와 스톡홀름대학을 중심으로 연구를 추진함
 - 주요 연구 분야는 알츠하이머 및 치매의 위험인자 규명, 성별에 따른 뇌기능과 인지기능의 차이연구, 사회·경제력에 따른 건강과 노화 비교연구 등으로 이루어짐

3-2. 연구 동향

(1) 노화의 원인 규명을 위한 다양한 가설과 분자기전 연구

- 최근 노화에 대한 연구가 활발히 진행되면서 노화의 원인을 규명하는 여러 가지 가설들이 등장하고, 검증받고 있음.
 - 대표적인 가설들로는 “텔로미어 소멸론”과 “산화적 손상 이론” 등이 있으며, 최근 노화 연구가 활성화되며 생체내의 대사 활성을 통해 노화를 설명하고자 하는 “식이제한 이론”, “세포호흡 이론”, “신경내분비 이론” 가설들이 나오며 큰 주목을 받고 있음.

- 이러한 가설들을 뒷받침하는 노화의 분자적 기전들이 연구되면서 많은 노화의 조절인자들이 세포 증식이나 여러 대사질환에도 관련되어 있음이 밝혀지게 되었으며 이미 상용화된 질환 치료제들의 노화억제제로써 작용 가능성도 연구되고 있음.

○ **텔로미어 소멸론**은 염색체 끝 부분의 핵산 서열인 텔로미어 (telomere)가 세포가 분열할 때마다 길이가 짧아져서 수명과 깊은 연관관계가 있는데서 나온 이론임.

- 즉, 세포 분열시마다 조금씩 줄어들어서 다 없어지고 나중엔 작은 매듭만 남게 되는데, 이러한 노화점 (Senescence point)에 이르게 되면 세포가 복제를 멈추게 되며 노화되어 죽게 되는 것임.

* 텔로미어 소멸론이 주목을 받게 된 이유로는 1996년 월머트 교수에 의해서 탄생한 복제양 돌리의 조로 현상이 있음. 돌리는 2002년에 6살의 나이로 사망하였는데, 이는 양의 평균 수명인 10~12년의 절반에 해당함. 사인은 노화에 의한 혈관 합병증이며, 이는 노화 현상에 의한 것이었음. 즉, 이식 받은 어미 양의 체세포 나이가 이미 5살이었으며 돌리는 그 나이를 그대로 물려받아서 태어날 때에 이미 5살이었으므로 어린 나이에 조로해서 죽었으며, 이는 짧아져 있는 텔로미어의 길이 때문이라는 가설임.

- 그러나, 이후 이러한 설명의 과학적 문제점이 부각되고 **노화된 개체 세포를 이용한 체세포 복제로도 정상 수명을 가진 개체가 출현할 수 있다고 반박**되면서 학계의 비상한 관심을 끌었음.

○ 미국 NIH 산하 노화연구소(NIA)는 텔로미어 관련 특허를 독점하고 있는 생명공학연구회사인 제론사에 10억 달러 규모의 재원을 대는 조건으로 공동으로 텔로머라제 억제제 개발에 나서고 있음.

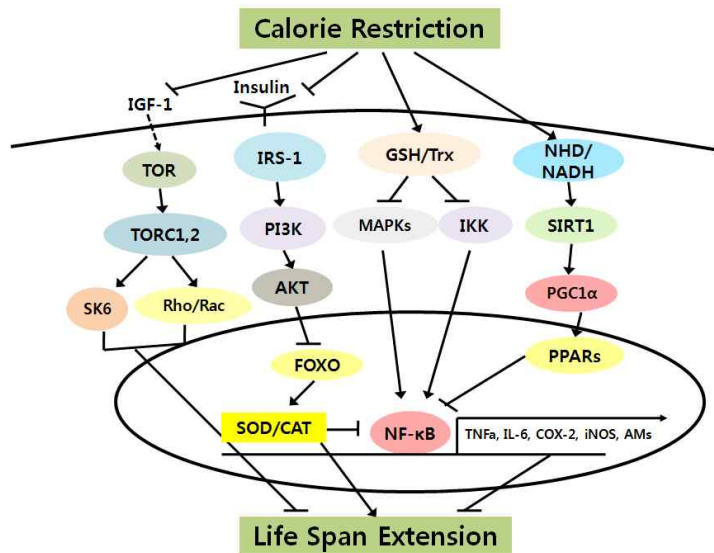
- 미국 노화연구소와 제론사가 텔로미어 억제제 개발에 독점적인 지위를 차지하고 있으며 현재 Imetelstat과 GRNVAC1 등의 텔로머라제 억제제가 폐암, 유방암, 혈액암 등의 새로운 치료제로 임상 1상 또는 2상에 있음.

○ 2011년 스페인 Life Length사와 미국의 Calvin Harley 박사가 설립한 Telome Health사에서 혈액으로부터 텔로미어 길이를 측정하여 생물학적 나이를 예측하려는 산업적 적용을 시도하고 있으며 현재 미국과 EU에서 임상 승인을 요청 중에 있음.

○ **산화적 손상 이론**은 세포의 대사에 의해서 생성되는 산화적 스트레스 물질들이 몸속에 축적되면 노화를 유도한다는 이론임.

- 세포 손상에 관여하는 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)으로는 O₂, H₂O₂, ·OH 등이 있으며, 미토콘드리아, 피옥시즘, xanthine oxidase (XOD), NADPH oxidase 및 cyclooxygenase (COX) 등의 다양한 효소들로부터 생성됨.

- 또한, NO₂, HNO₂, ONOO⁻와 같은 활성 질소종 (reactive nitrogen species, RNS)들이 염증 반응시 대식 세포, 호중구 및 다른 면역 세포들의 면역 반응으로 인해 다량 생성되며 산화적 스트레스를 유발함.
- **식이제한**은 효모에서 인간에 이르기까지 노화지연과 수명연장의 효과적인 방법으로 많은 노화연구가 이 기전을 밝히는데 집중하고 있음.
 - 1935년 미국의 C.M. McCay에 의해 제안된 식이제한은 평균수명과 최대수명을 연장시킬 뿐만 아니라, 노화와 관련된 질환의 발병을 감소시키는 가장 강력한 노화 조절법으로서 항노화의 양성대조군 (positive control)으로 여겨지고 있음.
 - R. Holliday와 T.B. Kirkwood 등은 식이제한이 성장보다 보존, 수복, 생존능이 더욱 크게 작용하여 산화 스트레스에 대한 저항성을 높인다고 보고하였음. 이에 의해서 각 기관들의 산화적 손상을 감소시켜 수명을 연장시킨다는 주장이나 구체적 분자 기전에 대한 연구는 미비하며, 이에 근거한 노화 제어기술 개발 연구도 미흡한 상태임.
 - 2000년대에 들어서면서 식이제한에 의한 에너지 대사의 변화가 노화지연으로 이어지는 기작이 분자적 수준에서 밝혀지면서, 그 핵심 유전자인 SIRT1에 대한 연구들이 주목을 받고 있음.
 - 현재까지 거론되고 있는 식이제한에 의한 노화제어 분자기전에는 식이제한이 insulin/IGF-1, TOR 신호전달경로와 redox 신호전달경로를 억제하고, SIRT1 신호전달경로를 활성화해서 노화를 제어할 것으로 생각되고 있음.



출처 : 정해영 등, 분자세포 생물학 뉴스, 2009
 그림 16. 식이제한을 통한 노화제어의 신호전달경로

- 식이제한의 작용기전 중 체내 영양소를 감지하는 TOR (target of rapamycin) signaling과

insulin/IGF-1 signaling를 통한 작용기전이 가장 잘 알려져 있음.

- 식이제한 조건에서는 이 두 경로가 감소하며, 식이제한 조건 하에서라도 이 경로가 활성화되어 있으면, 노화 지연 효과가 나타나지 않는 것으로 밝혀짐.
- 체내의 에너지 수준을 감지하는 유전자인 AMPK와 sirtuin 또한 노화에 있어 핵심역할을 하는 것으로 알려지고 있음.
 - 꼬마선충을 통해 AMPK를 과발현시키면 수명이 증가하고, AMPK가 저해되었을 때 식이제한에 의한 수명연장 효과가 감소되는 현상이 관찰되었음.
 - 당뇨병 치료제인 metformin은 AMPK의 활성을 증가시키는 물질로서 이미 쥐의 수명을 연장시킬 수 있음이 증명되었고⁷⁾ sirtuin의 활성을 증가시키는 resveratrol 역시 항노화 기능이 입증됨⁸⁾.
- 최근 연구들은 세포호흡이 일어나는 미토콘드리아의 효율적 작용과 적절한 세포호흡 억제가 노화억제에 필요하다는 관점으로 진행되고 있으며 미토콘드리아 내의 세포호흡 조절자인 PGC-1 α 의 활성화와 노화와의 연구가 활발히 진행 중임⁹⁾.
- 성장호르몬, 성호르몬, 멜라토닌, 아디포넥틴과 같은 다양한 호르몬들과 노화와의 관계가 연구되고 있으며, 이들을 직접적으로 노화억제나 노인성 질환치료제로 사용하는 접근도 시도되고 있음¹⁰⁾.
- **노화의 분자염증 가설**에 의하면, 활성산소에 의한 산화스트레스에 의해 NF- κ B가 활성화되어 염증 단백질인 Cox2, iNOS, TNF- α , IL-1, 6 및 염증유발 접착분자인 VCAM-1, E-selectin, ICAM-1, P-selectin의 발현증가로 세포 및 조직 손상이 축적되며, 미세한 염증반응이 지속되어 그에 따라 노화가 촉진될 것임 (그림 17).
 - 이는 노화과정에서 초기 염증반응의 조절이 손상되어 만성적으로 지속됨으로써 노화촉진이나 노화질환으로 연결되며, 이들은 노화제어군인 식이제한에 의해 제어됨이 입증되었음.
 - 이러한 분자염증반응에서 redox 감수성 전사인자인 NF- κ B는 중요한 역할을 담당하며, 따라서 NF- κ B활성을 조절하는 PPARs, HDAC, phosphatase, kinase 등의 여러 단백질도 매우 중요함을 시사함.

7) Anisimov, V.N. *et al.* Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle* 7, 2769-2773 (2008)

8) Pearson, K.J. *et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 8, 157-168 (2008)

9) Kenyon, C.J. The genetics of ageing. *Nature* 464, 504-512 (2010)

10) Banks, W.A. *et al.* Effects of a growth hormone-releasing hormone antagonist on telomerase activity, oxidative stress, longevity, and aging in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107, 22272-22277 (2010)

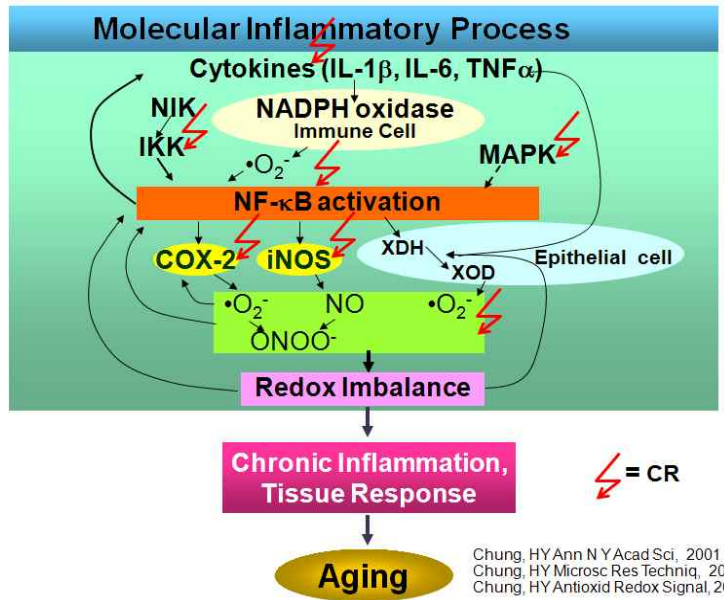


그림 17. 노화의 분자 염증 가설

- 2001년 인간 유전체의 해독 이후 Genomics 연구가 급격히 발달하며, 최근에 인간을 비롯한 포유류 동물들의 노화 분자 지도 (Molecular Map of aging)가 완성되었음 (Zahn JM et al, PLoS Genetics 3: 2326-2337, 2007).
- 인간과 유전자가 80% 유사한 쥐는 2년 안에 죽는데, 쥐의 사촌격인 날다람쥐 (flying squirrel)는 거의 20년의 수명을 갖고 있으며 인간과 유전자가 98.8% 유사한 침팬지는 인간의 수명의 반인 50-60년을 사는데 그 이유를 밝히기 위한 연구가 필요함.

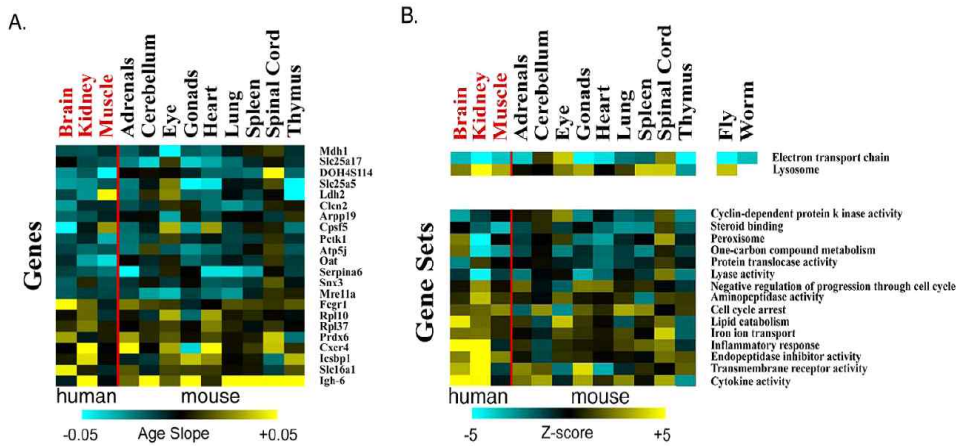


그림18. 노화 수명 지도 (Age map)

노화를 일으키는 생체 네트워크의 기작을 찾기 위해서 쥐, 인간, 파리와 벌레에서 노화 관련 유전자의 발현 변화를 비교했음.

(2) 노화 연구의 패러다임 변화를 일으키는 최신 연구 성과

- 오랫동안 노화는 피할 수 없는 비가역적인 자연현상으로 여겨져 왔으나, 최근 연구 결과들은 노화된 세포 또는 개체를 가역적으로 젊은 상태로 되돌릴 수 있다는 연구 결과들이 나오고 있음.
 - 이에 따라 노화 연구는 패러다임의 변화를 경험하며 과거와는 전혀 다른 새로운 차원으로 발전하고 있음.
- 노화된 개체 및 세포를 가지고도 온전한 유도만능줄기세포 (iPSC) 제작이 가능하다는 연구 결과가 보고되어 노화 세포에도 전방위적 분화가 가능한 시스템이 보존되어 있음이 밝혀졌음.
 - 프랑스 국립보건의학연구소(Inserm)의 연구팀이 74, 92, 94, 96, 101세 노인들에게서 채취된 세포들(centenarian human cells)을 iPSC 기술을 이용하여 회춘시키는 데 성공함 (*Genes & Dev.* 2011, 25:2248-2253).
 - 이 세포들을 in vitro에서 역분화시켜 iPSC로 만든 다음, 노화의 흔적을 지워 인간배아줄기세포(hESCs)와 같은 상태로 만들었음.
 - 지금까지 iPSC기술을 최고령 층의 노인에게 적용하는 것이 세포의 노쇠(senescence) 때문에 어렵다고 알려져 있었으나 Inserm 연구팀은 이 문제를 해결함.
 - 이는 iPSC 분야의 획기적인 업적이며, 재생의학분야의 커다란 진보로 iPSC를 모든 연령대의 환자들에게 적용 가능한 치료도구로 적용할 수 있으므로 현재 노화 학계의 큰 주목을 받고 있음
- 미국 스탠퍼드대학교의 연구팀이 생후 3개월 된 마우스의 피를 이용하여 늙은 마우스로 하여금 새로운 뇌세포를 만들게 하는 데 성공함 (*Nature* 2011, 477:90-94).
 - 연구팀은 피 속에 존재하는 재생인자가 정확히 무언인지를 밝혀내지는 못 했지만 혈액을 통해 운반되는 화합물의 하나인 CCL11 (eotaxin)이 실제로 뇌의 노화를 촉진하는 것을 규명하여 신경퇴행성질환 치료의 새로운 전기를 마련하였음
- 미국 Dana-Faber Institute의 Depinho 박사 연구팀은 텔로머레이스의 재활성화를 통해 마우스의 조로증을 역전시킬 수 있다는 연구결과를 발표함 (*Nature* 2011, 469:102-106).
 - 텔로머레이스가 결핍되도록 유전자 조작된 마우스는 빨리 늙지만, 텔로머레이스를 대체할 경우 마우스를 원상태로 회복시킬 수 있음을 관찰함.
 - 이 연구결과는 텔로머레이스 활성화 요법이 생명을 연장하고 건강한 생활을 영위하기 위한 여러 가지 방법 중의 하나임을 제시함
- 미국 메이요클리닉의 연구팀은 체내에서 '노화세포'를 제거한 결과 수명은 연장되지 않지만 근육 소실과 백내장 등 대표적 노화증세가 나타나지 않음을 밝혀냄 (*Nature* 2011, 479:232-236).

- 수명 노화세포는 고령 노인의 경우 전체 세포의 10%를 차지는 데 연구팀은 노화세포가 노화에 따라 늘어나는 p16-ink4a 단백질의 유전자를 작동시킨다는 데 착안하였음
 - 특정 약물을 투여하면 노화세포를 자유롭게 제거할 수 있는 유전자 변형 생쥐를 만들어 노화세포와 노화증세와 연관 관계를 실험하였고 노화세포가 처음부터 제거된 생쥐는 고령에 이르러서도 대표적인 노화증세인 백내장과 근육 소실이 발생하지 않았으며 운동능력도 더 뛰어남을 관찰함.
 - 이번 연구로 더 이상 분열하지 않는 세포, 즉 노화세포가 축적되면 실제로 조직의 노화를 촉진한다는 사실이 처음으로 밝혀짐
- 로체스터대학의 연구팀이 세포가 스트레스 상황을 인식하고 DNA 손상을 복구하기 위한 DNA 수선 기구를 촉진시키는 새로운 기전을 밝힘 (Science 2011, 332:1443-1446).
- 장수유전자로 알려진 시르투인(sirtuin)은 단백질 탈아세틸화효소로 칼로리 제한에 따른 수명 연장 효과를 주는 데 이 중 하나인 SIRT6이 결핍되면 심각한 대사적 불균형, 유전체 불안정성이 증가함을 관찰함.
 - 따라서 SIRT6의 활성을 증가시키는 화학적 활성인자를 규명하면 특정 노화 연관 질병의 발병을 막을 수 있는 치료법의 개발에 적용될 수 있음을 제시하고 있음
- 미국 스탠퍼드대학의 브루넬박사의 연구팀이 예쁜꼬마선충 모델에서 자기의 자손에게 장수(longevity)의 특성을 전달할 수 있음을 발견함 (Nature 2011, 479:365-371).
- 수명과 관련된 유전자의 발현이 유전자 돌연변이가 아니라 후성학적 변화라는 관점에서 연구를 수행함. 수명이 2-3주인 꼬마선충을 최대 30%까지 오래 살게 하면 이 특성이 후손에게 유전됨.
 - 이러한 특성은 3대까지만 지속되고 4대부터는 평균수명으로 돌아옴. 본 논문은 노화를 후성학적관점에서 최초로 다룬 획기적인 발견으로 평가되고 있음
- 미국 아이오와대학의 Christopher Adams 박사 연구팀은 질병과 노화로 인한 근육의 손실을 막는 천연 물질을 사과껍질에서 발견함 (Cell Metab. 2011, 13:627-638).
- 백화사설초, 하고초, 비파엽에서도 다량으로 포함된 우르솔산(ursolic acid)이 근육의 인슐린/IGF-1 신호전달을 조절함으로써 근육을 강하게 유지시켜 줌을 마우스의 실험을 통하여 관찰함
 - 근육소실이 노화의 주요 특징 중의 하나이므로 이 증상을 예방하거나 회복시키는 치료법은 부재인 상황에서 이를 건강하게 유지시켜주는 치료제로써 사용될 수 있음을 제시하고 있음
- 미국 스탠포드 대학 Rando 교수팀은 노화를 유도하는 수용성 인자의 존재에 대해서는 근육 노화의 연구모델을 통해 활발히 연구 중임
- 나이가 들어감에 따라 근육의 재생 능력이 감소함을 관찰하였고¹⁾, 늙은 세포를 젊은 세포

의 미세환경이나 젊은동물의 혈액에 노출시키면 젊은 세포로 복원됨을 관찰함²⁾.

- 이러한 결과는 노인의 전구/줄기세포 기능 감소와 조직 재생 능력의 감소가 세포 자체의 변화보다는 세포 주변의 환경(niche), 또는 혈액 성분의 변화에 기인한다고 주장함³⁾

(3) 노화 인자의 발굴 및 제어 연구의 활성화

- 노화의 분자기전연구가 진행됨에 따라 새로운 노화 인자들이 속속 밝혀지고 있으며, 이러한 인자의 제어를 통해서 노인성 질환(Aging-associated disease)을 예방 및 치료하고자 하는 새로운 연구 방향이 나타나고 있음.
 - 노화 인자의 역할이 규명되고 있는 대표적인 노인성 질환으로는 암, 당뇨 등과 골다공증과 관절염을 포함하는 근골격계 질환, 심장 및 뇌혈관질환, 백내장 등 안질환, 알츠하이머와 우울증 등 신경계질환 등이 있음.
- 대표적인 노화 인자의 하나인 sirtuin은 NAD-dependent deacetylase 활성과 ADP-ribosyltransferase 활성을 가지고 있음.
 - Sirtuin의 기능 및 활성이 노화에 따라 감소하며 이에 따라 다양한 노화 관련 질환에 관여하고 있음이 최근 밝혀지고 있음.
 - Sirtuin의 활성을 증가시키는 수단을 이용하면 다양한 조직의 노화 및 노화 관련 질환을 억제하는 것으로 밝혀지고 있어서 노화 인자 제어의 중요성이 규명되고 있음.
- 노화 인자들이 노인성 질환의 발생과정에서 수행하는 역할을 규명하고 이를 제어(노화 인자의 활성을 제어하는 물질 혹은 분자생물학적 수단)함으로써 노인성 질환의 발생을 억제하거나 치료할 수 있음.
 - 이 방법은 노인성 질환에 대한 혁신적인 예방 및 치료법으로 개발될 수 있음.
- 특정 조직의 노화를 조절하는 수용성 인자가 존재한다는 연구 결과로 인해서 이를 제어하기 위한 연구 개발이 활발히 이루어지고 있음
 - 2006년 미국 스탠포드대학 Rando 교수 연구팀은 젊은 쥐와 늙은 쥐의 혈관계를 연결하여 혈액 내의 수용성 인자들을 공유하면 늙은 쥐의 노화된 근육 조직이 다시 젊은 상태로 환원 시킬 수 있다는 연구 결과를 발표하였음⁴⁾.
 - 노화에 의해 증가되는 혈액 내 Wnt 단백질에 의한 Wnt 신호활성 및 근육 재생세포의 노화를 유도하는 notch 신호 활성화에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있음.
 - 뇌신경재생세포의 노화 및 재생 결손을 유도하는 CCL11과 같은 노화 수용성 인자 연구가 진행 중임.

1) Rossi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005;102:9194-9199, Brunet and Rando, Nature 2007;449:288-291

2) Conboy et al., Nature 2005;433:760-764

3) Rando, Nature 2006;441:1080-1086

4) Rando, Nature 2006;441:1080-1086