

Biological aspects of aging

유형준* 한림의대·한강성심병원 내과



연자 약력

서울의대(1977년도) 및 同 대학원 졸업(의학박사)
 서울대병원 내분비대사내과 (전문의)
 덴마크 하계돈 당뇨병 연구소 연구원
 일본 동경대학 의학부 노년병학교실 및 同 부속병원 노인과 연구교수

1. 노화란

노화란 무엇인가? 태어나서 사망에 이르기까지의 생명 사이클에 의해 사람은 성숙기에 이르고 나면 모든 기능이 저하되고 약화되어 결국엔 사망에 이른다. 바로 이 과정을 노화라 이르며 노화에 따라 신체기능이 변화하는 것을 노화현상이라 한다. 노화와 노화현상이란 말을 구분하지 않고 뭉뚱그려 '노화'라 이르기도 한다.

학자들에 따라 노화를 정의하는 2가지의 대표적 주장이 있다. 하나는 수정(受精)에서 죽음까지의 생체변화를 이르는 광의의 노화이고 다른 하나는 성숙기 이후의 생체변화만을 가리키는 협의의 노화이다. 전자를 통상 가령(加齡)현상[aging], 후자를 노화(senescence)라 한다. 실제로는 둘을 혼동하여 사용하고 있으나 엄밀한 의미에선 후자를 노화라 하는 것이 일반적 추세이다.

노화의 가장 간단한 표식은 세월의 흐름(the passage of time)이다. 그러나 노화를 세월의 길이로만 표시하는 것은 극히 제한적이며 의학적으로도 별로 쓸모가 없다. 사람의 노화에 대한 단일 생물학적 표지자(biological marker)가 없기 때문에 보통 통계적 개념으로 노화를 정의한다. 즉, '대부분의 사람들에서 조직과 장기가 변화되는 동안에 일어나는, 대체적으로 현저한 급성장애를 일으키지 않는, 해부학적 생리학적 변화(들)'을 노화라 한다.

일반적으로 근육질량의 소실, 렌즈의 혼탁, 균형 유지 능력 감소, 사고 속도의 저하 등과 같은 변화들을 '정상 노화(normal aging)' 변화로 본다. 정상노화라는 말은 통계적 단어이다. 정확하게는 일정연령에서 대다수의 사람이 그 기간동안 경험해온 생리적 변화들의 축적을 의미하는 것으로 '보통 노화(usual aging)'라는 말이 더 낫다. 이에 맞대어 '성공노화(successful aging)'는 나이에 따른 생리적 변화가 최소한인 사람들의 노화를 가리킨다. 각각을 'ordinary aging' 또는 'vigorous aging' 이란 말로 바꾸어 사용하기도 한다.

2. 노화의 특징

일반적으로 노화의 기본적 특징을 다음과 같이 요약 할 수 있다.

우선 제 1로서 노화는 사람에 따라 속도의 차이는 있지만 불가피 하다는 것. 제 2로 노화는 환경인자에 의한 영향을 받지만 기본적으로는 유전인자에 의해 규정되어 있는 과정이라는 것. 제 3으로 노화는 시간의 경과와 함께 일어나고 한번 일어나면 불가역 하다는 것. 제 4로 노화와 함께 일어나는 변화는 기능의 저하를 동반하며, 그것은 생체에 있어서 유해하다는 것이다.

노화에 따른 신체 전반적인 기능의 저하는, 환경의 변화에 대한 정보량의 감소와 정보전달 능력의 저하를 초래하고, 그 결과 환경의 변화에 대한 반응성이 저하된다. 이것을 노화에 따른 순응성의 저하라 하며, 한번 상해를 받으면 그 회복이 점차 어렵게 되고, 결국 환경의 변화에 대해 자기자신의 신체 항상성을 지킬 수 없게 되어 사망에 이르게 된다.

3. 노화현상

일반적으로 노화에 따른 신체변화를 노화현상이라고 한다. 노인들은 젊은 사람에 비해 모든 장기의 기능이 저하되어 있으며 그 때문에 노화현상이 나타난다. 노화현상에는 두 종류가 있다. 그 하나는 나타나는 시기의 차이가 있다 하더라도 누구에게나 인정되는 변화로서 생리적 노화현상이라고 불리며, 다른 하나는 생체에 좋지 않은 환경 인자의 장기간에 걸친 축적 또는 질병에 의해 나타나는 변화로 병적 노화현상이라고 불리고 있다. 결국 노인에게는 생리적 및 병적 노화현상이 복잡하게 혼합되어 있다고 평가되어 후자에 대해서는 개체의 차이가 극히 크다는 것이다.

1) 생리적 노화현상(physiologic aging)

노화에 따라 장기의 실질세포수가 서서히 감소하기 때문에 장기는 위축하고, 그 장기의 기능저하는 대부분 계속해서 진행하지만, 생리적 노화에 대한 장기의 기능저하는 극히 서서히 진행되기 때문에 통상적인 일상생활에 지장을 초래하는 일은 거의 없다. 그러나 노인에게는 건강하다 할지라도 젊은 사람과는 다른 신체적 특징이 있다.

우선 외관적 변화로서 백발, 대머리, 피부의 주름, 검버섯, 뺨뺨한 털(毛)의 다발(多發), 각막 주변부에 나타나는 둥근 모양의 백탁 즉 '노인의 환' 등이다.

둘째는 소위 예비력의 저하이다. 노인은 예비력이 저하되어 있기 때문에 일상생활에는 거의 지장이 없지만, 과격한 일이나 운동, stress 시에는 중한 장애를 받게 된다.

셋째는 homeostasis(항상성, 동적 평형)기구의 저하이며, 젊은 사람에 있어서는 체온, 삼투압, 혈당, 전해질 등에 변화가 생겼다 하더라도 homeostasis기구에 의해 정상 범위로 유지될 수 있지만, 노인은 그 기구에 장애가 있으므로 극소한 stress에 의해서도 쉽게 이상이 생긴다.

넷째는 감염에 대한 방어력의 감퇴이다. 노화에 의해 병원체에 대해 특이적, 비특이적 방어기구가 저하되기 때문에 노인은 감염에 걸리기 쉽다.

2) 병적 노화현상(pathologic aging)

이것은 과거의 식생활, 생활환경, 동맥경화증을 비롯한 노인에게 많이 나타나는 질환 등에 의해 촉진되는 노화현상이며, 일반적으로 생리적 노화현상이 보다 촉진된 형태로 나타나는 것이다.

4. 노화도(老化的度)

개체의 노화도를 나타내는 기준은 매우 애매하다. 사람에 대해서도 몇 세 이상을 노인이라 할 지에 대한 일정한 견해는 없으며, 65세 이상 또는 70세 이상을 노인이라 하는 것에 지나지 않는다. 노화는 시간의 경과에 따른 과정이며, 따라서 노화의 정도를 나타내는 노화도의 지표로서 시간 즉, 달력상으로 정해진 1년을 기준한 연령이 사용되고 있다. 그러나 이러한 연령을 기준으로 할 때, 같은 연령에 속한 개체간의 개체차가 크기 때문에, 이것은 이상적인 지표가 되지 않는다. 이 때문에 연령 대신에 각 개체의 노화의 정도를 가령에 따른 형태적기능적변화를 지표로서 나타내고자 하는 시도가 되어지고 있다.

생리 기능은, 체성기능, 자율기능, 정신기능이 모두 노화에 따라 저하된다.

노화의 영향은 우선, 눈과 귀에 나타나서 노안이 시작되고 청력이 저하된다. 이어서 각종의 체성기능과 자율기능의 저하가 동반된다. 이러한 여러 가지 노화에 따른 기능 저하도를 측정하여 어떤 개체의 노화정도를 나타내는 데는 아직 성공하지 못하고 있다.

즉, 어떤 기능 또는 기능의 조합을 지표로서 노화도를 나타내려는 시도는 많지만, 아직 신뢰받을 정도로 충분한 것은 없다.

5. 노화의 기전

옛날부터 많은 '노화학설'이 제창되어 왔지만, 어느 학설에 의해서도 노화현상의 일부분은 설명할 수 있으나, 모든 부분의 설명은 곤란하며 어느 것이나 일장일단이 있다고 할 수밖에 없는 것이 지금의 현상이다.

노화는 두 가지의 개념으로 이해된다. 하나는 순응(adaptive)이고 다른 하나는 비순응(nonadaptive)이다. 순응설은 늙은 개체의 도태와 제거에 의해 생활 공간, 음식이 확보되고, 환경의 변화에 대한 종(種)의 적응(adaptation)을 개선시킨다는 것으로 예정(program)설의 입장이다. 이에 반해 비순응설은 자연도태력(natural selection force)이 나이 증가에 따라 감소되고 결국에 너무 약해져서 노화가 온다는 것으로 오류(error)설의 관점이다. 두 가지 의견 중에서 순응설은 야생(野生)상태에서나 타당하고 사회가 복잡 다양해진 인간생활에선 적용하기가 곤란하여 근자에는 비순응설이 노화이론의 주된 근본 개념으로 이해되고 있다.

노화를 설명하려는 학설들은 무수히 많다. 학설들은 서로 중복되고, 상충되거나, 상호 보완하고, 심지어 같기도 하다. 본문에서는 우선 역사적인 학설 중에 현재에도 일부의 사람들에게 의해 지지되고 있는 설에 관하여 말하고, 이어서 최근의 학설에 대해 언급하겠다.

1) 역사적 학설

A. 소모설(wear and tear theory)

가장 고전적인 설로, 생체도 기구나 기계와 마찬가지로 사용하는 동안에 소모된다는 설이다. 이 설은 현재에도 지지하고 있는 사람이 있고, 가령에 따른 장기의 위축, 탄력의 저하, 수분의 감소, 잔재의 증가 등을 설명하기에 좋은 설이다. 그러나 생물은 기물과는 다르게 자기보수, 재생의 능력이 있기 때문에 단순히 동일시할 수 없다는 비판도 있다.

B. 생활률설(rate of living theory)

생물은 어느 정도의 vital substance를 갖고 있고, 그것을 조기에 다량 사용할 것인가, 천천히 소량씩 사용할 것인가에 의해 수명이 짧아지기도 길어지기도 한다는 설이다. 일반적으로 대사율이 높은 생물은 대사율이 낮은 생물에 비해 수명이 짧다는 것이며, 대사율을 저하시키면 수명을 연장한다는 등의 사실이 이 설을 지지하는 근거가 되고 있지만, 사람에게 있어 중노동자의 수명이 경노동자의 수명에 비해 반드시 짧지는 않다.

C. 자가중독설(accumulation of toxic substances)

여러 가지 유해물질이 체내에 축적되고, 이것이 노화의 원인이 된다는 설이다. 이 중에서도 유명한 것은 Metchnikoff설로, 그는 장내 세균이 생산하는 약물이 중추신경계의 움직임에 해를 초래한다고 생각해 요구르트 상용이나 장의 절제를 추천했다.

세포막에의 칼슘 침착, 세포 내에 있어서 lipofuscin의 침착이 노화의 원인이라는 설도 있으며 이러한 설은 현재에도 믿고 있는 사람이 많다.

2) 최근의 학설

최근의 노화학설을 이해하는데는 세포 level에 의한 노화학설과 개체level에 의한 노화학설의 두 가지로 나누어 보는 것이 좋다. 세포 level에 의한 노화학설은 일반적으로 program설 즉 유전설과 error설 즉 상해누적설의 두 가지로 크게 나눌 수 있다. 전자는 생물의 발생, 분화, 성숙의 과정이 미리 유전적으로 정해진 일정한 program에 따라 진행되는 것과 같이 노화도 같은 양상의 기서에 의해 일어나는 것으로 생각하는 것이다. 후자는 여러 가지 외적 내적 장애인자가 체내에 축적해 생체의 노화를 촉진시키는 것이라고 생각하는 것이다. 개체level에 의한 노화학설에서는 homeostasis의 저하가 노화의 큰 특징이기 때문에 homeostasis를 조절하는 신경계, 내분비계의 조절기구장해설, 생체방어기구를 담당하는 면역계기능저하설 등이 있다.

A. Program설

노화는 분화와 같이 유전적으로 정해진 일정한 program에 따라 불가역적으로 진행되는 것이라고 생각하는

것이다. 이 설을 지지하는 것으로서 아래의 내용을 들 수 있다.

- (a) 동물은 종류에 따라 각각의 최대 수명이 다르다.
- (b) 일란성쌍생아의 수명은 남성에서 평균 약 2년, 여성에서 평균 약 1년의 차밖에 나지 않는다.
- (c) 생체에서 채취하여 시험관에서 배양한 세포의 분열 횟수에는 한도가 있어 약 50회의 분열을 반복한 후에는 분열을 중지한다는 사실이 있다. 이것은 세포의 수명이 유한하다는 것을 나타내는 것이다.
- (d) 각각의 최대수명과 체외에서 채취한 세포의 분열 횟수와의 사이에는 평행관계가 있어 최대수명을 종축으로 섬유아세포의 분열 회수를 횡축으로 하여 나타내면 직선관계가 인정된다.
- (e) 세포의 분열 횟수는 세포의 유래에 따라 크게 달라 세포의 유래가 태아라면 분열 횟수는 약 50회지만, 성인에서는 약 20회, Hutchinson-Gilford증후군 이나 Werner증후군 등의 조로증(progeria)환자에서 채취한 세포에서는 분열능력이 2배이다. 이상과 같은 사실이 program설을 지지하는 것이지만, 수명이 유전자에 의해 어떻게 규정되어 있는가, 수명을 규정하는 유전자가 있는가 등의 지극히 흥미 있는 문제에 대해서는 아직 분명하게 되어 있지 않다.
- (f) Telomere 가설 염색체 말단에 존재하며 염색체의 손상이나 다른 염색체와의 결합을 방지하는기능을 갖고 있는 telomere가 체세포의 거듭된 분열에 의해 필연적으로 짧아진다는 주장들이 있다.

3) Error설

A. 체세포돌연변이설

체세포의 유전자에 돌연변이가 야기되어 이 변이가 축적되면 세포의 기능장애가 일어나 노화가 진행한다는 설이다. 이 설을 지지하는 사실로서는

- (a) 사람의 말초혈액 중의 백혈구를 배양해서 조사해보면 고령자의 백혈구 중 이수염색체의 수가 많다.
- (b) 방사선조사는 염색체이상을 증가시키며 동시에 수명의 단축을 초래한다.
- (c) 개는 쥐에 비해 수명이 길고, 한편 개는 쥐에 비해 간세포의 염색체변이의 진행방법도 느리다.
- (d) 장수계의 C57Bl/6J계의 쥐에서는 단명계의 A/HEJ 쥐에 비해 간세포의 염색체이상의 진행방법이 느리다.

그러나 방사선에 의한 유전자의 변이는 노화에 따라 다르고, 게다가 방사선조사에서의 노화에 대한 특징적인 변화는 일어나지 않는 등 많은 문제점이 있다.

B. DNA변화설

유전자를 구성하고 있는 DNA의 복제가 반복해서 행해지고 있는 동안에 몇번인가의 error가 생겨 정확한 복제가 행해지지 않는다. 또 DNA는 자기수정에 의해 그 장애가 수복되지만 노화와 함께 DNA에서의 수복이 불완전하게 되어 DNA의 복제에 과오가 있는 채로 남게 된다. 이 때문에 DNA-RNA-단백분자의 이상이 생겨 그 축적이 노화를 일으킨다는 설이다.

C. 단백질변화설

Error가 DNA로부터 m-RNA가 전사된 이후의 단계, 즉 RNA-단백합성의 단계에 그 이상단백의 축적이 노화를 일으킨다는 것이다. 이 설의 근거라고 할 수 있는 것이 Holliday의 보고이다. 즉 젊은 동물로부터 채취한 배양세포와 나이가 든 동물로부터 채취한 배양세포로부터 유출한 glucose 6 인산탈수소효소(G6PD)의 열에 대한 활력의 상실 정도를 비교하면, 젊은 세포의 G6PD는 직선적으로 활력을 잃는 것에 비해, 나이가 든 세포의 G6PD는 초기에 급속하게 활력을 상실하고, 다음으로 젊은 세포와 같은 정도의 활력상실 경과를 갖는다. 즉 노화된 세포의 G6PD에는 열에 대해 보다 불안정한 효소가 약 20~30% 정도 포함되어 있다고 생각되어진다.

이상의 사실은 세포의 노화와 같이한 G6PD에 효소단백의 구조상에 변화가 생겨 변이효소가 생성되는 것을 나타내는 것이다.

D. 유리기설 (free radical theory)

생체에서 몇 번인가의 분열이 원인이 되어 생긴 유리기가 생체내의 다른 성분 즉 단백질, 핵산, 지질 등에 작

용해 과산화체를 생성해 이 과산화체가 생체에 대해 유해한 작용을 미치고, 그 축적이 노화를 초래한다는 설이다. 체내에 존재하는 불포화지방은 유리기와 작용하면 과산화지방이 된다. 이 과산화지방은 독성이 강하며 또 생체막에 있는 지질이 과산화지방으로 변화하면 막의 투과성에 변화가 생겨 막의 본래기능이 유지되지 않는다. 옛날부터 노화한 근육이나 신경세포에는 lipofuscin이라고 불리는 잔재물질이 축적한다고 알려져 있지만 그 본태는 과산화지방의 중합물이라고 생각되어지고 있다. 또 항산화제를 투여하는 것에 의해 어떤 계통의 쥐의 수명을 연장시켰다는 보고도 있고, 이 설을 지지하는 사실은 많다.

E. 교차결합설(cross-linking theory)

Cross-linking 이란 2개 또는 그 이상의 반응기를 가진 물질이 그 반응기의 하나인 생체의 고분자와 결합한 후 다른 반응기에서 다른 고분자와 결합해 새로운 분자를 만드는 현상이다. Cross-linking을 일으킨 고분자는 생체 내에서 분해되기 어렵기 때문에 이것이 생체 내에 축적하면 정상세포의 기능을 방해하고, 그 축적이 노화의 원인이 된다는 생각이다.

4) 생체조절기구 장해설

A. 자가면역설(autoimmune theory)

가령에 따라 생체 성분이 변질하고 그 변질된 생체성분에 대한 면역반응이 야기되어 자가항체가 생긴다. 또, 가령에 따른 면역담당세포자체의 기능이 저하되고, 그 때문에 면역감시기구의 기능이 저하되어 자타인식이 혼란해지므로 자기면역반응이 야기된다. 그 때문에 생체의 방어기능이 저하되어 노화가 초래된다고 생각하는 것이다. 이 설을 지지하는 사실로서는 가령에 따른 혈청 γ -globulin양이 증가하고, 여러 가지 자기항체의 출현빈도가 증가하는 것(그림4)과, 면역감시기구를 담당하는 T세포 및 B세포의 기능이 가령에 따라 저하하는 등의 사실이 들어지지만, 한편, 여성이 남성에 비해 대부분 장수하지만 자기면역질환의 발생빈도는 여성에서 남성에 비해 역으로 두드러지게 높다는 사실도 있다.

B. 신경, 내분비조절설

포유동물의 뇌의 중량과 최대수명과의 사이에는 상관관계가 있고 중추신경계는 노화의 발현에 중요한 역할을 담당하고 있다고 생각되어 진다. 이에는 대략 4가지의 가설이 있다.

조절장해설은 가령에 따른 생체의 조절기구에 변화가 일어나고 그 때문에 조절장해가 일어나 노화가 촉진된다는 생각이다. 신경전달물질설은 가령에 따라 뇌내의 신경전달물질에 변화가 일어나, 그 때문에 신경성조절의 장해가 일어나므로 노화가 촉진된다는 설이다.

시상하부체내 시계설은 가령에 따라 시상하부에 존재하는 체내시계에 변화가 생겨 그 때문에 신경계 및 내분비계의 기능이 장해를 받아 노화가 촉진된다는 설이고, 하수체설은 가령에 따라 하수체기능의 변화에 의해 노화가 촉진된다는 생각이다. 이러한 설은 어느 것도 노화의 촉진인자라고 생각할 수 있어서 의의가 있는 것으로 생각되어 진다.

6. 노화에 영향을 미치는 요인

1) 유전인자

노화가 유전에 의해 결정된다는 가설이 있으며 이것은 노화의 유전학설 또는 노화의 program설이라고 말하여지고 있다. 이 설은, 노화가 세포의 발생분화와 같이 유전적으로 예정된 program에 따라 경과한다는 생각이다. 분자 level에 있어서 유전정보발현의 기구에 대해서는 아직 불명확하지만, 이 설은 옛날부터 제창되어 많은 사람들에 의해 믿어지고 있다.

2) 환경인자

노화에 영향을 미치는 환경인자로서는, 여러 가지가 있고 그 주요한 것은 아래와 같다.

A. 온도

노화에 영향을 미치는 환경온도의 영향에 대해서는 변온동물에서 연구가 잘 되어 있으며, 일반적으로 변온동물의 평균수명은 고온환경에서 짧고 저온환경에서 길다고 말하여지고 있지만 항온동물에 대해서는 불명확하다.

B. 방사선

작은 동물에 X선이나 γ 선을 조사하면 동물의 평균수명이 단축한다. 그러나 방사선조사가 생리적 노화를 촉진하는지에 대해서는 불명확하다. 방사선은 상당히 강한 돌연변이원생물질이고, DNA사슬 절단면의 결합수복을 방해하는 작용을 한다. 한편 노화가 DNA복제 과정이나 수복의 장애 등에 의한 DNA단백의 과오가 축적되어 야기되는 error catastrophe설이 있고, 방사선이 같은 기전에 의해 노화를 촉진시킨다는 가능성이 생각되어진다.

C. 운동

사람이나 실험 동물에 있어서 운동이 노화에 미치는 영향에 대해 검토한 성적은 적다. 그러나 운동하고 있는 인성운동능력이 높고, 심장이나 폐의 예비력이 많은 경우나, 혈중 고밀도지단백 농도가 높은 경우 등의 사실로부터 적당한 정도의 운동이 노화의 예방에 유효하지 않을까 믿어지고 있다.

D. 영양

사람의 수명과 영양에 대해서는 장수자를 대상으로 한 여러 가지 검토가 행해지고 있다. 일반적으로 어패류나 야채를 많이 먹는 지역에서는 장수자가 많고, 반대로 쌀을 많이 먹는 지역에서는 적은 경향이 있지만, 장수를 위해서 특별한 식품의 섭취나 식이 형태에 대해서는 일정의 견해를 얻지 못하고 있다.

이상으로 생물학적 관점에서 노화를 살펴 보았다. 더 명확한 규명을 위해서 앞으로 꾸준한 연구의 업적들이 훨씬 더 많이 필요하다는 것을 다시 한번 확인하면서 설명을 맺는다.

<참 고 문 헌>

1. Baulieu E-E: Dehydroepiandrosterone (DHEA): A fountain of youth? *J of Clin Endocrin and Metab* 81(9): 3147-3151, 1996.
2. Bullough WS: Aging of mammals. *Nature* 229:608-610, 1971.
3. Forbes WF & Hirdes JP: The relationship between aging and disease: Geriatric ideology and myths of senility. *Journal of American Geriatrics Society* 41:1267-1271, 1993.
4. Jazwinski SM: Longevity, genes, and aging. *Science* 273:54-59, 1996.
5. Kirkwood TBL: Evolution of aging. *Nature* 270:301-304, 1977.
6. Kluger J : Can science slow the aging clock? *Time* 149(3):44-52, Jan 20, 1997.
7. Nuland SB, 명희진 譯: How we die? 우리는 어떻게 죽는가? 세종 서적, 서울, 1995.
8. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK: The aging of the human species. *Scientific American* pp. 18-24, Apr 1993.
9. Rowe JW & Kahn RL: Human aging: Usual and successful. *Science* 233:143-149, July 10, 1987.
10. Schneider EL, Reed JD: Modulations of aging process. In: Finch CE, Schneider EL: *Handbook of The Biology of Aging*. 2nd ed. pp.61-62, New York, Van Nostrand Reinhold Co, 1985.
11. Sohal RS & Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273:59-63, 1996.
12. Vij J & Wei JY: Understanding the biology of aging: The key to prevention and therapy. *Journal of American Geriatrics Society* 43:426-434, 1995.
13. Weindruch R: Caloric restriction and aging. *Scientific American* pp. 32-36, Jan 1996.
14. 유형준: 노화와 내분비계. *대한내분비학회지* 8(1):1-5, 1993.