

# 노화와 신경질환 상관관계의 이해 및 동향 보고서

김근영

예일 대학교, 약학 대학, 유전학과

E-mail: kun-yong.kim@yale.edu

## 요약문

'노화'란 세포나 조직에서 발생한 손상이 축적되면서 세포의 기능이 감소 혹은 오작동 되어 나타나는 현상을 말한다. 특히나 뇌와 같이 더는 유사분열 하지 않고 분화가 끝난 세포 (post mitotic cell)로 구성된 뇌 조직은 노화로 인한 세포 내 손상에 더욱 민감하게 반응하게 된다. 대표적인 퇴행성 신경질환으로 알츠하이머병(AD) 및 파킨슨병(PD) 등이 있다. 현재까지 수많은 연구를 통해 노화의 속도가 조절될 수 있음이 보고되고 있으며, 그에 관여하는 유전적 경로와 생화학적 기전들이 진화적으로 보존되고 있음이 알려져 있다.

노화로 인하여 나타나는 세포 내 특징을 살펴보면 게놈 불안정성, 텔로미어 말단의 감소, 후성학적 변화, 단백질 분해능의 손실, 미토콘드리아 기능장애, 세포 노화, 조절되지 않은 영양소 감지, 줄기세포의 소진 및 세포 간 커뮤니케이션의 등 주요 9가지 특징으로 요약할 수 있다. 노화 관련 질환을 개선하기 위한 약물 탐색 연구는 현재 활발히 진행되고 있다. 특히나 미토콘드리아 기능장애의 주요 바이오 마커인 NAD<sup>+</sup> 활성화에 관한 연구는 매우 활발히 진행 중이며 실제로 관련 개발 물질이 신경퇴화 개선에 효과가 있음이 보고되었다. 본문에서는 세포 및 개체 수준에서 조절되고 있는 노화 현상의 구체적인 조절 기전을 분자적 수준에서 들여다보고자 한다. 노화가 조절되고 발현되는 과정을 이해하면 기술적으로 어떤 방식을 취해야 인간의 노화 현상을 조절 할 수 있는지를 알 수 있게 될 것이다. 이는 단순히 기대 수명을 늘리는 것뿐만 아니라 부작용을 최소화하면서 건강을 증진시킬 수 있는 방법의 개발과 직접적으로 연관이 되어 있기에 개인과 사회의 건강에 큰 도움이 되기를 기대한다.

**Key Words:** 노화(Aging), 퇴행성 신경질환(Neurodegenerative disease)

## 목 차

1. 서문
2. 본문
  - 2.1. 노화에 따른 신경 퇴행성 질병
    - 2.1.1. 알츠하이머병(Alzheimer Disease)
    - 2.1.2. 파킨슨병(Parkinson Disease)
    - 2.1.3. 루이소체 치매병(Dementia with Lewy bodies)
    - 2.1.4. 헌팅턴병(Huntington disease)
  - 2.2. 노화에 의한 신경세포의 특징
    - 2.2.1. 게놈 불안정성 및 DNA 손상
    - 2.2.2. 텔로미어 마모
    - 2.2.3. 후성학적 변화(Epigenetic modification)
    - 2.2.4. 단백질 손실과 손상
    - 2.2.5. 미토콘드리아 기능장애
    - 2.2.6. 세포 노화
    - 2.2.7. 영양소 감지 규제 해제 및 신진대사 변경
    - 2.2.8. 줄기세포 퇴화 및 소진
    - 2.2.9. 변형된 세포 상호 작용
  - 2.3. 노화의 조건
    - 2.3.1. ROS/ RNS 및 단백질 변형
    - 2.3.2. 산화 불균형(Oxidative imbalance)
3. 논의
4. 참고문헌

### 1. 서문

'노화'란 모든 생물이 맞이하는 현상으로 사람의 경우에는 세포분열과 신진대사가 활발히 일어나다가 약 25세를 기점으로 노화의 증상이 나타나기 시작한다. 일단 노화가 시작되면 대사작용의 이상 혹은 손상된 세포 내 산물이 세포 내에 축적되고 노화의 표현형으로 나타나게 되면서 질환을 유발하게 된다. 노화는 피할 수 없고 돌이킬 수도 없는 자연스러운 과정으로 다양한 질병과 사망위험을 증가시키는 요인이 된다. 노화 과정이 반드시 노인성 질환과 관련이 있는 것은 아니나, 노화 정도에 따라 질환 발병률이 증가하는 것은 사실이다. 노화 과정에 대한 정확한 생물학적 기전에 대해서는 알려진 것은 없으나 생명체의 내·외적 인자들이 관여하는 다인자 현상인

것만은 확실하다. 즉, 호르몬 분비, 외부 스트레스에 대한 반응 기전, 세포 내외의 기질 및 염색체 구조, DNA 서열, 단백질 합성 기전 등에서 다양한 변화들이 원인이 되어 노화가 진행된다고 본다 [1]. 수많은 연구를 통하여 다양한 포유동물들의 노화를 특정할 수 있는 노화 관련 분자적 및 세포적 과정이 밝혀지고 대표적인 노화 특이적인 바이오 마커들이 밝혀져 왔다. 주요 마커로 게놈 불안정성, 텔로미어 마모, 후성학적 유전학적 변형 그리고 단백질 손상과 손실을 들 수 있다 [2]. 특히나 게놈 불안정성은 노화의 주요 원동력으로 간주되며 노화 연구가 집중되는 분야이기도 하다.

세포 분열과 분화가 끝난 신경세포로 구성된 뇌 조직은 노화 징후의 매우 민감한 조직이다. 일단 노화가 시작되면 미토콘드리아의 기능장애, 세포 노화에 따른 영양소 조절 실패는 세포에 일차손상을 일으키고 이러한 특징이 누적됨에 따라 뇌 조직은 통합적으로 줄기세포의 수가 줄어들고 변형된 세포 간의 의사소통이 원활하게 진행되지 않는 기능적 감소가 먼저 일어나게 된다. 대표적인 신경질환으로는 알츠하이머병(AD) 및 파킨슨병(PD)과 같은 신경 퇴행성 질병이 대표적인 경우이며 이들에 대한 문제 인식은 크게 증가하고 있지만, 효과적인 치료법의 부족과 경제적 사회적 비용부담이 문제로 대두되고 있다. 이는 노인 인구 비율의 빠른 증가로 인해 가속화되고 있는데, 2050년이 되면 노인(즉, 60세 이상)이 전체 인구의 21%로 넘어가고 인류 역사상 처음으로 세계의 노인 수는 젊은이 수를 초과할 것으로 보고되었다(World Health Organization, 2006, 2015). 이는 치료제의 개발에 따라 사망률을 감소시키는 다른 질병(암/ 에이즈 등)과는 다르게 효과적인 치료법이 개발되지 않고 있기 때문에 더욱 심각한 문제로 인식되고 있다. 따라서 노화에 의한 신경 퇴행에 대한 성공적인 치료제 개발을 위해 병리학적인 기본 메커니즘을 연구를 심화하여 치료제 개발 기반을 발전시키는 연구가 시급하다고 할 수 있겠다.

## 2. 본문

### 2.1. 노화에 따른 신경 퇴행성 질병

연령이 고령화될수록 우울증, 섬망(delirium), 감정 및 행동 장애, 치매, 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 알츠하이머병과 같은 다양한 신경계 및 뇌 관련 질환이 관찰된다. 노화에 따른 신경계 변화를 살펴보면, 뇌 신경세포 수 감소가 두드러진다. 또한, 뇌 무게가 약 10% 감소하며 전체 뇌에 비해 뇌실(cerebral ventricle)의 면적이 3~4배 증가한다. 또한 뇌 혈류량이 20% 정도 감소하며, 산소 및 당 대사율의 감소가 나타난다 [3]. 신경세포에 지방갈색소(lipofuscin) 축적 및 뇌혈관의 아밀로이드 축적 등이 관찰된다. 노인반(senile plaque) 및 신경섬유 매듭(neurofibrillary tangle) 등이 증가하며, free radical 생성 및 베타아밀로이드 생성도 증가하는데, 이는 노화에 따른 신경계 손상과 관련이 있는 것으로 보인다 [4]. 이 외에도 신경전달물질의 생성에 관련되는 효소, 수용체 및 신경전달물질 등의 변화들이 보고되어 있다. 예를 들면, catechol O-methyltransferase, 5 acetylcholinesterase 등의 효소 감소, 무스카린 수용체, 세로토닌 수용체, 도파민 수용체 등의 감소,  $\gamma$ -aminobutyric acid, 세로토닌, 카테콜라민 등의 신경전달물질 등이 노화 과정에서 감소한다 [5]. 치매는 뇌-신경계 질병으로 기억력 감퇴와 판단력 저하, 언어 장애 등의 지능 장애 질환이며 대표적으로 알츠하이머병, 파킨슨병 그리고 루이소페 치매병 등이 있다.

2.1.1. 알츠하이머병(Alzheimer Disease)

알츠하이머병은 60세 이상의 노인에게서 흔히 발생하는 질병으로 해마의 추체신경세포(pyramidal neuron)의 퇴행과 정중 전두부(median forebrain)의 콜린성 신경세포의 소실이 주요 원인이다 [6]. 알츠하이머병의 두 가지 특징으로는 세포 외 베타아밀로이드 단백질의 과다 축적과 세포 내의 비정상적인 신경섬유 매듭 생성을 들 수 있다. 이들은 신경세포 죽음의 직접적인 원인으로 작용할 뿐만 아니라 주변의 마이크로그리아세포(microglia)를 활성화 시켜 염증반응을 야기하고 이러한 과도한 염증 반응 역시 신경세포의 죽음을 유도하게 된다. 이 알츠하이머병에서 보여지는 베타아밀로이드의 과다축적은 노화로 인한 산화스트레스 증가가 주요 원인으로 밝혀져 있다 [7]. 최근에는 4-hydroxy-2-nonenal과 같은 지질과산화물이 알츠하이머의 원인일 수 있다는 보고들이 증가하고 있다 [8].

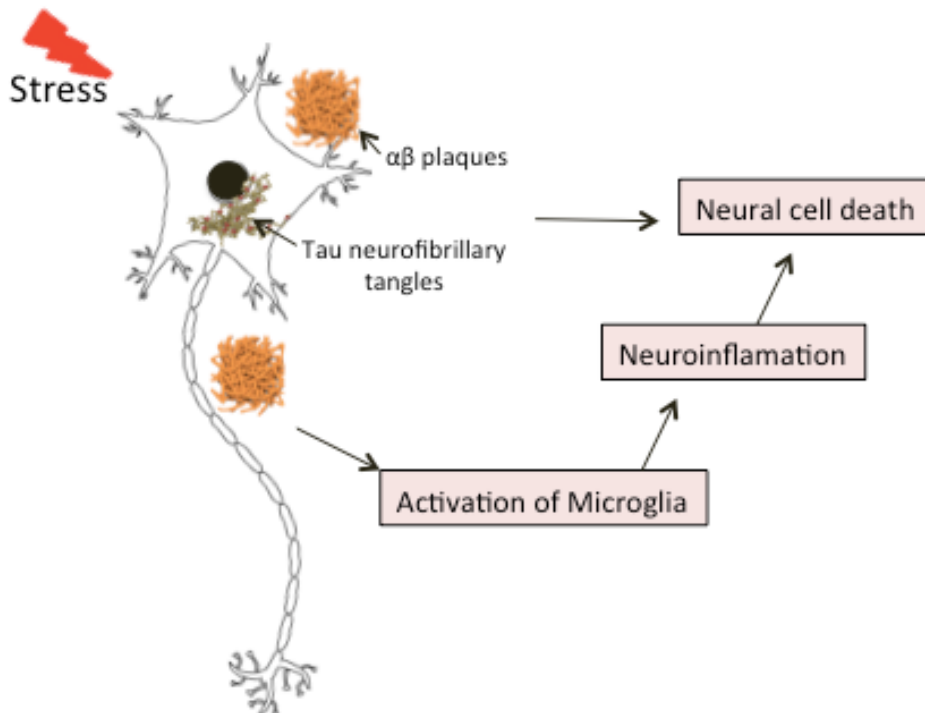


그림 1. 알츠하이머 병의 기전.

2.1.2. 파킨슨병(Parkinson Disease)

파킨슨병은 60 대에 그 징후가 나타나며 중뇌의 흑질 세포(substantia nigra)가 점진적으로 소실되어 70~80 대에 주로 발병하는 노인성 질환이다. 파킨슨병에서는 'Lewy body'라는 신경섬유 덩어리가 흑질 세포에서 관찰된다. 파킨슨병의 원인은 정확하지는 않지만, 노화 동안 산화스트레스 증가 및 미토콘드리아 활성 변화로 추정된다. 따라서 산화스트레스로 인한 신경세포의 손상과

에너지 생성 결핍 등으로 인해 파킨슨병이 발생하는 것으로 보인다. 파킨슨병의 직접적인 주요 원인은 흑질과 편도체에 있는 뉴런들이 서서히 죽어가는 것이다 [9]. 대부분의 연구는 도파민성 축색을 보내는 흑질의 뉴런들에 집중되어 왔다. 이 축색들은 D1 수용체를 흥분시키고, D2 수용체는 억제하는데, 파킨슨병의 경우 이 두 종류의 수용체 모두에서 도파민이 상실되면 그에 따라 담창구에서 시상으로 가는 억제적 출력이 증가하는 것이다. 연구자들의 추정에 따르면 보통 사람들은 45 세쯤부터 시작해서 일 년마다 흑질 뉴런의 1%를 약간 넘는 수를 상실한다 [10]. 우리 뇌는 대부분은 필요한 것보다 더 많은 뉴런들을 갖고 있지만, 어떤 사람들은 더 적은 수의 뉴런을 가지고 시작하기도 하고 어떤 사람들은 더 빠른 비율로 상실하기도 한다. 생존하는 흑질 뉴런의 수가 정상인의 20~30% 수준으로 감소하면 파킨슨병의 증세가 나타나기 시작한다. 세포 상실이 많을수록 증세가 더 심하다. 대부분의 다른 심각한 신경학적 또는 심리학적 장애들과 달리 파킨슨병은 유전성이 비교적 낮은 것으로 보고되어 있다 [11].

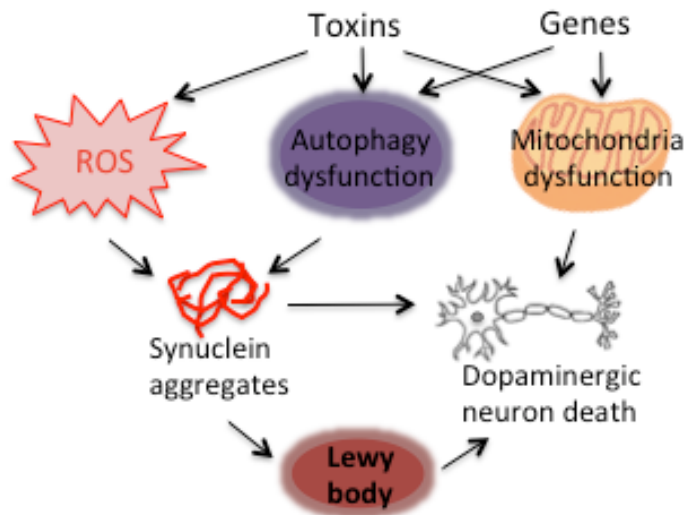


그림 2. 파킨슨병의 기전.

**2.1.3. 루이소체 치매병(Dementia with Lewy bodies)**

루이소체 치매는 알츠하이머병, 혈관성 치매에 이어 3번째로 높은 치매병이다. 50세 이후에 시작되어 65세 이후 1,000명당 한 명의 발병률을 보인다. 루이소체치매는 시간이 지나면서 상태가 악화되는 치매의 한 종류로 민첩성의 변화, 시각환각, 느린 동작, 보행장애와 경직 등이 있게 된다. 자면서 무의식증, 지나친 동작이나 혹은 우울증과 같은 기분 변화도 일반적으로 일어나게 된다. 병리학적으로 신경세포의 신경질(cytoplasm)에 '로이소체(Lewy bodies)'라고 알려진 비정상 응집단백질인 알파 시누클레인(alpha-synuclein)이 축적되면서 도파민 신경세포의 손실을 유도하게 된다 [12]. 이는 파킨슨병에서 볼 수 있는 현상과 유사하다. 또한 알츠하이머병에서 볼 수 있는 아세타콜린 생산 신경세포의 손실도 루이소체치매에서 일어나는 현상이다. 대뇌피질(cerebral cortex)가 퇴화함에 따른 대뇌위축(cerebral atrophy) 현상도 나타난다 [13]. 알츠하이머병처럼

아포리포단백질 E(APOE)의 대립유전자(4 allele)가 유전적으로 상속되면서 질병의 위험도 높아지게 된다. 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)을 생산하는 콜린 효능성 신경세포(cholinergic neurons)의 상실이 인지기능의 퇴화를 일으키는 것으로 보고 있고 도파민을 생산하는 도파민 활성화 신경세포(dopaminergic neurons)의 죽음이 파킨슨병과 유사한 운동 통제능력의 퇴화를 유도한다 [14]. 현재 루이소체병이 알츠하이머병의 변형으로 오는지 아니면 다른 원인의 질환 자체인지는 명확하지 않은 상태이다. 주요 요인은 제대로 파악되지 않고 있으나, 유전자 PARK1의 변이가 단백질의 응집을 유도하여 세포질 안 루이소체를 형성하는데 관련 있는 것으로 보고 있다. 현재 근본치료가 되지 않은 상태이며 질병과 관련된 동작 증상과 심리적 증상을 완화하는데 초점을 맞추고 있다. 다만 아세틸콜린에스테라아제 억제제(acetylcholinesterase inhibitors)인 Donepezil이 어느 정도 증상 완화에 효과를 보이고 있다 [15].

**표 1. 노화에 따른 대표적인 신경퇴행질환 및 병리학적 요인.**

질병	증상	신경 병리학적 요인	위험요소
<b>알츠하이머병</b> (Alzheimer disease)	학습 및 기억 장애, 언어 장애	Aβ 플라크(Aβ plaques), 신경 섬유 엉킴(Neurofibrillary tangles), 신경 손실(Neuronal loss), 신경 염증(Neuroinflammation)	연령, 가족력, 유전학, 두부 외상, 여성, 혈관 위험 인자, 환경 요인
<b>파킨슨병</b> (Parkinson disease)	근육 강성, 떨림, 언어 및 보행의 변화	α-Synuclein 단백질을 포함하는 루이소체 치매 , 도파민 분비 신경세포의 손실 (Loss of dopaminergic neurons), 뇌 회백질의 위축(Grey matter atrophy)	환경, 유전학, 남성, 민족성, 연령 요인, 정신과 증상
<b>루게릭병</b> (Amyotrophic lateral sclerosis)	근육 약화, 위축 및 경련이 있는 진행성 운동 결함	TDP-43 단백질의 응고(TDP-43 aggregation)	신체 활동, 가족 집단, 살충제 또는 중금속에 대한 노출, 흡연, 머리 부상, 유전
<b>헌팅턴병</b> (Huntington disease)	무도증, 긴장 이상증, 조정 상실, 인지 기능 저하, 행동 장애	선조 위축(Striatal atrophy), 신경 손실(Neuronal loss), 정신질환 증상(Psychiatric symptoms)	HTT의 유전 돌연변이, 상속
<b>루이소체 치매병</b> (Dementia with Lewy bodies)	시각적 환각, 운동 장애, 인지 문제, 수면 장애, 우울증	루이소체 치매와 치매성 신경돌기	50세 이상, 남성 성별, 가족력
<b>모세혈관 확장성 운동 실조병</b> (Ataxia telangiectasia)	소뇌 변성, 면역 결핍, 방사선 감수성, 당뇨병, 암소인	운동실조(Ataxia) , 모세혈관 확장(telangiectasias)	유전학(ATM 유전자의 돌연변이)
<b>코케인 증후군</b> (Cockayne syndrome)	성장 장애, 신경계 장애, 감광성, 눈 장애, 조기 노화	성장 지연(Growth retardation) , 신경 퇴행(Neurodegeneration)	유전학(CSA 또는 CSB 유전자의 돌연변이)

### 2.1.4. 헌팅턴병(Huntington disease)

‘헌팅턴병’이란 유전성 뇌 질환의 하나로 대부분 성인(대개 35세에서 44세 사이)에서 시작되어 서서히 진행되는 이상 운동증(무도증, 보행 이상, 발음 장애, 음식물 삼키기 어려움), 성격 변화 그리고 치매 증상을 보이는 질환이다. 본인의 의사와는 관계없는 운동(chorea)이 일어나며 이로 인해 춤추듯이 보인다고 ‘무도(舞蹈)병’이라고 불린다. 헌팅턴병이 발생하는 원인은 4번 염색체 위의 HTT 유전자가 반복되어 증가되어 있다. 정상적으로는 CAG 삼염기 반복이 26회 이하인 데 반해 헌팅턴병 환자는 대개 40회 이상 증가되어 있으며 이로 인해 이상 단백질이 발생해 신경세포에 손상을 일으켜 발병한다 [16]. 이와 같은 유전자 이상은 환자의 자식들에게 50%의 확률로 유전된다. 이 병은 수년에 걸쳐서 점차 병세가 나빠지는데 사람에 따라 나빠지는 속도는 각기 다르지만, 한 번 병이 시작되면 계속 진행되어 대개 15-18년 정도의 경과를 밟는다. 보통 환자가 사망하는 이유는 신경계의 손상으로 손상된 신체 기관들의 기능마저 떨어져 폐렴으로 사망하는 경우가 많다. 현재까지 헌팅턴병에 대한 치료법은 계속 연구 중이다.

그 밖의 노화에 따른 질병으로 루게릭병, 루이소체 치매병, 모세혈관 확장성 운동실조병, 코카인 증후군 등이 있으며 이들 질병의 주요 증상과 병리학적 요인 그리고 위험요소를 표 1에 정리하였다.

## 2.2. 노화에 의한 신경세포의 특징

2013년 Cell 저널에 발표된 논문인 “The Hall-marks of Aging”은 노화의 특징을 크게 9개의 세분화 하였다. 각각의 9개의 특징은 다음 세 가지 공통적인 조건을 포함하여야 한다 [17]. 1) 정상적인 노화 과정에서 나타나는 현상이어야 한다. 2) 실험적으로 조건을 강화할 경우 노화가 촉진되어야 한다. 3) 실험적으로 개선할 경우 정상적인 노화를 지연시키고, 건강한 방향으로 수명을 증가시키는 효과가 있어야 한다. 각 특징들은 서로 긴밀히 연결되어 있으며 노화 전반의 특징을 함께 조절한다. 다만 세 가지 조건이 동일한 정도가 아닌 정도의 차이를 두고 노화의 특징에 영향을 미치게 된다.

### 2.2.1. 게놈 불안정성 및 DNA 손상

세포 내 DNA의 손상은 세포 내 증가된 활성산소에(ROS) 의해 주로 발생하게 되는데 이는 생체 조직을 공격하고 세포를 손상시키는 산화력이 강한 산소이다. 활성산소로 인한 DNA 산화 손상(oxidative DNA damage)은 세포 내 염증을 증가 시켜 정상적인 세포의 기능을 파괴할 수 있다. 이렇게 기능이 파괴된 세포가 제거되지 않고 축적된다면 단일 세포 수준에서 뿐만 아니라, 조직 전체의 항상성을 위태롭게 하고 노화를 가속화하며 암 및 신경 퇴행성 질환에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다 [18]. 여러 종류의 DNA 손상 중 단일가닥 DNA의 손상(DNA-single strand breaks), 이중가닥 DNA의 손상(DNA-double strand breaks), 염기 불일치(basic mismatches), DNA의 삽입(insertion) 및 손실(deletion)과 같은 유형의 DNA 손상이 신경 퇴화와 관련이 있다. 활성산소에



의해 손상된 DNA를 복구하는 5 가지 주요 DNA 복구 경로로는 기본 절제 복구(BER), 뉴클레오티드 절단 복구(NER), 불일치 복구, DNA 이중 가닥 파손 복구(DSBR) 및 직접 반전(direct reversal)이 있다. 그 중 BER은 산화성 염기 손상 및 단일 가닥 파손과 같은 작은 DNA 염기 변형을 복구하는 주요 메커니즘으로 BER 경로 유전자의 돌연변이는 세포 내 표현형으로 나타나게 되어 신경 변성 및 노화의 위험을 증가시킨다 [18]. DNA 손상은 게놈 불안정성을 생성할 뿐만 아니라, 세포 전체를 조절하는 신호 전달체계에 영향을 미치게 된다. 보고된 바에 의하면 지속적인 DNA 손상은 PARP1을 유도하고, PARylation (DNA 손상 또는 DNA 변경 부위에서 PAR 중합체의 형성)을 증가시키고, DNA 복구, 미토파지 및 미토콘드리아 건강에 필수적인 보조 인자인 NAD<sup>+</sup>를 고갈시킨다 [19]. 이로 인한 DNA 손상은 노화와 관련된 신경 변성을 악화시키는 세포 노화와 염증을 촉진하게 된다.

### 2.2.2. 텔로미어 마모

텔로미어는 DNA와 단백질로 구성된 염색체 끝에 위치한 DNA 말단영역으로 염색체의 말단을 보호하는 역할을 하고 있다. 모세포가 딸세포를 만들며 분열할 때 DNA 분자 말단을 완전히 복제할 수 있는 한계가 있고 이로 인하여 세포는 분열할 때마다 점차적으로 텔로미어의 말단에 손실이 야기한다. 이는 노화 특이적인 현상으로 텔로미어 마모를 방지하기 위한 다른 메커니즘이 존재하지 않는 한 세포가 분열할 때마다 텔로미어는 계속 짧아지게 된다. 일정한 길이 이하로 텔로미어가 짧아지면 세포는 노쇠에 이르게 되고 더이상 분열하지 않게 되어 세포사멸이 발생하는데 이는 인간의 노화를 가속화 시키게 된다 [20]. 인간에서 텔로미어의 말단형성에 관여하는 텔로머레이즈가 결핍되면 다양한 질병이 발생하는데, 폐섬유증, 선천성이상 각화증, 재생 불량성 빈혈 등이 일어날 수 있고, 이들 질병은 특정 조직이 재생되는 능력이 부족하기 때문에 발병한다 [21]. 길게 연결된 유전체의 말단은 끊어져 있는데 이를 세포가 DNA 손상으로 인식하면 DNA 복구 시스템에 의해 잘못된 유전체의 결합이 발생할 수 있다. 이를 방지 하기 위하여 텔로미어는 '셸테린(shelterin)'이라는 단백질 복합체가 DNA 말단에 결합하여 보호해 주는 역할을 하고 있다. 이러한 셸테린 단백질에 문제가 발생하면 텔로미어의 길이가 짧아지지 않는 경우에도 보호 구조의 이상으로 인하여 세포의 노화와 생존에 영향을 줄 수 있다. 셸테린 단백질에 문제가 생겨서 텔로미어의 보호 구조가 망가지고 염색체끼리 잘못 결합하는 경우도 있다. 이런 경우에도 조직의 회복능력이 감소하고 노화의 촉진 그리고 세포의 생존에 영향을 줄 수 있다. 동물모델을 이용한 유전자 변형 실험을 통하여 텔로미어 손실과 세포 노화 그리고 개체 수준의 노화 사이의 인과관계가 연구되어 왔다. 특히나 텔로미어 길이가 짧게 혹은 길어지도록 조작한 쥐의 경우 수명이 각각 짧아지거나 길어졌다 [22]. 최근에는 텔로머레이즈 활성화로 인해 노화의 특징이 되돌려 질 수 있다는 가능성이 보고되었다 [23].

### 2.2.3. 후성학적 변화(Epigenetic modification)

DNA와 히스톤의 메틸화 및 아세틸을 포함한 후성유전학적 변형은 염색질 3차원적 구조에 영향을 미친다. 후성 유전적 마커는 유전자의 전사 및 복제를 포함하여 염색질 활성화 및 기능에 크게 영향을 미친다. 노화에 따라 DNA는 전반적인 저메틸화(hypomethylation) 현상을 보인다. 히스톤 단백질의 경우에는 H3K4, H3K9 그리고 H3K27의 메틸화 감소와 H4K16 아세틸화 감소가 보고되었다



[24]. DNA나 히스톤을 변형하는 효소들은 이질염색질 단백질(heterochromatin protein 1, HP1)이나 염색질리모델링 인자인 폴리콤(Polycomb) 유전자 혹은 NuRD 복합체와 함께 작동한다 [25]. 염색질 리모델링 관련인자들은 유전체 전반에 걸쳐 이질염색질 형성과 재분배에 관여하는데, 이는 노화 과정에서 그 발현량이 감소하여 노화의 특징으로 나타나는데 밀접한 연관이 있다. 노화와 염색질 리모델링의 중요한 연결점은 DNA 반복서열의 유지와 염색체 안정성을 조절하는 데에 있다. HP1 단백질은 동원체(centrosome) 부분에 결합하여 염색체의 안정성을 유지하는 데 중요한 역할을 담당하고 있다. 따라서 HP1에 의한 염색질 조절은 또 다른 노화의 특징인 텔로미어에도 지대한 영향을 미칠 수 있다. 초파리의 연구 사례를 보면 HP1 단백질이 기능을 잃으면 수명이 짧아지며, 과발현되었을 때는 근육의 퇴행을 막고 수명이 증가하는 현상이 보고되었다 [26].

일반적인 DNA 돌연변이와는 다르게 후생유전학적인 변형은 되돌릴 수 있는 변형이다. 생쥐모델에서의 연구 결과를 보면 히스톤 아세틸화제거효소 억제제를 사용하여 H4의 아세틸화를 유지해주면, 노화에 따른 기억력 퇴행이 감소한다고 보고하였다 [27]. 후생유전학적 변화를 되돌리는 것만으로 신경 신호전달의 강약 조절 혹은 신경세포의 생존에 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 또 다른 예로 히스톤 아세틸화효소 억제제를 이용해 조로증을 앓는 생쥐모델의 노화를 늦춘 연구 결과도 있다 [28]. 항노화 물질로 각광을 받는 천연물인 레스베라트롤은 SIRT1 유전자의 활성을 증가시킨다는 보고가 있다. 탈아세틸화효소인 SIRT1 유전자는 유전자 조작 실험을 통하여 선충 혹은 초파리의 수명과 생명 연장에 관여하고 있음이 밝혀졌다 [29]. 따라서 종합해 보면 노화 시 발생하는 후생유전학적 변형을 되돌릴 수 있다면 노화를 지연시킬 수 있고 노화로 인한 질병을 예방할 수 있기에 항노화 약물 개발에 있어 있어서 후성학적 조절 기전 연구는 매우 중요한 타깃이 될 수 있다.

## (1) DNA 후성학적 변형 -메틸화

초기의 연구들에 따르면 노화에 따라 DNA 저메틸화(hypomethylation)가 일어난다고 보고되었다. 그러나 종양 억제 유전자의 경우에는 노화에 따라 고메틸화(hypermethylation)가 일어나 암 발병율을 높인다는 보고도 있다 [30]. 따라서 유전자의 후성학적 변형과 노화와의 직접적인 연관 관계는 더 많은 연구가 필요한 상황이며 더불어 유전자 각각의 변형이 중요하게 작용할 수 있음을 염두에 두어야 한다.

## (2) 히스톤의 후성학적 변형

스르투인(Sirtuin, SIRT) 단백질은 히스톤 단백질 탈아세틸화효소(histone deacetylase)이다. 이 단백질은 히스톤에 결합되어 있는 아세틸 그룹을 제거하는 역할을 한다. 노화 촉진 유전자의 조절에 아세틸변형에 중요하게 작용하기 때문에 스르투인 유전자에 대한 연구는 매우 활발히 이루어지고 있다. 포유류에는 7가지의 SIRT 상동 유전자가 발현되고 있다 [31]. 생쥐모델에서 다양한 노화 표현형에 각기 영향을 미친다는 연구가 있다. SIRT1의 경우에는 유전자를 생쥐에서 과발현시키면 유전체의 안정성을 증가시키고 대사 효율이 증가시킴에 따라 노화 과정에 따른 건강 정도는 좋아졌으나, 수명 연장에는 변화가 없었다 [32]. SIRT3는 미토콘드리아에 위치하는데 미토콘드리아

단백질의 아세틸화 제거를 통해 노화에 긍정적인 영향을 주었다. 다른 상동 유전자인 SIRT6이 망가진 생쥐모델의 경우 노화가 촉진되었고, SIRT6를 과발현하는 쥐는 인슐린 신호전달경로가 감소함으로써 수명이 증가됨이 보고되었다 [33]. Sirtuin 패밀리에 속하는 유전자들이 건강한 노화를 조절하는 것으로 보인다. 무척추동물에서는 히스톤 메틸화가 노화의 특징에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 히스톤메틸화효소들(H3K4나 H3K27에 대한)이 제거된 선충과 초파리에서 각각 수명이 증가하는 현상이 관찰되었다. 그리고 H3K27에 대한 히스톤메틸화 제거 효소를 선충에서 억제하면 인슐린 신호전달경로를 표적화함으로써 수명이 증가한다 [34]. 그러나, 히스톤 변형 효소들을 조작해서 노화에 준 영향이 완전히 후생유전학적 조절에만 의한 것인지 아니면 DNA 복구나 유전체 안정성을 혹은 신호전달경로에 영향을 주어서 전사조절이 바뀌었는지에 관한 연구가 더 필요하다.

#### 2.2.4. 단백질 손실과 상실

단백질 합성과 분해 사이의 균형은 정상적인 세포의 작동과 생존에 매우 중요하다. 잘못 만들어진 단백질은 수리되기도 하지만, 너무 많은 경우에는 제거하게 되는데 세포 내 제거 시스템으로 1) 라이소좀에 의한 자가포식 시스템과 2) 프로테아좀에 의한 유비퀴틴 시스템이 존재한다. 자가포식은 잘못 접히거나 접히지 않은 단백질과 손상된 소기관의 라이소좀 분해를 촉진하여 염증성 사이토 카인의 분비를 감소시키는 역할을 한다. 노화가 진행됨에 따라 그 기능이 감소하여 잘못 접힌 단백질의 응집 및 침착이 많은 신경 퇴행성 장애에서 관찰된다. 자가포식 수용체인 LAMP2a를 과발현시킨 생쥐의 경우 노화에 따른 자가포식 기능 저하를 겪지 않고 간세포 기능을 오래 유지했다 [35]. mTOR의 억제제인 라파마이신은 효모, 초파리, 선충뿐만 아니라 생쥐 모델에서도 자가포식을 유도하여 수명연장 효과를 보였다. 또 다른 자가포식 유도제인 스퍼미딘 또한 수명 증가 효과를 나타냈다 [36]. 프로테아좀 시스템에 대해서는 선충에서 EGF 신호전달 경로를 활성화할 경우 다양한 유비퀴틴-프로테아좀 시스템의 구성 요소들의 발현이 증가하며 수명이 증가한다는 결과가 있다 [37]. 인간 세포 실험에서도 유비퀴틴제거효소 억제제나 프로테아좀 활성제를 처리할 경우 독성이 있는 단백질이 효율적으로 제거되었고 효모에서는 실제로 수명 증가하는 효과 또한 나타났다 [38]. 이러한 결과들로 종합해 볼 때 잘못 만들어진 단백질을 잘 분해하는 기전이 노화의 억제에 중요하다는 점을 알 수 있다.

#### 2.2.5. 미토콘드리아 기능 장애

신진대사가 매우 활발한 활성 세포인 뉴런은 그 기능을 수행하기 위해 높은 에너지를 요구한다. 따라서 에너지대사에 관여하는 미토콘드리아의 기능 변화에 세포는 매우 민감하다. 미토콘드리아는 ATP 생산 이외에도 지질 생합성, 칼슘 신호 전달 및 세포 자멸사를 포함한 여러 세포 간 경로에도 중요한 역할을 하기에 미토콘드리아의 기능 유지 메커니즘은 세포의 활성에 매우 중요하다. 미토콘드리아의 기능 유지에는 프로테아좀 분해, 미토콘드리아 내 손상된 단백질의 수출 그리고 미토콘드리아 융합 및 분열 메커니즘이 매우 중요한 인자이다. 특히 최근에는 미토파지의 기능이 주목을 받고 있다. 미토파지는 기능장애 미토콘드리아를 선택적으로 분해하는 자가포식으로, 노화 관련 질환을 예방하는 데 중요한 역할을 한다 [39]. 미토파지 활성화 경로로는 "PTEN-" 유도된

추정 키나제 단백질 1(PINK1)이 알려져 있다. PINK은 탈분극화된 미토콘드리아의 외막에 축적되고 E3 유비퀴틴 라이게이즈가 PINK을 모집하여 미토콘드리아 단백질을 유비퀴틴화하고 표적화하며 손상된 미토콘드리아의 분해를 촉진시키게 된다 [40]. 초파리 모델에서 PINK1 유전자에 돌연변이가 생긴 경우 운동 결함이 야기 되었고 인간에서는 열성 PD의 조기 발병을 초래함이 보고되었다. 손상된 미토콘드리아를 제거하기 위한 미토파지의 활성화는 미토콘드리아 기능 관리뿐만 아니라 신경 퇴행의 위험 요소인 염증 완화에도 중요하다고 보고 되었다 [41]. 미토파지는 FUNDC1, NIX / BNIP3, AMBRA1, BCL-2-L-13 또는 MUL의 규제를 통해 PINK1 및 Parkin과 독립적인 방식으로 활성화될 수 있다. 미토콘드리아 수용체인 NIX를 활성화 시킨 경우 유전자 PINK1 관련 또는 파킨 관련 환자 세포의 미토파지를 회복시킴이 보고되었다. 또한 AMBRA1를 통해 활성화된 미토파지는 ROS 유도 도파민성 세포사를 억제함으로써 신경세포를 보호하는 역할을 하게 된다. 이는 증가하는 미토파지의 결함이 신경 퇴화에 기여한다는 것을 의미한다. 연구에 따르면 핵 내 DNA 손상은 미토콘드리아 기능장애로 이어질 수 있으며, 이는 DNA- 손상 반응(DDR)에서 핵-미토콘드리아 '누화(Crosstalk)' 신호가 있음을 의미한다. 미토콘드리아에서 핵으로의 신호전달은 미토콘드리아 단백질 반응(UPR)에 의해 이루어지는데 미토콘드리아 내 스트레스는 잘못된 UPR 기전을 유발하여 신경 변성을 유발하게 된다 [42]. 핵과 미토콘드리아 사이의 커뮤니케이션을 촉진하는 메커니즘에 대한 이해는 노화와 신경 퇴화에 상호작용을 이해하는데 앞으로 큰 도움이 될 것으로 여겨진다.

## 2.2.6. 세포 노화

1965년에 Hayflick에 의해 처음으로 확인된 세포 노화는 스트레스에 의해 세포가 더이상 분열하지 않고 안정적으로 세포 주기가 정지된 상태를 말한다 [43]. 세포의 노화는 기본적으로 텔로미어에 의해 조절되는 현상이라는 것은 잘 알려져 있다. 이외에도 세포 노화는 건강한 세포의 생존을 유지하고 스트레스 조건에서 손상된 세포를 제거하는 반응으로 스트레스에 의한 조기 노화, 복제 노화, 종양 유전자 유발 노화 및 미토콘드리아 기능 장애 관련 노화를 포함한 여러 노화 기전이 알려져 있다. 노화가 진행됨에 따라 노쇠한 세포가 증가하게 되는데 우리 몸은 노화에 의해 손상을 입은 세포가 증식하는 것을 막고 손상된 세포를 제거하여 암 발생을 막아주어야 하기 때문에 결과적으로 종양 억제 메커니즘과 유사한 형태의 메커니즘이 노화에 의해 활성화되게 된다. 최근에는 노화에 의해 손상되거나 죽어가는 세포가 '노쇠 관련 분비 표현형'(SASP)인자인 사이토카인(IL-6 그리고 IL-1), 성장 인자, 케모카인 및 프로테아제 등을 분비하고 이는 염증반응을 유발하여 세포 노화에 기여하고 있음을 보고하였다 [43]. 구체적으로 살펴보면 미토콘드리아 기능 장애 관련 노화를 겪는 세포의 경우에는 NAD<sup>+</sup> 대 NADH 비율이 감소하여 성장 정지를 촉진하고 IL-1 관련 SASP 형성을 방해하게 되는데 이는 'HMGA- NAMPT'라는 효소에 의해 조절된다고 보고되었다 [44]. DNA 손상이 많은 세포의 경우에는 세포증식이 완전히 멈추게 되는데 높은 에너지 수요와 ROS 증가로 인해 뇌 조직은 DNA 손상을 세포 내 축적되게 되고 DNA 복구 능력은 손실되게 된다. 유사 분열 후 세포인 뉴런은 특히 DNA 병변의 축적에 취약하며 DNA 복구의 경우 이중가닥 DNA 파괴를 복구하는 상동 재조합보다는 비상동말단 결합 경로에 주로 의존한다. 지속적으로 활성화된 비상동말단 결합 경로를 가진 뉴런은 세포 노화의 많은 특징을 나타내며 이를 '노화 유사 뉴런'이라고 하는데 시냅스 활성화가 조절되지 않는 뉴런의 형태로 AD 환자에게 많이

나타나는 현상이다 [45]. 생쥐의 연구 결과에 따르면 DNA 손상은 유사 분열이 끝난 뉴런에서 노화와 유사한 상태를 유도하고, Purkinje 세포 뉴런의 40-80%, 피질, 해마 및 말초 뉴런의 20-40% 정도의 높은 빈도로 나타나는 것이 보고되었다. 주요 DNA 손상 관련 신호기전으로는 활성화된 p38 MAP 키나제, 산화 스트레스 및 노화 관련  $\beta$ -갈락토시데이즈 활성이 보고되었으며 연구자들은 p21이 증식 능력이 있는 세포에서의 역할과 유사하게 뉴런에서 DDR과 노화와 같은 표현형 사이에서 중요한 신호 변환기로 작용한다는 것을 발견했다. 또 다른 연구는 DNA 복구의 효율성이 노화에 따라 감소할 뿐만 아니라 노화 동안 더 복잡한 DNA 복구 메커니즘이 사용되어 더 많은 돌연변이가 일어난다고 보고하였다 [46]. 이러한 비효율적인 DNA 복구 과정은 노화 및 암과 관련이 있으며 신경 변성에 역할을 한다. 세포 노화가 노화 및 노화 관련 뇌 기능 장애를 악화시키므로 노화 세포를 표적으로 하는 연구는 퇴행성 신경 질환 환자에게 유용할 것으로 보인다.

### 2.2.7. 영양소 감지 규제 해제 및 신진대사 변경

생체 내 영양소 신호전달 경로는 신경세포 각각의 생존, 보호뿐만 아니라 개체인 인간의 생존에 필수적 요소이다. 모든 생명체는 영양분을 인지하고 흡수하여 적절한 대사 과정을 거쳐 세포가 사용 가능한 형태로 전환하거나, 저장하는 체계를 갖추고 있다. 영양소 주요 감지 체계에는 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF1), 라파마이신(mTOR), AMP-활성화 단백질 키나아제(AMPK) 및 SIRT1이 포함되어 있다. IGF1 신호전달 기전의 강도를 조절한 경우 수명 증가 효과가 있다는 것이 보고되었다 [47]. 특히나 선충과 초파리에서는 인슐린 신호전달 요소 중에 하나인 FOXO 전사인자가 수명 연장에 관여하고 있음이 보고되었고 생쥐의 경우에는 인슐린 신호전달 기전을 적절한 수준에서 억제할 경우 세포의 성장과 대사가 최소화됨에 따라 세포에 가해지는 손상의 정도가 낮고 이로 인해 수명 연장으로 이어지는 것으로 보고되었다 [48]. 따라서 정상적인 노화 과정에서 인슐린 신호전달 기전의 강도를 적절한 수준으로 낮추는 일은 세포의 생존 방어 능력과 연결되는 것으로 볼 수 있다. 또 다른 기전으로는 mTOR 경로가 있다. mTOR 경로는 높은 아미노산 농도 인지를 통하여 에너지 상태를 감지한다. 효모, 선충 그리고 초파리의 연구를 보면 mTOR의 신호전달 기전을 억제하면 수명연장에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 하지만, 인슐린 저항성이나 더딘 상처 회복 등과 같은 부작용도 함께 보고됨에 따라 보다 상세한 조절 기전에 대한 이해가 필요하다 하겠다 [49]. 대사장애는 신경계 질환이 있는 환자에서 자주 관찰되며 NAD<sup>+</sup> 부족, 미토콘드리아 기능 장애 및 산화 스트레스와 연관이 되어 있기에 신경 퇴행성 질환의 치료 위에 언급한 신호전달 기전은 치료 타겟으로 연구가 활발히 진행되고 있다.

### 2.2.8. 줄기세포 퇴화 및 소진

노화가 진행됨에 따라 조직의 재생능력이 감소하는 것은 너무나 명백한 사실이다. 줄기세포는 노화가 진행됨에 따라 그 증식 능력이 감소하게 되는데 이러한 기능적 손실은 DNA 손상의 축적, 낮은 DNA 복구 기전, 단백질 결함, 후성학적 조절능력의 상실, 미토콘드리아 기능 장애, 텔로머레이즈의 비활성화 및 세포 노화로 인해 발생할 수 있다. 줄기세포의 기능적 퇴화는 열 충격 단백질 HSP70 또는 전사 인자인 FOXO4의 발현 증가 및 라파 마이신(rapamycin)에 의한

처리에 의해 개선됨이 보고되었다 [50]. 노화된 동물에서 조혈모세포의 이식은 근육, 간, 척수 및 뇌의 줄기세포 기능을 향상시키고 노화를 막고 인지능력에 향상을 보였다 [51]. 따라서 노화된 줄기세포 재생의 표적화는 노화 관련 신경 퇴행성 질환을 완화할 수 있을 것으로 기대한다.

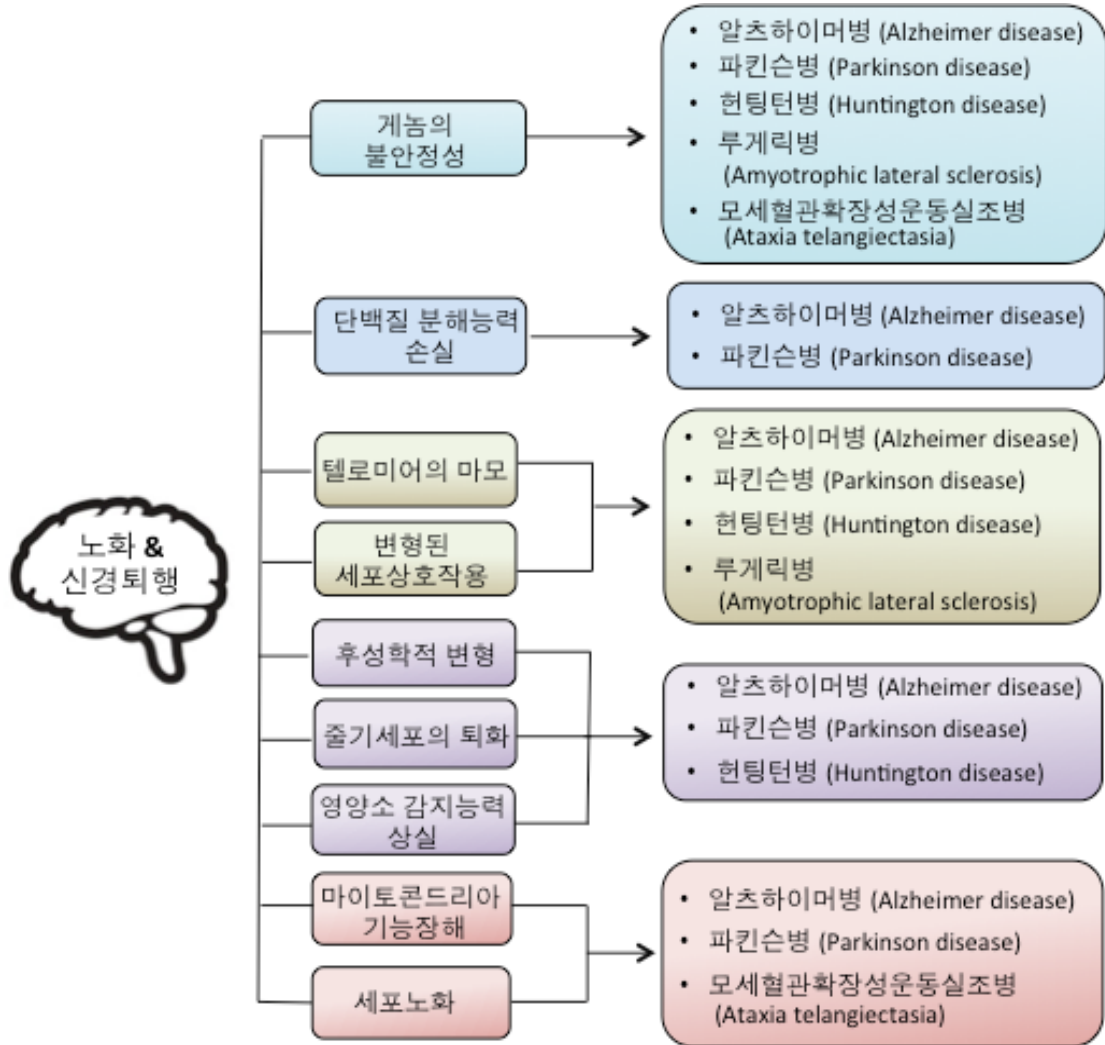


그림 3. 노화가 신경 퇴행에 미치는 위험요인.

2.2.9. 변형된 세포 상호 작용

노화는 세포 자체의 변화 이외에도 내분비, 혹은 신경 내분비 세포 간의 소통 변화를 야기한다. 신경호르몬의 전달 과정은 노화의 과정에서 망가지는 경향이 있는데 이는 염증반응의 증가, 면역관리 체계감소, 세포 주변의 환경 변화에 의해 영향을 받는 것으로 여겨진다. 특히나 노화에 의해 증가되는 염증반응은 노화가 진행되는 동안 지속적으로 주변 세포에 영향을 주어 손상된 조직이 체내에 축적되거나 면역 시스템의 기능장애 등을 유발할 수 있다. 세포는 염증 촉진성 사이토카인을 분비하여 염증 반응을 일으키는데 특정한 면역 관련 전사인자인 NF-κB가 활성화가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 활성화된 염증 반응은 과도한 염증



반응을 유발하여 종양 괴사 인자인 IL-1 $\beta$ 를 비롯한 인터페론의 생성을 증가 시켜 비만과 제2유형의 당뇨병 진행에도 영향을 미치게 된다. 그뿐만 아니라 과도한 염증 반응은 획득면역반응 또한 감소시키게 되는데 이는 면역계가 감염된 세포 또는 악성 종양화의 가능성을 제거할 수 있는 능력의 손실과 연관된다. 염증 반응을 조절하여 노화를 늦추기 위한 노력으로 억제제를 이용하여 전사 요소인 NF- $\kappa$ B가 과하게 활성화되는 것을 조건부로 억제한 생쥐의 경우 노화의 표현형이 감소한다는 연구 결과가 보고되었다 [52]. 염증 반응 이외에도 조직이나 기관끼리 서로 영향을 미쳐 노화의 효과가 전달되는 경우가 있다. 노화 세포가 이웃 세포에게 활성산소를 전달하여 노화를 전염시키는 전염성 노화 효과가 보고되었다. 유전학적 혹은 약물학적 조절을 통하여 세포 간 소통을 개선하려는 많은 연구가 진행되었고 그 중 항염증 약물인 아스피린은 장기간 복용할 시 수명연장에 도움을 준다는 결과가 생쥐와 인간 모델에서 보고되었다 [53].

## 2.3. 노화 조건

### 2.3.1. ROS/ RNS 및 단백질 변형

산소는 호흡기 계통의 핵심 구성 요소이며 유기체의 생존에 필수적이다. 특히나 뇌는 산소에 대한 수요가 높기 때문에 신체의 다른 부분보다 20% 더 많은 산소를 소비할 정도로 매우 활발한 조직이다. 따라서 뇌세포는 산화 스트레스에 매우 민감하며 과도한 산화 스트레스는 신경세포의 기능적 손상에 큰 효과를 미치는 요인 중의 하나이다. 미토콘드리아는 산소와 ROS의 허브이지만 정상적인 조건에서 ROS 수준을 조절하는 세포 내 항상성 제어기전이 과도한 스트레스로 인하여 저하된 경우 세포는 ROS (반응성 산소종) 및 RNS (반응성 질소종)의 농도 증가를 유발하게 된다. 이는 미세아교세포의 활성화, 미토콘드리아의 효율감소 및 혈액 뇌 장벽(BBB)의 투과성 증가 등 궁극적으로 세포 기능을 손상시키고 다양한 세포 항상성 조절기능의 손상을 일으키게 된다. 이러한 손상은 세포 내 반응성 산소종(ROS) 및 반응성 질소종(RNS)의 농도 상승을 가중시키게 된다. 일반적으로 이들 분자는 보다 반응성이 높은 과산화물, 과산화 질산염 및 히이드록실 라디칼뿐만 아니라 덜 강력한 과산화수소 및 산화질소로 구성되어 있는데 뇌세포는 특히나 이러한 종의 축적에 매우 민감하게 반응하는 것이다 [54]. 뇌는 또한 ROS 생성에 적극적으로 참여하는 구리 및 철과 같은 산화 환원 활성 금속이 풍부하며 뇌 세포막은 PUFA가 풍부하기 때문에 지질 과산화에 더 취약한 조직임이 알려졌다 [55]. 적절한 양의 항산화 글루타티온(GSH)은 뇌세포에서 ROS 종의 해독에 중요한 역할을 하게 되는데 뇌에서 노화가 진행됨에 따라 GSH 수치가 감소하면 ROS 수치가 높아져 AD, PD 그리고 HD와 같은 신경 퇴행성 질환을 발병시키는 주요 요인으로 작용하기도 한다 [56].

### 2.3.2. 산화 불균형(Oxidative imbalance)

일반적으로 인지능력의 손상과 관련된 신경 퇴행성 장애는 뇌 위축, 플라크, 신경 섬유 엉킴 및 응집체 등과 같은 병리학적 특징을 가지고 있다 [57]. AD, PD 및 HD에서의 주요 특징은 특정

단백질의 신경독성 응집이라 할 수 있다. 구체적으로 AD는 잘못 접힌 타우 및 아밀로이드  $\beta$ (A $\beta$ ) 단백질의 축적을 특징으로 하고 PD 및 HD에서는  $\alpha$ -시누 클레인( $\alpha$ -syn) 및 돌연변이 헌팅턴 단백질(mHtt)이 각각 축적된다. 연구에 따르면 산화 스트레스와 신경 플라크,  $\alpha$ -시누 클레인 및 mHtt의 발달 사이의 연관성이 보고되었고 A $\beta$  단백질 형성과 ROS 사이의 연관성도 보고되었다 [58]. PD에서 산화 스트레스는 도파민성 뉴런의  $\alpha$ -시누 클레인 응집으로 이어지며, 이는 차례로 세포 내 ROS 형성을 유도하게 된다. Pitt 연구팀은 HD 신경세포에서 ROS가 mHtt 유도 신경독성을 유도하는 잘못 접힘 및 축적과 관련이 있음을 보고하였다 [59]. AD 뇌에서 항산화 효소 활성이 크게 감소하고 A $\beta$  매개 ROS 생성은 지질 과산화를 유도하여 막 투과성을 감소시키고 칼슘 유입 증가에 의한 흥분 독성 메커니즘을 유발하는 기전이 보고 되었다. 이러한 현상들은 신경세포의 신경 전달 및 인지 장애를 변화를 일으키게 된다. 사실 ROS는 LTP에서 A $\beta$ 에 의한 손상과 관련이 있으며, 신경 전달의 변화로 인해 학습 및 기억 장애까지 유발하게 된다 [60]. 산화 스트레스는 A $\beta$ 의 제거와 관련이 있을 수 있는데 A $\beta$ 는 LRP1을 산화시켜 뇌에서 신경독성 펩티드 A $\beta$ 의 축적을 유도하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, LRP1은 BBB를 통해 뇌에서 혈액으로의 A $\beta$  유출을 제어하는 다각적인 단백질인데, AD에서 감소된 LRP1 활성이 보고되었다. 따라서 A $\beta$ 는 LRP1을 산화시켜 이를 방해하고 이는 AD 발병의 핵심 요소인 A $\beta$  축적을 유발하게 된다 [61]. AD에서 산화 스트레스에 대한 또 다른 표적으로 단백질 Tau가 알려져 있다. HNE는 단백질 Tau 형태의 변화를 유도하고 신경 섬유 엉킴 형성을 유도함으로써 AD 발병 기전에 관여하는 것으로 보고되었다 [62].

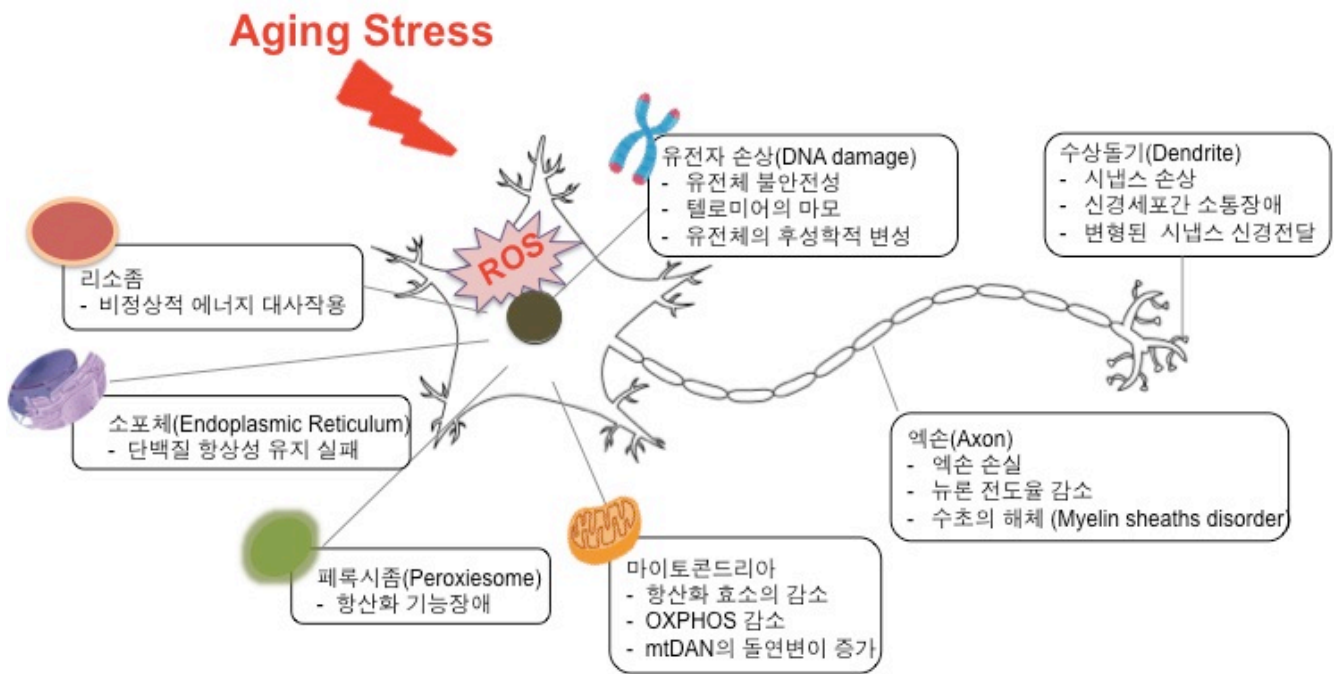


그림 4. 산화 스트레스에 따른 신경세포의 손상.



### 3. 논의

‘노화’란 세포의 자기 조절 기능이 무작위적으로 망가지는 현상이 아니라, 다른 생명 현상과 마찬가지로 신호전달 경로와 전사 인자 등에 의해 조절되는 생물학적 과정이다. 시간이 지날수록 축적되는 세포 내의 손상은 노화의 기본적인 특징으로 노화 연구의 방향은 노화의 원인이 되는 손상의 근원, 세포의 항상성을 회복시키려고 하는 반응, 노화를 지연시킬 수 있는 가능성에 대해 탐구하는 것이다. 하지만 신경질환을 치료하는 데는 크게 세 가지 장벽이 존재한다. 첫째, 유전적 돌연변이에 의해서 유도되는 헌팅턴병과 같은 경우를 제외하고 보면 대부분의 질병이 환경적 요인에서 오는 경우가 많기 때문에 정확한 발병 기전을 밝히는 것은 매우 어려운 일이다. 둘째, 뇌 조직의 특수성은 치료제 개발을 더욱더 어렵게 만드는 요인으로 작용한다. 다른 신체 부위와는 달리 뇌에는 신경들을 보호하기 위해서 혈관을 통해 신경에 물질들이 쉽게 전달되지 못하도록 하는 혈뇌장벽(Blood-Brain-Barrier, BBB)이 존재하고 있다. 이 혈뇌장벽으로 인해서 우리가 혈관주사나 복용과 같은 일반적인 방법으로는 약물이나 항체와 같은 치료물질을 뇌 속으로 전달하기가 어렵다. 따라서 다른 부위에 손상을 주지 않으면서 뇌의 깊은 곳까지 안정적으로 치료물질을 전달하는 방법의 기술 개발이 선행되어야 한다. 마지막으로 신경세포는 세포 성장이 완성된 이후부터는 대부분의 신경세포들은 손상을 입어도 다시 재생되지 않는다는 것이다. 즉 해마의 일부와 후각신경 세포 등 제한적 신경세포들을 제외하고는 한번 만들어진 신경 네트워크는 죽을 때까지 살아서 기능을 유지해야 하는데 한번 망가지면 이를 되돌리기가 매우 어렵다는 것이다. 따라서 본문에서 살펴본 바와 같이 퇴행성 신경질환에서 나타나는 병리 현상과 조절 기전을 면밀히 연구하고 적절한 치료제 개발을 위한 연구 타깃을 정립하는 것은 매우 중요한 연구 과제라 할 수 있겠다.

노화에 따른 신경 퇴행 질환에서 가장 대표적으로 나타나는 병리 현상 중의 하나가 바로 단백질 독성(protein toxicity 또는 proteotoxicity)이다. 알츠하이머는 아밀로이드 베타피브릴 형성, 파킨슨병은 루이바디 형성, 헌팅턴병은 polyQ aggregate 형성 등 퇴행성 뇌 질환에서 독성 단백질들이 신경세포 안팎에 응집되어 축적되는데, 이로 인한 단백질 독성이 주요한 병리기전이라고 밝혀지고 있다. 즉 독성 단백질들을 효율적으로 제거하거나, 아니면 이들에 의해서 유도되는 세포사멸이나 과민한 신경염증 반응을 조절할 수 있다면 질병 치료 혹은 개선제 개발에 크게 기여할 것으로 여겨진다. 또한, 파킨슨병의 핵심원인인 동시에 많은 퇴행성 뇌 질환에서 관찰된다고 알려진 미토콘드리아 이상의 경우에도 미토콘드리아의 항상성을 조절해주는 세포작용을 밝혀내고 이를 인위적으로 조절할 수 있다면 병의 진행을 막을 수 있을 것으로 기대된다. 마지막으로, 손상된 신경계의 정확한 재건이 불가능하다는 한계에 대해서는 두 가지의 방향으로 접근해 생각해 볼 수 있다. 한 가지는 신경 사멸이 일어나기 이전 단계인 초기 질병 단계에서 신경세포의 기능적 형태적 이상을 회복시키는 전략이다. 실제로 많은 경우 질병의 증상이 나타나기 시작하는 초기 단계에서는 대규모 신경 세포사멸은 잘 관찰되지 않는다. 즉, 질병이 시작되고 진행되는 데는 신경세포가 살아 있느냐 죽었느냐보다는 이들이 얼마나 건강하게 기능을 유지하고 있는지가 더 중요하다는 것이다. 퇴행성 뇌 질환 초기에 상당한 시간 동안 신경세포가 죽지 않고 살아 있다면, 세포의 건강을 회복시키는 것은 세포가 아예 죽어버린 후에 처음처럼 재건하는 것보다는 훨씬 쉽게 접근할 수 있는 방법으로 여겨진다. 현재 이러한 기능 손실적 노화 과정을 설명하기 위하여 많은 가설들이

제안되었으나, 그중에서 노화에 따른 산화스트레스 증가와 이로 인한 분자 염증 반응에 의한 노화의 축진이 가장 유력한 노화 기전으로 여겨지고 있다. 노화에 의한 산화스트레스 증가와 이로 인한 다양한 생물학적 손상들이 발생하고, 이러한 손상 및 산화스트레스는 NF- $\kappa$ B와 같은 특정 전사인자의 활성화를 유도하여 염증반응에 관련하는 다양한 cytokine 등을 생성시키고, 이들이 다시 작용하여 염증반응의 증폭 및 다시 산화스트레스 증대라는 악순환을 되풀이하게 되어 노화가 더욱 가속화하고 알츠하이머, 치매, 동맥경화, 신장 질환 및 심혈관질환과 같은 노인성 질환이 발병하게 되는 것이다. 따라서 현재 이를 타깃으로 한 치료제 개발이 활발히 진행 중에 있다. 또 다른 접근법으로는 신경계가 가진 특이한 능력인 리모델링(remodeling) 또는 리와이어링(rewiring)을 활용해 보는 것이다. 신경계가 상황에 따라 새로운 루트를 만들어서 연결되는, 거시적으로 뇌 가소성(brain plasticity)으로 불리는 작용을 통해서, 신경세포가 일부 사멸하더라도 망가진 회로 주변 신경세포들의 새로운 연결을 이루고 이를 통해 간접적으로 회복 시켜 주게 된다. 따라서 줄기세포 혹은 정상 분화가 끝난 배양세포를 이용한 세포 치료 접근법이 최근에는 많은 각광을 받고 있다. 특히나 최근에는 미니 브레인과 같은 인간미니 장기(human organoid) 배양 기술이 발달함에 따라 동물모델을 이용하였던 한계를 벗어나 인간 세포를 이용한 3D 모델링이 가능해졌다. 이는 단순히 약물 계발을 위한 스크리닝 단계를 벗어나 분화가 완료된 정상 세포를 직접 환자에 주입할 수 있다는 잠재성을 가지고 있으며 현재 많은 연구가 시도되고 있다.

본 연구 동향 보고서에서는 노화에 따른 퇴행성 신경질환의 특징을 정리하고 이들의 분자적인 기전을 살펴보았다. 이는 향후 인간의 수명 연장뿐만 아니라 건강한 노화를 맞이하는 데 도움이 되고자 한다. 앞으로 퇴행성 뇌 질환의 원인을 명확히 찾아내고 치료제 개발을 위한 현재의 많은 노력들이 효과를 나타내어 우리 인류가 건강한 뇌를 오래 유지할 수 있는 효과적인 방법을 찾아낼 수 있기를 기대해 본다.

#### 4. 참고문헌

- [1] Kenyon, CJ, The genetics of ageing. *Nature*, 2010. 464:504.
- [2] Hoeijmakers JH., et al., DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.*, 2009. 8;361:1475.
- [3] Goyal MS, et al., Loss of Brain Aerobic Glycolysis in Normal Human Aging. *Cell Metab.* 2017. 26(2):353.
- [4] Gouras GK. et al.,  $\beta$ -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2015. 12(1):3.
- [5] Mittal R, et al., Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017. 232(9):2359.
- [6] Hashimoto S, et al., Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration. *Nat Commun.* 2019. 10(1):2394.
- [7] Singh A, et al., Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2019. 24(8):1583.
- [8] Montine KS, et al., Immunohistochemical detection of 4-hydroxy-2-nonenal adducts in Alzheimer's disease is associated with inheritance of APOE4. *Am J Pathol.* 1997. 150(2):437.

- [9] Vigneron A, et al., p53, ROS and senescence in the control of aging. *Aging*(Albany NY). 2010. 2(8):471.
- [10] Janezic S, Deficits in dopaminergic transmission precede neuron loss and dysfunction in a new Parkinson model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110(42): E4016-25.
- [11] Deng H, et al., The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018. 42:72-85
- [12] Brundin P, et al., Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol*. 2017. 298:225.
- [13] Mandler M, et al., Effects of single and combined immunotherapy approach targeting amyloid  $\beta$  protein and  $\alpha$ -synuclein in a dementia with Lewy bodies-like model. *Alzheimers Dement*. 2019. 15(9):1133
- [14] Watson R, et al., Imaging in Dementia With Lewy Bodies: An Overview. *Psychiatry Neurol*. 2016. 29(5):254.
- [15] Hershey LA, et al., Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging*. 2019. 36(4):309.
- [16] Saudou F, et al., The Biology of Huntingtin. 2016. 89(5):910.
- [17] López-Otín, C, et al., The Hallmarks of Aging. *Cell*, 2013. 153(6):1194.
- [18] Maynard S, et al., DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015.18;5(10):a025130
- [19] Mendelsohn AR, et al., The NAD<sup>+</sup>/PARP1/SIRT1 Axis in Aging. *Rejuvenation Res*. 2017. 20(3):244.
- [20] Rizvi S, et al., Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci*. 2014. 7(3):161.
- [21] de Magalhães JP, et al., Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev*. 2018. 170:27.
- [22] Bernardes de Jesus, B., et al., Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases lon-gevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*, 2012. 4(8):691.
- [23] Armanios, M., et al., Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet*, 2009. 85(6): 823.
- [24] Han, S. et al., Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*, 2012. 22(1): 42.
- [25] Reynolds N, et al., NuRD-mediated deacetylation of H3K27 facilitates recruitment of Polycomb Repressive Complex 2 to direct gene repression. *EMBO J*. 2012. 31(3):593.
- [26] Han, S. et al., Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*, 2012. 22(1): 42.
- [27] Cheng H, et al., Repression of human and mouse brain inflammaging transcriptome by broad gene-body histone hyperacetylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. 115(29):7611.
- [28] Peleg, S., et al., Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010. 328(5979): 753.
- [29] Guarente L. Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:483.
- [30] The Michalak EM, et al., Roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 20(10):573.
- [31] Bai X, et al., Small Molecules as SIRT Modulators. *Mini Rev Med Chem*. 2018. 18(13):1151.
- [32] Lee, IH, et al., A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(9): 3374.
- [33] Kanfi, Y, et al., The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012. 483(7388): 218.
- [34] Kenyon, C, et al., A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993. 366(6454): 461.
- [35] Endicott SJ, Long-lived mice with reduced growth hormone signaling have a constitutive upregulation of hepatic chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*. 2020.12:1.
- [36] Lamming DW, et al., Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest*. 2013. 123(3):980-9.

- [37] Liu G, et al., EGF signalling activates the ubiquitin proteasome system to modulate *C. elegans* lifespan. *EMBO J.* 2011. 30(15):2990.
- [38] Öling D, et al., Opposing roles of Ubp3-dependent deubiquitination regulate replicative life span and heat resistance. *EMBO J.* 2014. 1;33(7):747.
- [39] Kujoth, G.C, et al., Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 2005. 309(5733): 481.
- [40] Chen J, et al., *Drosophila* CHIP protects against mitochondrial dysfunction by acting downstream of Pink1 in parallel with Parkin. *FASEB J.* 2017 31(12):5234.
- [41] Murphy AN, In a flurry of PINK, mitochondrial bioenergetics takes a leading role in Parkinson's disease. *EMBO Mol Med.* 2009. 1(2):81.
- [42] Hetz C, et al., ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat Rev Neurol.* 2017. 13(8):477.
- [43] Pazolli E, et al., Senescence: the good the bad and the dysfunctional. *Curr Opin Genet Dev.* 2008.18(1):42.
- [44] Kang C, Xu Q, et al., The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4. *Science.* 2015 25;349.
- [45] Coppède F, et al., DNA damage and repair in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009. 6(1):36.
- [46] Strzeszewska A, et al., Insight into the role of PIKK family members and NF- $\kappa$ B in DNA damage-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype of colon cancer cells. *Cell Death Dis.* 2018.19;9(2):44.
- [47] Weichhart T, mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018. 64(2):127.
- [48] Martins R, et al., Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell.* 2016. 15(2):196.
- [49] Honnen SJ, et al., *C. elegans* VANG-1 modulates life span via insulin/IGF-1-like signaling. *PLoS One.* 2012. 7(2):e32183.
- [50] Davis V, FOXO4 is necessary for neural differentiation of human embryonic stem cells. *Aging Cell.* 2013. 12(3): 518.
- [51] Chen F, et al., Oxidative Stress in Stem Cell Aging. *Cell Transplant.* 2017. 26(9):1483.
- [52] Salminen A, et al., Activation of innate immunity system during aging: NF- $\kappa$ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev.* 2008. 7(2):83.
- [53] Ikeda Y, et al., Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014.17;312(23):2510.
- [54] Michael P Murphy, et al., Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011. 6;13(4):361
- [55] Keys SA, et al., Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. *Exp Eye Res.* 1999. 68(6):693.
- [56] Poprac P, et al., Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2017. 38(7):592.
- [57] Gandhi S, et al., Dopamine induced neurodegeneration in a PINK1 model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2012;7(5):e37564.
- [58] Ulfuara Shefa, et al., Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2019. 14(5): 749.

- [59] Pitts A., et al., Dithiol-based compounds maintain expression of antioxidant protein peroxiredoxin 1 that counteracts toxicity of mutant huntingtin. J. Biol Chem. 2012. 287:22717.
- [60] Dumont M, et al., Reduction of oxidative stress, amyloid deposition, and memory deficit by manganese superoxide dismutase overexpression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J. 2009. 23:2459.
- [61] Cheignon C, et al., Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox Biol. 2018. 4:450.
- [62] Liu F, et al., O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2004. 101:10804.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

김근영(2020). 노화와 신경질환 상관 관계의 이해 및 동향 보고서. BRIC View 2020-T40  
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3638> (Nov. 17, 2020)

Email: member@ibric.org