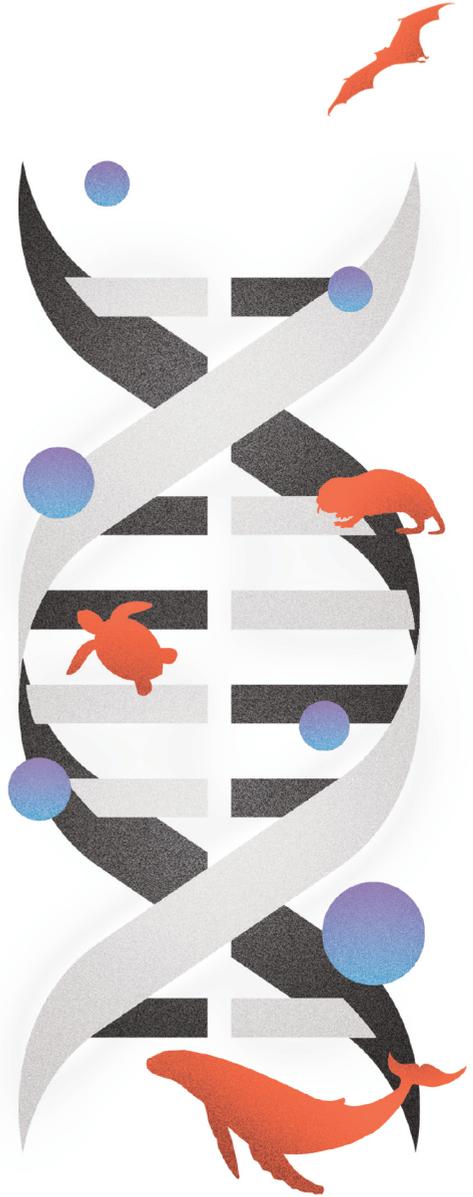
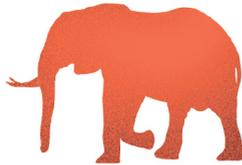


ANIMAL STUDY FOR ANTI-AGING

노화를 극복하는 동물들

백승준 지음



노화를 극복하는 동물들

노화를 극복하는 동물들

초판 1쇄 발행 2025년 1월 10일

지은이 백승준

펴낸곳 서울대학교출판문화원

주소 08826 서울 관악구 관악로 1

도서주문 02-889-4424, 02-880-7995

홈페이지 www.snupress.com

페이스북 @snupress1947

인스타그램 @snupress

이메일 snubook@snu.ac.kr

출판등록 제15-3호

ISBN 978-89-521-3678-7 03490

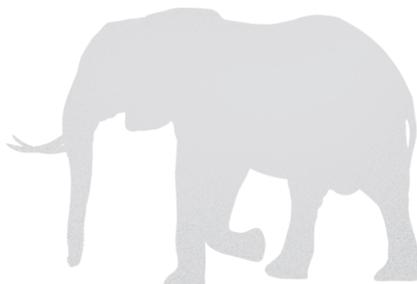
© 백승준, 2025

이 책은 저작권법에 의해서 보호를 받는 저작물이므로
무단 전재와 복제를 금합니다.

노화를 극복하는 동물들

ANIMAL STUDY FOR ANTI-AGING

백승준 지음



서울대학교출판문화원

동물들이 살아가는 방식, 환경에 적응하는 방법, 그리고 그들의 유전자를 연구하다 보면 생각보다 많은 교훈을 얻을 수 있다. 동물들은 수백만 년 동안 진화를 거치면서 자연에서 생존하는 방법과 생식을 위한 다양한 방식을 개발해 왔다. 이러한 전략에는 그들이 환경과 자원을 최대한 활용하며, 자신의 건강과 적응력을 유지하는데 도움이 되는 원리가 포함되어 있을 것이다. 그리고 그중 건강하면서 오래 번식할 수 있는 방법을 선택하며 진화해 왔을 것이다.

인간은 오랜 세월 동물들과 함께 살아오는 동안 그들의 행동과 습관을 관찰하고 모방하며 많은 것을 배워 왔다. 한 가지 확실한 사실은 야생에 살고 있는 동물부터 산업동물과 반려동물까지, 동물들은 자연법칙을 따르려 하고, 욕심을 부리지 않는 단순하고 균형 잡힌 삶을 살아간다는 것이다. 이러한 그들의 자연스러운 행동은 스트레스를 줄이고 신체적·정신적 건강을 유지하는 방법을 우리에게 알려주기도 한다.

특히 오래 사는 동물들에게서 장수와 노화 방지의 비결을 배울 수 있을 것이다. 예를 들어 동물들은 원시적인 운동과 활동을 통해 신체를 유지하며, 자연스러운 먹이를 선택해 건강을 지키기도 하고, 사회적으로 연결되어 함께 협력하며 생존하고, 스트레스와 불안을 줄이기 위해 자연의 변화를 받아들인다. 또한 특정 동물의 경우 진화 과정을 거치면서 어떤 이유로 장수와 관련된 유전자가 발현하면서 수명이 증가했으리라 추정한다. 이러한 동물들의 행동 원리와 삶의 방식, 그리고 특정 유전자의 발현은 인간의 노화 연구에도 적용할 수 있다. 우리는 동물들로부터 배운 지혜와 방식을 토대로 단순하고 균형 잡힌 생활을 유지하며, 건강과 행복을 추구할 수 있고, 더 나아가 건강하게 오래 살 수 있는 근거를 배울 수도 있다.

본인은 유전학을 전공한 사람으로서 각 동물의 유전자 숫자, 염기서열 길이, 염색체 숫자 등이 동물들을 특정화하고 수명을 결정하는 데 아무런 영향을 주지 않는다는 점이 흥미로웠다. 예를 들어 설치류 동물들끼리도 유전자는 거의 비슷하지만 수명은 10~30배까지 차이가 나는 것을 볼 수 있다. 그러므로 특정 동물들이 장수하는 원인을 같은 종/과보다 유전학적·행동학적·환경적 요인으로 나누어 살펴보고, 최신 연구를 바탕으로 이를 분석해 종합한 책이 필요하다고 느꼈다.

또한 장수와 노화 방지에 대한 기본 지식을 습득하고, 더 나아가 우리 인간도 동물에서 진화했다는 점을 인지하며, 동물들을 통해 우리가 건강하게 오래 사는 비결을 배운다면 우리 삶이 더 행복해질 수 있다고 생각한다. 수의과대학 교수로서 미국과 한국에서 가르친 경험도 이 책을 집필하는 데 도움이 되었다. 이 책을 통해 독자들이 동물들을 보는 관점을 단순함에서 다양함으로 넓히고, 그들의 장수 비법을 배워서 행복하고 건강하게 살아가는 데 도움이 되기를 바란다.

2024년 12월

백승준

제1장 노화의 특징



- 1. 노화와 만성질환 · 15
- 2. 수명이 짧은 동물 모델의 문제점 · 16
- 3. 세포를 이용한 노화 연구 · 18
- 4. 노화의 12가지 특징 · 19
 - 게놈 불안정성 | 텔로미어 길이 감소 | 후성유전학적 변화 |
 - 단백질 항상성 상실 | 영양소 조절 감지 이상 | 미토콘드리아 기능 장애 |
 - 세포 노화 | 줄기세포 고갈 | 세포 간 통신 변화 | 자가포식의 손상 |
 - 만성 염증 | 마이크로바이옴 이상증

제2장 장수/노화 방지에 미치는 작용 기작



- 1. 세포생물학 관점에서의 노화 · 42
- 2. 생리학적·병리학적 관점에서의 노화 · 44
 - 심장박동수와 수명 | 신체 크기와 수명
- 3. 진화론적 관점에서의 노화 · 50

제3장 장수하는 동물들의 환경



- 1. 환경 적응과 수명 연장의 상관관계 · 54
- 2. 잠재적으로 장수를 촉진하는 저산소 적응 · 56
- 3. 수생생물의 적응과 수명 연장 · 61
- 4. 비행 생명체의 신진대사 조절과 수명 연장 · 64
- 5. 체온 조절과 수명 연장 · 69

제4장 노화 이론



- 1. 유전적 이론 · 74
 - 적응 히치하이크 모델 | 돌연변이 축적 이론 | 길항성 다형성 이론 | 체세포 이론
- 2. 확률론적 노화 이론 · 81
 - 자유 라디칼 노화 이론
- 3. 에너지 제한과 수명 이론 · 84
- 4. 가교 이론 · 85

제5장 대표적인 장수 동물의 유전자



- 1. 텔로머레이즈 · 88
- 2. FOXO3 · 89
- 3. 인터루킨-6 · 91
- 4. 시르투인1 · 92

5. GDF-15	· 93
6. FGF23/클로로	· 94
7. 유전체 연구를 통한 노화 관련 유전자들	· 96

제6장 노화를 극복하며 장수하는 척추동물들



1. 벌거벗은 두더지쥐	· 99
저산소 환경과 과당 이용에 대한 적응 산화 스트레스 대응 능력 사회적 관점 거대한 비장 암 저항성 유전학적 관점	
2. 다람쥐	· 116
3. 고래	· 120
혈액학적·생화학적 매개변수 기초대사량과 체온 유전학적 측면 미토콘드리아 DNA 추가적인 측면	
4. 코끼리	· 132
복잡한 사회적 유대감 기억력과 인지 능력 뇌 크기와 구성 유전학적 측면	
5. 바다거북	· 142
거북의 내재적 암 위험 감소 거북 계통에서 종양 억제 및 노화 방지 유전자 중복 확인	
6. 박쥐	· 146
장수 적응 노화 조절 경로 계통 유지 미토콘드리아 기능 염증과 장수 NLRP3 인플라마솜 활성 저하	
7. 새	· 165
8. 장수 어류	· 170

제7장 장수하는 무척추동물들



- | | |
|-------------|-------|
| 1. 붉은 성게 | · 174 |
| 2. 민물 진주 홍합 | · 177 |
| 3. 튜브웜 | · 179 |
| 4. 백합조개 | · 181 |
| 5. 산호 | · 183 |
| 6. 히드라 | · 186 |
| 7. 거미 | · 190 |
| 8. 플라나리아 | · 193 |

제8장 동물에게 장수 생활을 배운다는 것 · 197



- | | |
|------|-------|
| 참고문헌 | · 205 |
| 찾아보기 | · 217 |



제1장 노화의 특징

동물들의 장수 비결을 알아보기 전에 장수와 노화에 대한 특징을 살펴보자. 많은 연구자가 노화의 특징을 연구해 왔기에 이에 대한 정보를 습득하면 장수하면서 건강하게 살아가는 데 도움이 될 것이다.

노화 관련 연구자들은 실험실에서 간단히 수행할 수 있는 모델, 즉 세포 수준에서의 노화 연구와 동물들을 이용한 노화 연구를 통해 다양한 과제를 수행 중이다. 현재 노화 메커니즘에 대한 지식 대부분은 마우스(*Mus musculus*) 또는 쥐(*Rattus norvegicus domestica*)를 사용한 전통적인 모델 시스템과 초파리(*Drosophila melanogaster*)와 선충(*Caenorhabditis elegans*)을 사용한 일반적인 모델 시스템으로 얻는다. 이러한 모델의 장점은 손쉬운 취급, 짧은 생존 기간, 표준화된 균주 및 표준화된 사육, 이미 알려져 있는 게놈(Genome) 및 전사체(Transcripts) 염기서열 데이터를 포함한 풍부한 정보 등이다. 또한 유전학과 유전공학이 발전하면서 녹인(Knock-in) 및 녹아웃(Knock-

out) 모델의 사용, 배아 줄기세포로 구성된 세포주들의 이용, 유전자 편집과 같은 크리스퍼-캐스9(CRISPR-Cas9) 시스템¹을 이용한 유전공학 기술에 대한 접근성이 상용화되면서 관련 유전자 발현 패턴을 조작하는 등 장수/노화 방지의 근본적인 생물학적 메커니즘을 조사하는 게 가능해졌다. 하지만 몇 가지 모델로만 시야를 좁히면 노화를 결정하는 근본적인 생물학적 과정의 근간이 되는 작용기작에 대한 폭넓고 일반적인 이해를 얻으려는 노력에 차질이 생길 수 있다. 또한 최대 수명이 수일에서 수개월에 불과한 초파리와 선충이 노화 속도가 4만 배나 차이가 나는 동물계 전체를 대표한다고 보기에 한계가 있다. 수명이 최대 3~4년인 마우스와 쥐는 인간에 비해 수명이 짧기에 포유류, 조류, 양서류, 파충류의 수명과 신체 크기 사이의 상관관계를 고려할 때도 많은 문제가 된다.

위에서 열거한 표준 모델들을 이용해 얻은 분자생물학적이거나 유전학적인 장수/노화 방지 메커니즘에 대한 지식을, 예상보다 수명이 긴 인간 같은 종에 적용하는 것이 올바른가에 대해서는 여전히 불분명하다. 그러므로 수명이 짧은 종을 대상으로 개발된 수명 연장 효과가 수명이 긴 생명체에서 동일한 효과를 나타내지 않을 수 있음을 기억할 필요가 있다.

1 제니퍼 다우드나(Jennifer Doudna) 미국 버클리캘리포니아 대학교(UC버클리) 교수와 에마누엘 샤프팡티에(Emmanuelle Charpentier) 독일 막스플랑크연구소 단장이 유전자 가위인 크리스퍼-캐스9의 작동 원리를 시험관 실험으로 규명해 새로운 유전체 교정 기법을 개발한 것이다. 이에 대한 공로를 인정받아 두 사람은 2020년 노벨화학상을 수상했다.

1. 노화와 만성질환

노화는 다양한 스트레스 요인에 대한 반응으로 손상이 축적되어 모든 장기 시스템에 걸쳐 점진적이고 비가역적인 신체 기능 저하를 초래하는 보편적인 생물학적 과정이다. 1925년 빛의 강도가 초파리의 성장 속도와 수명에 영향을 미칠 수 있다는 결과가 록펠러연구소의 존 하워드 노스롭(John Howard Northrop) 박사 연구팀²에 의해 발표되었다. 이 발견은 노화 분야에 대한 상당한 연구 관심을 불러일으키고 대중의 호기심과 상상력을 사로잡았다. 또한 칼로리 제한(Calorie Restriction)도 마우스와 쥐의 노화, 노화 관련 병리 및 수명에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌는데, 이러한 연구 결과는 노화 과정의 가소성³이 장수에 중요하다는 것을 보여 준다.

약 30년 전, 최초의 장수 균주가 꼬마선충(*C. elegans*)을 이용한 연구에서 확인되었는데 이 발견은 노화 연구의 새로운 시대를 열었고, 노화와 인간의 여러 만성질환들 사이에 중요한 연관성이 있음을 밝혔다. 노화는 당뇨, 알츠하이머병, 파킨슨병, 심혈관 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 골다공증, 골관절염을 포함한 많은 일반적인 노인 관련 질병의 위험을 증가시킨다고 알려져 왔다. 또한 많은 사람이 특히 60세 이후에는 여러 동반 질환을 앓기에 장기적으로 치료

2 John H. Northrop, "The Influence of the Intensity of Light on the Rate of Growth and Duration of Life of *Drosophila*," *The Journal of General Physiology*, vol. 9, no. 1, 1925, pp. 81-86.

3 어떤 표현형의 발현이 특정한 환경 요인을 따라 특정 방향으로 변화하는 성질을 말한다.

효과를 얻기 위해 다양한 치료법을 조합해야 한다. 많은 노화 관련 질환에 대한 기존 치료법은 서로 영향을 줄 가능성이 높기에 노화 과정을 이해하면 노화 관련 질환의 치료 표적을 식별하고 향후 임상 승인에 적합한 약제 개발을 촉진할 수 있으리라 기대한다.

2. 수명이 짧은 동물 모델의 문제점

수명이 짧은 모델 생명체를 이용해 수명을 연장하는 성공적인 방법을 밝힌 주요 신호 전달 체계 기작이 있다. 예를 들어 성장호르몬(GH)/인슐린 유사 성장 인자1(IGF1) 시스템이나 라파마이신(Rapamycin) 표적인 mTOR⁴ 경로가 그것이다. 이러한 신호 전달 체계는 마우스나 쥐 실험과 같은 인공적으로 만든 제한된 실험 환경에서 도출된 결과들로, 실제 환경에서 생활하는 야생동물이나 인간에게는 적용되지 않을 수도 있다. 또한 수명이 짧은 종을 대상으로 한 연구에서는 그 결과에서 예상하지 못한 번식력 감소나 병원균 저항성 감소와 같은 부작용이 나타날 수도 있다고 알려져 있다. 마지막으로, 전통 모델종 자체는 그들만의 독특한 적응 능력을 갖추고 있기에 연구 결과에서 오류가 생길 수도 있다. 마우스와 쥐는 광범위한 생리적 결과와 관련된 높은 번식력 같은 특성이 있는데, 전통적인 모델

4 세린/트레오닌 키나아제 (serine/threonine kinase)로서 세포 성장, 세포 노화 및 세포 대사를 조절한다고 알려져 있다.

중으로 진행된 연구는 종종 특정 근친교배 계통(예를 들어 C57BL/6과 같은 마우스 계통)을 통해 얻은 결과이기에 다른 마우스종이나 생명체에 적용하는 데 다소 무리가 있을 것이다. 마우스 계통만 해도 수많은 종류가 있고 각 종류들은 유전학적·생리학적 독창성을 가지고 있으므로 장수/노화 방지 연구 결과를 다른 마우스 계통에 적용시키는 것도 문제가 될 수 있다.

흥미로운 것은 야생에서 생활하는 동물들 대부분은 근친교배에 의해 노화를 방지하는 유전자를 증폭하거나 도입해 부여된 수명보다 훨씬 오래 살기도 한다는 점이다. 예를 들어 야생 쥐 개체군은 대부분 낮은 수치의 GH/IGF1 신호 체계를 가지고 있는데, 실험실에서 인위적인 근친교배를 진행해 높은 수치의 GH/IGF1을 발현시킬 수 있다.

이와 같이 마우스나 쥐를 통한 연구는 노화의 특정 측면을 이해하고 잠재적인 역할을 테스트하는 데 유용하지만, 연구 결과를 신중하게 해석할 때나 인간을 포함한 장수 동물에 적용할 때는 그 한계를 고려해야 한다. 그러므로 앞으로의 연구는 복잡한 노화 과정과 유전자의 잠재적 개입에 대한 보다 포괄적인 이해를 얻기 위해 수명이 짧은 종과 수명이 긴 종을 포함한 여러 모델 생명체를 사용해야 한다. 수명이 짧은 모델 생명체에서 발견한 결과를 일반화할 때는 체질량과의 상관관계에 대한 수명의 긍정적인 이상값을 수명이 긴 종과 비교해 검증할 수 있어야 할 뿐 아니라 검증해야만 한다.

3. 세포를 이용한 노화 연구

최근에는 동물 복지를 비롯해 ‘3R’ 원칙(대체, 감소, 개선)의 윤리에 따라 의약품 테스트나 기초 연구 시 동물 사용을 줄이는 것에 관심이 높아지고 있다. 특히 전 세계적으로 물질 평가를 위한 동물실험이 엄격하게 제한되며, 유럽에서는 안전성(독성) 테스트에만 동물실험이 법적으로 허용될 뿐이다. 또한 동물실험에 재현성 문제가 있다고 보고되면서, 얻은 결과를 그대로 인간에게 적용할 수 있는가에 대해서도 의문이 제기되고 있다. 이에 비동물적 방법이 점점 더 많이 개발되고 사용되면서 전통적인 동물실험을 점차 대체하고 있다.

예를 들어 연구자들은 2D 및 3D 세포 배양 시스템을 활용해 면역학적·구조적 구성 요소를 포함하는 체외 모델을 제작해 사용한다. 가장 일반적으로 사용되는 모델인 2D 세포 배양 시스템은 가격이 저렴하고 유지 관리가 간단하다는 큰 장점이 있었는데, 다양한 세포 유형 간의 유익한 상호작용을 밝혀낸 3D 세포 배양 시스템이 등장하면서 세포 모델의 정확도가 훨씬 더 높아졌다. 3D 모델은 세포 간 접촉, 세포 이동, 장벽 기능 등 인간 조직의 다양한 특징을 3차원으로 표현할 수 있다. 그럼에도 불구하고 아직 노화 평가에 대한 이 모델의 기여도와 관련성에 대한 과학적 문헌은 부족하기에 많은 관심이 필요하다.

최근에는 오가노이드(Organoid)의 개발로 세포 배양이 갖는 문제점을 다소 해결하고 있다. 노화의 많은 기능적 징후는 세포가 아

닌 조직 수준에서 발생하기에 기존 세포 배양 모델에서는 쉽게 드러나지 않지만, 오가노이드는 기존 노화 모델의 강점과 약점 사이에서 효과적으로 균형을 맞출 수 있는 잠재력을 지닌다. 오가노이드는 분자, 세포, 조직 수준에서 노화와 관련된 징후를 포착할 수 있는 충분한 복잡성을 갖추고 있으며, 동물 연구에 대한 실험적 접근이 가능한 대안을 제시하기도 한다. 그러므로 다양한 인체/동물 조직과 질병을 모형화하기 위해 개발된 오가노이드 시스템은 앞으로 노화 모델로 사용될 가능성이 크다.

4. 노화의 12가지 특징

프랑스 INSERM연구소의 크로머(Kroemer) 박사 그룹은 2013년과 2023년 2번에 걸쳐 『셀(Cell)』지에 노화 진행 과정의 세포 및 분자적 특징을 식별하고 분류해 발표했다. 여기서는 일반적으로 노화 과정에 기여하고 함께 노화 표현형을 결정하는 것으로 간주되는 12가지 특징을 제안한다(그림 1). 노화 연구의 복잡성을 고려해 포유류 노화에 대한 현재의 이해를 강조하는 동시에 더 단순한 모델 생명체에서 얻은 선구적인 연구 결과를 통합해 그 특징을 제시했고, 각 특징은 다음을 기준으로 선별했다고 밝혔다. (1) 정상적인 노화 과정에서 나타나야 하고, (2) 실험에서 해당 요소를 악화시킬 경우 노화가 가속화되어야 하며, (3) 실험에서 개선할 경우 정상적인 노화 과정을 지연시켜 건강한 수명을 늘릴 수 있어야 한다. 이러한 요건들

그림 1. 노화의 분자생물학적 특징 12가지



2023년에 크로머 박사 그룹이 발표한 노화의 12가지 특징이다: 게놈 불안정성, 텔로미어 감소, 후성유전학적 변화, 단백질 항상성 상실, 자가포식의 손상, 영양소 조절 감지 이상, 미토콘드리아 기능 장애, 세포 노화, 줄기세포 고갈, 세포 간 통신 변화, 만성 염증, 마이크로바이옴 이상증. 지난 10년간은 노화 방지 연구 대부분의 증거가 효모, 선충류, 초파리 등 비포유류 모델 유기체에 국한되어 있었지만, 최근에는 생쥐(그리고 경우에 따라 비인간 영장류)를 대상으로 한 실험을 통해 포유류에서 이러한 특징의 대부분이 유효하다는 것이 입증되었다. 이러한 특징들은 수만 명의 노화 연구자들의 면밀한 조사를 거쳐 왔다.

은 12가지 특징에 충족되지만, 마지막 기준은 노화의 한 측면에 특정하더라도 달성하기 가장 어려울 것이다. 현재 노화 연구는 이러한 12가지 특징을 바탕으로 진행 중이며, 동물들의 노화 현상, 장수 기작 연구에 지금까지도 사용되고 있다. 각 특징에 대해 간단히 살펴보면 다음과 같다.

게놈 불안정성(Genomic instability)

노화의 특징 중 하나는 일생 동안에 생기는 유전적 손상이 축적된

본 도서에서 보이는 각 주제들에 대한 집대성된 연구들은 ‘노화와 장수’에 대한 광범위한 주제를 다루며, 특히 노화의 특성, 장수 및 노화 방지에 영향을 미치는 메커니즘, 장수 동물과 관련된 유전적 요인에 대한 통찰력을 원하는 독자에게 필수적이고 체계적인 유익한 가이드를 제공할 것입니다. 본 도서가 노화와 장수 연구에 관한 동기부여와 함께 향후 관련 연구에 대해 상당한 기여를 할 것이라고 믿고, 특히 학계와 이 분야에 관심이 있는 폭넓은 독자들로부터 좋은 평가를 받을 것이라고 확신합니다.

오원석

오원석항금동물병원 노령동물힐링/피부센터 대표원장
서울대학교 수의과대학 외래교수(수의영양학)
(주) 애니바이옴 대표이사

건강하게 오래 사는 것은 모든 이들의 희망사항입니다. 이에 대한 큰 장애물인 암질환을 오랫동안 다루고 연구해 온 의사로서 현대의학이 눈부신 발전을 했지만 가끔은 한계를 느낄 때가 있습니다. 이런 경우 많은 사례에서 자연으로부터 힌트를 얻을 수 있습니다. 이 책은 생화학, 유전학, 암예방(chemoprevention), 수의학에 백그라운드를 가진 저자가 동물과 인간의 노화를 유기적으로 연결해 뛰어난 통찰력과 센스로 쉽게 풀어 냈습니다. 따라서 전문가뿐 아니라 노화, 암발생, 암치료에 관심이 있는 일반인도 흥미롭게 읽을 수 있는 내용으로 적극 추천드립니다.

류준선

국립암센터 두경부외과 교수

훌륭한 교육자이자 연구자인 서울대학교 백승준 교수님께서 집필하신 본 도서의 추천사를 쓰게 되어 매우 영광입니다. 본 도서는 노화와 관련한 특징, 이론 및 유전자에 대한 전문적 정보와 함께, 다양한 동물의 노화에 대해 깊고 재미있는 내용들로 구성되어 있습니다. 이 책은 수리학을 공부하는 학생뿐 아니라, 노화에 관심 있는 누구든 훌륭한 정보를 얻을 수 있고, 특히 노화를 극복하고 있는 다양한 동물들을 간접적으로 만나 볼 수 있는 아주 좋은 기회를 제공할 것입니다.

김민수

서울대학교 수의과대학 응급의학과 교수



값 31,000원
ISBN 978-89-521-3678-7

