우리는 다시 젊어질 수 있는가? 생물학적 노화 연구의 시사점

손유림, 김재룡

영남대학교 의과대학 생화학분자생물학교실, 스마트에이징융복합연구센터

Can we rejuvenate? Implications of biological aging research

Youlim Son, Jae-Ryong Kim

*Department of Biochemistry and Molecular Biology, Smart-Aging Convergence Research Center,
Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

The life history of man is summarized as a birth-aging-disease-death. Man eventually ages and dies. How long can humans live? What is aging? Why do we age? Is aging inevitable? Can we rejuvenate? Recent researches on biological aging suggest that humans might overcome aging and rejuvenate. In this paper, we review the biologic characteristics of aging and the latest results of biological aging research, implicating that aging can be controlled, further treated, and that humans can ultimately be rejuvenated.

Keywords: Aging; Rejuvenation; Cellular senescence; Calorie restriction; Senolytics

노화의 정의

“늙는다”는 것, 노화란 무엇인가? 노화란 나이가 들면서 신체기능이 떨어지고, 사망률과 질병에 대한 감수성이 증가하는 과정이다[1,2]. 그러면 노화는 단순히 나이가 들면서 생기는 자연스런 현상인가? 같은 나이라도 사람에 따라 노화의 정도는 다르며, 빨리 늙는 질환, 대표적으로 Werner syndrome, Hutchinson-Gilford syndrome 등도 있다[3]. 따라서, 노화는 반드시 시간의존적인 현상이 아니며, 성적성숙이 이루어진 이후 일어나고, 신체 기능과 구조가 내재적, 누적적,

점진적으로 나빠져서 결국 죽음으로 끝나는 과정으로 정의되고 있다[4].

노화 이론

그러면 노화는 왜 오는가? 노화이론은 진화적 관점과 생물학적 관점에 따라 다양하게 제시되고 있으며, 300가지가 넘는다고 한다[5]. 그만큼 아직 잘 모른다는 뜻이다. 현재 지구상의 생물은 자연 선택을 통해 현재의 환경에 가장 잘 적응한 종들이다. 노화는 신체 구조와 기능이 나빠지는 것으로 개체의 입장에서 보면 바람직하지 않은 현상이다. 그러면 어떻게 진화과정에서 노화 현상이 나타나게 되었을까? 이것을 설명하고자 하는 것이 노화의 진화이론이다[6]. 노화의 진화이론에는 대표적으로 1882년 Weismann이 제시한 노화의 프로그램 이론(programmed theory of aging), 1946년 인구론으로 유명한 Medawar가 제시한 돌연변이 축적이론(mutation accumulation theory of aging), 1957년 William이 제시한 노화의 다면 길항적 이론(antagonistic pleiotropy theory of aging)

Received: April 29, 2017, Revised: May 24, 2017
Accepted: May 26, 2017

Corresponding Author: Jae-Ryong Kim, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Smart-Aging Convergence Research Center, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-640-6931, Fax: +82-53-652-1176
E-mail: kimjr@ynu.ac.kr

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

등이 있다[6]. 노화의 프로그램 이론은 말 그대로 노화가 이미 프로그램 되어 있어서 어느 시기가 되면 이 프로그램이 작동하여 노화가 온다는 것이다. 결론적으로 말하면 노화의 프로그램 이론은 잘못된 이론이다[6]. 개체의 생존에서 본다면 노화가 오지 않는 것이 더 진화적으로 더 유리하다. 따라서 노화 프로그램의 돌연변이가 생겨 프로그램이 작동되지 않는 개체가 선택되어 자연계에 더 많이 존재하여야 한다. 또한 노화 프로그램이 있다면, 실험실에서 키우는 생쥐와 야생에서 자라는 생쥐의 수명이 같아야 한다. 그러나 현실은 실험실에서 키우는 생쥐의 수명이 더 길다. 따라서 노화의 프로그램 이론은 잘못된 것으로 인식된다. 돌연변이 축적이론은 시간에 따라 또는 내외부적인 요인에 의해 개체 속에 DNA 등이 변성되면서 돌연변이가 축적되기 때문에 노화가 온다는 것이다. 다면 길항적 이론은 한 유전자가 시기에 따라 작용이 달라지기 때문에 노화가 온다는 것이다. 예를 들어 p53은 대표적인 암 억제유전자이지만 노화도 촉진하는 작용을 한다. 젊을 때는 p53이 암을 억제하는 좋은 기능을 하지만, 결국 지속적으로 작용하면 노화가 생긴다는 것이다[7].

생물학적 관점에서 제시된 노화이론으로 대표적인 것은 1882년 Weismann의 마모이론(wear and tear theory) [8], 1956년 Harman이 제시한 노화의 자유 라디칼설(free radical theory of aging) [9,10], 체세포 DNA 손상이론(somatic DNA damage theory) [11-14] 등이 있다. 국내 학자로서 부산대 정해영 교수는 노화의 분자염증가설(molecular inflammation theory of aging)을 제시하였다. 낮은 수준의 만성적인 염증이 노화와 노화관련 질환을 유도한다는 것이다[15].

노화의 진화이론은 많은 도전을 받고 있다. 그 중에서 대표적인 것이 효모와 같은 단세포생물에서도 노화가 나타난다는 것이다[16]. 단세포생물은 분열을 통해 종을 유지하여야 하기 때문에 노화가 일어나지 않는다고 생각되었다[17]. 그렇지만, 효모가 분열하는 과정에서 엄마 세포는 늙어가지만, 딸세포는 젊은 상태로 떨어져 나가게 된다[18]. 또한 예쁜꼬마선충을 이용한 연구에서 특정 유전자의 돌연변이가 수명을 조절할 수 있음이 확인되었다. 대표적으로 daf-2, daf-16 등과 같은 유전자의 돌연변이에 의해 수명이 두 배 이상 증가하였다[19,20]. 이러한 유전자들은 인슐린과 인슐린성장인자가 작용하는 신호전달과정에 있는 것으로 포유류에서도 수명과 관련 있는 것으로 확인되었다[21]. 최근 우리 주위에는 백세인이 점점 늘어나고 있다. 노화의 특징은 연령에 따라 사망률이 증가한다는 것이다. 그러나 백세인에서는 오히려 사망률이 감소하는 현상이 관찰된다[4]. 따라서 노화의 진화

이론은 노화가 왜 생기는지 완벽하게 설명하지 못한다는 것을 알 수 있다.

세포노화의 특징

그럼 개체만 늙는가? 개체를 구성하는 세포는 늙지 않는가? “세포가 늙는다”는 현상, 세포노화 현상은 1961년 Hayflick과 Moorhead가 처음 보고하였다[22]. 사람의 정상 섬유아세포를 분리하여 배양접시에서 배양하면 일정횟수 분열한 후, 더 이상 분열하지 않는 현상을 발견한 것이다. 이러한 현상을 복제노화라고 하였으며, 정상 체세포의 분열횟수에 제한이 있는 현상을 발견한 사람의 이름을 붙여 헤이플릭 한계(Hayflick limit)라고 한다. Hayflick과 Moorhead는 복제노화는 조직과 개체노화에 기여하며, 암을 억제하는 내부 방어기전일 것이라고 제시하였다. 복제노화는 진행세포 DNA가 선형구조이기 때문에 생기는 DNA 말단 복제 문제 때문에 생긴다[23]. 염색체가 분열하는 과정에서 염색체 말단의 텔로미어(telomere)가 점점 짧아지기 때문이다[24]. 세포노화는 텔로미어 단축으로 인한 복제노화 이외에도 DNA 손상[25], 염증[26], 항암제, 산화스트레스[27], 암유전자 및 암억제유전자의 활성화[28], 자외선 및 방사선 조사[29] 등 다양한 요인에 의해서도 일어난다. 노화된 세포는 증식을 멈추고, 배양접시에서 배양하면 크기가 커지며 납작해지고[22], 핵 이질염색체가 증가하며[30], 세포사멸에 저항성을 가진다[31]. 노화 세포에서는 senescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal) 활성이 증가하는데, 특징적인 노화마커로 잘 알려져 있다[32]. 노화세포는 성장인자, 사이토카인(cytokine), 케모카인(chemokine), 단백질 분해효소 등 다양한 인자들을 분비하는데, 이를 senescence-associated secretory phenotype (SASP)라고 한다[33]. 그리고 노화세포에서는 암억제유전자로 잘 알려진 p53과 p16의 발현이 증가되어 있다[34]. SA- β -gal 활성과 p16 발현은 늙은 개체의 조직과 세포뿐만 아니라, 다양한 노화 관련 질환들, 죽상경화병변[35], 관절염[36], 만성 상처 조직[37] 등에서 증가한다. 그리고 암조직에서는 전이성 암 조직에 비해 전암병변 조직의 세포에서 SA- β -gal 활성이 증가하며, 암세포에 세포노화를 유도하면 암의 증식이 억제되는 것으로 알려져 있다[38]. 따라서 지난 60년의 연구를 통해 세포노화는 조직과 개체노화에 기여하며 암을 억제하는 내재적 방어기전으로 작용한다는 것이 인정받고 있다[39]. 세포노화 이외에도 생물학적으로 노화는 유전체 불안정, 텔로미어 단축, 후성유전의 변화, 단백질 안정 소실, 영양조절 이상,

미토콘드리아 기능이상, 줄기세포 고갈, 세포소통 이상 등의 특징을 가진다[40].

노화는 꼭 나쁜 것인가?

세포노화는 앞에서 언급한 다양한 요인으로 인하여 생기는 세포 스트레스 반응의 하나로 인식되었으나, 2013년 스페인과 이스라엘 연구진이 세포노화가 개체의 발생과정에서도 관찰됨을 보고하였다[41]. 마치 세포사멸이 발생과정에서 일어나며 배발생에 중요한 역할을 하듯, 세포노화도 그렇다는 것이다. 그래서 세포사멸을 programmed cell death라고 하는 것처럼, 포유류의 배발생 과정에서 나타나는 세포노화 현상을 programmed cell senescence라고 하였다[41]. 세포노화는 간손상[42], 피부상처 치유과정[43]에서 정상적이면서 일시적으로 일어난다. 세포노화가 일어나지 않으면 간섬유화가 심해지고, 상처치유가 제대로 되지 않음이 보고되었다[44,45]. 따라서 세포노화 현상은 반드시 나쁜 현상은 아니며, 정상적인 세포현상으로서 오히려 개체의 발생과 항상성 유지에 중요한 작용을 하는 것으로 인식되고 있다[46].

노화 제어 가능한가?

건강장수에 대한 인간의 꿈은 어제 오늘의 이야기가 아니다. 기원전 3세기 중국을 통일한 진시황의 “불로초” 이야기, 기원전 5세기 그리스 역사학자 헤로도토스가 언급한 “젊음의 샘(Fountain of Youth)” 등을 보면, 인류는 끊임없이 건강장수의 꿈을 실현하기 위해 노력해 왔음을 알 수 있다. 1934년 McCay 등은 영양 결핍이 포유류의 수명에 어떤 영향을 주는지를 연구하였다. 흰쥐에 정상 칼로리의 25-65% 정도를 적게 섭취시키니, 수명이 늘어나는 것을 발견한 것이다[47]. 이후, 칼로리제한(calorie restriction)은 효모, 예쁜꼬마선충, 초파리, 설치류 등에서 노화를 억제하며, 수명을 늘리는 것으로 확인되었다[48]. 그럼 칼로리제한은 영장류에서도 수명을 늘리는가? 2009년 Wisconsin 영장류 센터에서 20년간 수행한 연구결과가 발표되면서 학자뿐만 아니라, 대중들은 매우 고무되었다. 원숭이에게 30%정도 칼로리 제한을 하였더니 사망률도 감소하고, 노화관련 질환도 억제된 것이다[49]. 그러나 이러한 희망적인 결과는 3년 후, 미국국립노화연구소에서 영장류에서 칼로리제한이 수명과 건강에 영향이 없다는 연구결과를 발표하면서 실망으로 변하게 된다[50]. 그렇지만 2014년 다시 Wisconsin 영장류 센터에서 미국국립노화

연구소의 실험에 대한 문제점을 지적하면서 칼로리제한이 영장류에서 노화를 억제하고 수명을 연장할 수 있음을 보고하였다[51]. 최근 미국국립노화연구소에서도 동일한 연구결과를 보고하여[52], 칼로리제한이 영장류에서도 수명을 연장시키고, 노화 관련 질환의 발생을 억제하는 효과가 있는 것으로 확인되었다.

칼로리제한의 노화억제 및 수명연장 기전

칼로리제한은 어떻게 노화를 억제하고, 수명을 늘리는가? 칼로리제한은 결국 에너지를 적게 섭취함으로써 에너지 대사를 인위적으로 억제하는 것이다. 칼로리제한을 하면, 세포내 adenosine monophosphate (AMP)/adenosine triphosphate (ATP)와 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+)/reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) 비가 증가하며, 인슐린/인슐린성장인자 신호전달경로가 억제되고, 세포내 산화스트레스가 감소한다[53]. AMP/ATP 비가 증가하면 AMP-dependent protein kinase (AMPK)가 활성화되면서, 세포성장에 중요한 역할을 하는 mammalian target of rapamycin (mTOR)가 억제되는데, 이로 인해 자가포식(autophagy)이 활성화되고, 단백질 합성이 억제된다. NAD^+ /NADH 비가 증가하게 되면, NAD^+ -dependent histone deacetylase의 일종인 sirtuin이 활성화된다. Sirtuin은 peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α 를 활성화하여 미토콘드리아의 기능을 향상시키며, peroxisome proliferator-activated receptor를 활성화한다[54]. 인슐린/인슐린성장인자 경로는 대사와 세포성장을 조절하는 중요한 경로이다. 인슐린/인슐린성장인자는 수용체와 결합하여 insulin receptor substrate (IRS)를 활성화하며, IRS는 phosphoinositide 3-kinase, Akt를 활성화하고 forkhead box O (FOXO)를 저해한다. 인슐린/인슐린성장인자가 수명과 노화 조절에 중요하다는 것은 효모, 초파리, 생쥐 및 사람에서 보고되었다[55]. 인슐린/인슐린성장인자가 세포성장을 촉진하기 때문에 같은 종에서도 크기가 작은 개체가 큰 개체에 비해 수명이 길고, 노화관련 질환에 대한 유병률이 적은 것으로 알려져 있다[56]. 특히 사람에 대한 연구는 에콰도르(Ecuador)에서 성장호르몬 수용체 돌연변이로 인해 키가 작은 사람이 돌연변이가 없는 정상 가족구성원에 비해 암, 당뇨병과 같은 노화관련 질환이 적은 것으로 밝혀졌다[57]. 90세 이상 장수가계의 경우 인슐린성장인자 수용체의 특정 단염기다형성이 발견되며, 이러한 변이로 인해 수용체 기능이 저해되는 것으로 확인되었다[58]. 칼로리제

한은 세포내 항산화제인 glutathione, thioredoxin을 증가시키며[59], nuclear factor kappa B, nuclear factor like 2, activator protein 1, hypoxia-inducible factor 1을 저해하게 된다[60]. 따라서 칼로리제한은 다양한 신호전달경로를 조절하여 노화를 억제하며, 수명을 늘리는 것으로 알려져 있다(Fig. 1).

칼로리제한 모방약 및 칼로리제한 식이

칼로리제한은 영양 결핍이 없는 상태에서 정상 칼로리의 30%정도를 적게 섭취하는 것이다. 일반적으로 하루에 성인 남자는 2,500 kcal, 성인 여자는 2,000 kcal를 섭취해야 하는데[61], 이로부터 유추한다면 남자는 1,750 kcal, 여자는 1,400 kcal를 섭취해야 하는 것이다. 김밥 한 줄의 칼로리가 400 kcal인 것을 감안한다면, 김밥 4줄 정도로 하루를 지내야 한다는 것으로 실제 실천하기가 매우 힘들다는 것을 알 수 있다. 실제 미국에서 칼로리제한에 대한 임상시험이 6개월 동안 두 그룹으로 나누어 진행되었다. 한 그룹은 25% 칼로리를 적게 섭취하였고, 다른 그룹은 칼로리제한을 12.5% 하고, 운동

으로 12.5%의 칼로리를 소모하였다. 6개월 뒤 두 그룹 모두 정상식이에 비해 혈액검사에서 심혈관질환 위험인자들이 개선되었으며, 심부체온과 공복 인슐린의 감소 등이 확인되어 수명 연장 및 노화 개선 효능이 있을 것으로 제시되었다[62]. 칼로리 섭취를 25%나 줄이는 것은 쉽지 않으므로 식이제한과 운동을 병행하여 칼로리를 소모하는 것도 수명연장의 효과를 기대할 수 있다.

칼로리제한을 실천하는데 많은 어려움이 있기 때문에 칼로리제한 효능을 나타낼 수 있는 다양한 칼로리제한 모방약(calorie restriction mimetics)들도 개발되고 있다. 그 중에 대표적인 것이 포도당분해과정을 저해하는 2-deoxyglucose, 3-bromopyruvate와 같은 약물, 인슐린/인슐린성장인자 신호경로를 억제하거나, AMPK를 활성화하는 메트포르민, mTOR 저해제인 라파마이신, sirtuin을 활성화하는 resveratrol, SIRT1720, 그리고 비타민 C, quercetin과 같은 항산화제 등이 있다[63]. 특히 라파마이신은 다기관에서 수행한 생쥐 실험 결과, 암수 모두에서 노화를 억제하고 수명을 늘리는 효과가 있는 것으로 확인되었다[64]. 그러나 부작용으로 당뇨병 발생 가능성

Fig. 1. Signal transduction pathways of calorie restriction (black) and putative calorie restriction mimetics (red) affecting the signal transduction pathways of calorie restriction. CR, calorie restriction; DR, dietary restriction; FMD, fasting mimicking diet; GSH, glutathione; Trx, thioredoxin; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide; NF-kB, nuclear factor kappa B; SIRT, sirtuin; S6K, ribosomal S6 kinase; TOR, mammalian target of rapamycin; AMPK, AMP-dependent protein kinase; PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α ; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; IGF-1, insulin-like growth factor-1; ARBs, angiotensin receptor blockers; IRS, insulin receptor substrate; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; FOXO, forkhead box O; Nrf-2, nuclear factor like-2; AP-1, activator protein-1; HIF-1, hypoxia inducible factor-1.

을 높이기 때문에 추가 연구가 더 필요하다[65]. 주목 받는 것은 제2형 당뇨병 치료제로 쓰이는 메트포민이다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 메트포민을 처방 받은 집단과 sulfonylurea를 처방 받은 집단의 사망률을 비교한 후향적 임상 연구 결과가 보고되었는데, 메트포민을 처방 받은 집단의 사망률이 현저히 감소하였다[66]. 이를 바탕으로 수명과 노화에 대한 효능을 확인하기 위하여, 메트포민에 대한 임상시험이 미국 Food and Drug Administration의 승인을 받았다[67].

칼로리제한 모방약과 더불어 칼로리제한 효능을 가지는 다이어트 개발에 대한 연구도 진행되고 있다. 하루 700-1,100 kcal 다이어트 제형으로 설탕 및 단백질 함량이 낮고, 불포화 지방 함량이 높으며, 100% 식물성 수프, 에너지 바, 에너지 음료, 차 및 보충제가 포함된 칼로리제한 효능 다이어트(fasting mimicking diet, FMD)가 개발되었다. 이 FMD 영양 기술은 ProLon이란 상품명으로 미국에서 출시되었다. 동물실험에서 FMD가 암 및 염증성 질환의 발병률을 줄이고 수명을 연장시키며[68], 특히 췌장 베타 세포의 기능을 회복시켜 당뇨병을 치료할 수 있음을 확인하였다[69]. 최근 사람을 대상으로 한 무작위 임상 2상 연구결과가 발표되었는데, 1개월에 5일 연속으로 FMD 섭취를 3개월 동안 반복하면, 일상적인 식이를 한 대상에 비해 몸무게, 혈압, 체지방, 허리둘레가 감소하고, 노화를 촉진시키는 것으로 알려진 인슐린성장인자-1과 혈당, 콜레스테롤이 감소함을 보고하였다[70]. 임상 2상 시험 결과와 동물실험 결과로부터 ProLon FMD가 노화와 수명을 조절할 수 있는 새로운 영양 기술 분야의 첫 번째 성공 사례가 될 것으로 기대되고 있다. 그러나 3개월의 짧은 기간의 연구결과로부터 FMD가 노화를 억제하고 수명을 늘린다고 단정짓기는 어렵다. FMD의 노화 및 노화관련 질환 억제 효능을 확인하기 위해 앞으로 당뇨병, 동맥경화 등 노화관련 질환을 가진 환자와 정상인을 대상으로 하는 장기간의 임상연구가 반드시 이루어져야 할 것이다.

노화세포를 제거하거나 노화세포를 회춘시킬 수 있는가?

실제 노화세포는 나이가 들면서 조직에서 늘어난다[71]. 영양류의 일종인 Baboon의 피부에서 나이에 따라 노화세포가 증가하며, 30세의 매우 늙은 개체에서는 35% 정도 차지하는 것으로 알려져 있다[71]. 생쥐에서는 허파, 진피, 비장, 소장 crypt, 간조직에서 5-40% 정도로 노화세포가 존재하며, 12개월에 비해 42개월에서 늘어나는 것으로 확인되었다

[72]. 앞에서 언급한 것처럼 노화세포는 SASP을 통해 주위 세포의 기능과 구조에 영향을 미치게 된다. 주위에 암세포가 있으면, 암세포의 증식과 전이를 촉진시킬 수 있다[73]. 또 세포외기질에 영향을 미쳐 조직의 변형을 초래하기도 한다[74]. 그렇다면 세포노화를 저해하거나, 노화세포만 선택적으로 죽일 수 있는 약물이 개발된다면, 수명을 늘리고 노화를 극복할 수 있지 않을까?

세포노화를 억제할 수 있는 약물로는 텔로머라제(telomerase) 활성제가 있다. 앞에서 언급한 바와 같이 정상 체세포는 텔로머라제 활성이 거의 없어, 분열할 때마다 텔로미어가 점점 짧아진다. 실제 동물실험에서 텔로머라제가 결손된 생쥐는 빨리 늙으며[75], 다시 텔로머라제를 보충시켜 주면 노화가 억제되는 것이 확인되었다[76]. 천연물 성분을 기반으로 텔로머라제 활성물질인 TA-65가 건강기능성 식품으로 개발되어 미국에서 시판되고 있다. 그러나 텔로머라제 활성 증가는 반대로 암을 촉진할 수 있어 안정성 등에서 더 많은 연구가 필요하다.

우리 실험실에서는 세포의 노화를 억제하거나, 노화세포를 젊은 세포로 회춘시킬 수 있는 물질을 찾는 연구를 수행하였다. 800종의 생약추출물과 이로부터 분리한 200종의 단일성분을 대상으로 조사한 결과, epifriedelanol, quercetin-3-O- β -D-glucuronide, (-)-loliolide, juglanin 등 13종의 단일성분들이 세포수준에서 노화를 억제함을 확인하였다[77-80]. 아울러 줄기세포로부터 유래된 성장인자가 노화세포를 회춘시킬 수 있음도 확인하였다[81]. 최근 박상철 교수 팀에서 ataxia telangiectasia mutated kinase 저해제인 KU-60019이 노화세포의 기능을 회복할 수 있음을 보고하였다[82].

세포의 노화를 억제하거나 노화세포를 회춘시키는 것 외에 노화세포만 선택적으로 제거하는 연구도 진행되고 있다. 앞에서 언급한 것처럼 노화세포에는 p16이라는 암 억제 유전자가 발현된다. 따라서 유전자 변형 생쥐를 이용하여, p16을 발현하는 세포만 선택적으로 제거하였을 때, 조직과 기관의 노화가 억제되며, 결국 건강수명이 늘어나는 것으로 확인되었다[83]. 그리고 노화세포를 선택적으로 죽일 수 있는 후보 약물(senolytics)에 대한 연구도 진행되고 있는데 quercetin과 Bcr-Abl protein kinase 저해제인 dasatinib이 처음 보고되었다[84]. Bcl-2 kinase 저해제인 ABT263이 노화세포만 선택적으로 죽일 수 있는 senolytics로 개발되었다. 고령 생쥐에 ABT263을 투여하면 혈액줄기세포의 기능이 회복되는 것이 확인되었다[85]. Bcl-2 가족에 속하는 Bcl-W, Bcl-XL 저해제인 ABT737을 생쥐에 투여하면, 허파와 피부에 생긴 노화세

포가 제거되며, 이로 인해 모낭 줄기세포의 증식이 증가하는 것으로 보고되었다[86]. 생쥐를 이용한 골관절염 연구에서도 노화세포를 제거하면 골관절염이 개선되며, UBX0101이라는 약물로 노화세포를 선택적으로 제거하면, 골관절염 증상이 호전됨이 보고되었다[87]. 그리고 세포노화과정에서 p53와 FOXO4가 서로 결합하여 p53이 핵으로 이동한다는 현상으로부터, p53과 FOXO4의 결합을 억제할 수 있는 FOXO4-DRI 펩티드를 세포나 동물에게 투여하면 노화세포가 선택적으로 제거되면서 조직이나 기관의 노화가 억제되고, 수명이 늘어남이 보고되었다(Fig. 2) [88].

이상과 같이 세포노화를 저해하거나, 노화세포만 선택적으로 죽이는 약물 개발 이외에도, 젊은 개체와 늙은 개체의 혈액 내에 존재하는 어떤 인자들이 노화를 조절할 것으로 예상하고 이를 찾고자 하는 연구도 활발하다. 이를 확인하는 방법은 젊은 개체의 혈액을 늙은 개체에 주사하거나, 젊은 개체와 늙은 개체의 피부를 절개하고 서로 봉합하여, 혈액인자를 공유하도록 유지시키면서, 조직의 구조와 기능 변화를 관찰하는 것이다. 전자의 경우, 젊은 생쥐의 혈액이나 혈장을

늙은 생쥐에게 주사하면 노화로 인한 근육 재생 저하가 개선되며[89], 뇌 구조와 기능 저하도 개선되었다[90]. 그리고 사람의 제대혈장을 늙은 생쥐에게 투여하면 역시 뇌 기능이 개선되었다[91]. 후자는 병체결합(parabiosis) 모델로 젊은 생쥐와 늙은 생쥐를 서로 결합시켜 놓으면, 늙은 개체는 젊어지며, 젊은 개체는 늙어진다는 것이다. 즉 젊은 개체의 혈액에는 젊음을 유지시켜 주는 인자가 있으며, 반대로 늙은 개체의 혈액에는 노화를 촉진하는 인자가 있음을 시사한다. 이로부터 젊은 생쥐의 혈액 속에 있는 wntless-type MMTV integration site family, member 3a [92], transforming growth factor beta 1 [93], C-C motif chemokine ligand 11 [94], β 2-microglobulin [95] 등이 노화촉진인자로, 젊은 생쥐의 혈액 속에 있는 growth differentiation factor 11 (GDF11)이 노화억제인자, 즉 회춘인자로 확인되었다[96]. 그러나 GDF11은 젊은 개체의 혈액에서 오히려 증가하며, 반대로 근육노화를 촉진하는 것으로 보고되어 실제 회춘인자인지에 대해 논란이 제기되었다[97]. 따라서 여전히 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각한다(Fig. 3).

Fig. 2. Factors inducing cellular senescence, candidate molecules inhibiting cellular senescence, and senolytics. TA-65, telomerase activator-65; PDGF, platelet-derived growth factor; FOXO4-DRI, forkhead box O 4-D-retro-inverso peptide.

Fig. 3. Rejuvenation factors identified by parabiosis experiments. Wnt3a, wingless-type MMTV integration site family, member 3a; TGF- β 1, transforming growth factor beta-1; CCL-11, C-C motif chemokine ligand 11; B2M, β 2-microglobulin; GDF11, growth differentiation factor 11.

결론

최근의 연구결과들로부터 노화는 피할 수 없는 나쁜 현상이 아니라 생명유지를 위한 적응 과정이며, 극복할 수 있는 생리현상으로 인식이 변하고 있음을 알 수 있다[98]. 최소한 칼로리제한은 노화를 지연시키고, 수명을 늘릴 수 있는 것으로 밝혀졌다. 앞으로 혈액에 존재하는 노화조절인자(회춘인자와 노화촉진인자들) 발굴, senolytics 등 노화를 극복할 수 있는 약물 등의 개발이 더욱 활발해질 것이다. 따라서 노화를 표적으로 한 약물들이 노화뿐만 아니라, 당뇨병, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환 등 다양한 노화 관련 질환의 예방과 치료에 응용될 수 있을 것이며, 궁극적으로 건강장수를 실현할 수 있는 새로운 전략이 될 수 있을 것으로 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENT

이 연구는 미래창조과학부, 한국연구재단 기초의과학연구센터 사업(2015R1A5A2009124) 지원으로 이루어졌다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Youlim Son, <https://orcid.org/0000-0003-0381-6534>

Jae-Ryong Kim, <https://orcid.org/0000-0003-3761-4324>

REFERENCES

1. Rose MR. Evolutionary biology of aging. New York: Oxford University Press; 1991.
2. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. Cell 2005;120:437-47.
3. Martin GM, Oshima J. Lessons from human progeroid syndromes. Nature 2000;408(6809):263-6.
4. Arking R. The biology of aging : observations and principles. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006. p. 3-25.
5. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. Biol Rev Camb Philos Soc 1990;65:375-98.
6. Ljubuncic P, Reznick AZ. The evolutionary theories of aging revisited--a mini-review. Gerontology 2009;55:205-16.
7. Rodier F, Campisi J, Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. Nucleic Acids Res 2007;35:7475-84.
8. Weismann A, Poulton EB, Schoönland S, Shipley AE. Essays upon heredity and kindred biological problems. 2nd ed. Oxford: Clarendon press; 1891.
9. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298-300.
10. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxy-

- gen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954;119(3097):623-6.
11. Alexander P. The role of DNA lesions in the processes leading to aging in mice. *Symp Soc Exp Biol* 1967;21:29-50.
12. Gensler HL, Bernstein H. DNA damage as the primary cause of aging. *Q Rev Biol* 1981;56:279-303.
13. Best BP. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging. *Rejuvenation Res* 2009;12:199-208.
14. Freitas AA, de Magalhães JP. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutat Res* 2011;728:12-22.
15. Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8:572-81.
16. Mortimer RK, Johnston JR. Life span of individual yeast cells. *Nature* 1959;183(4677):1751-2.
17. Arking R. The biology of aging : observations and principles. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006. p. 107-19.
18. Yang J, McCormick MA, Zheng J, Xie Z, Tsuchiya M, Tsuchiyama S, et al. Systematic analysis of asymmetric partitioning of yeast proteome between mother and daughter cells reveals "aging factors" and mechanism of lifespan asymmetry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(38):11977-82.
19. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993;366(6454):461-4.
20. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997;277(5328):942-6.
21. Kenyon C. The first long-lived mutants: discovery of the insulin/IGF-1 pathway for ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366(1561):9-16.
22. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
23. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279(5349):349-52.
24. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007;130:223-33.
25. Nakamura AJ, Chiang YJ, Hathcock KS, Horikawa I, Sedelnikova OA, Hodes RJ, et al. Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin* 2008;1:6.
26. Lee JS, Ward WO, Ren H, Vallanat B, Darlington GJ, Han ES, et al. Meta-analysis of gene expression in the mouse liver reveals biomarkers associated with inflammation increased early during aging. *Mech Ageing Dev* 2012;133:467-78.
27. Fusenig NE, Boukamp P. Multiple stages and genetic alterations in immortalization, malignant transformation, and tumor progression of human skin keratinocytes. *Mol Carcinog* 1998; 23:144-58.
28. Alimonti A, Nardella C, Chen Z, Clohessy JG, Carracedo A, Trotman LC, et al. A novel type of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. *J Clin Invest* 2010; 120:681-93.
29. Suzuki K, Mori I, Nakayama Y, Miyakoda M, Kodama S, Watanabe M. Radiation-induced senescence-like growth arrest requires TP53 function but not telomere shortening. *Radiat Res* 2001;155:248-53.
30. Narita M, Nunez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113:703-16.
31. Hampel B, Malisan F, Niederegger H, Testi R, Jansen-Dürr P. Differential regulation of apoptotic cell death in senescent human cells. *Exp Gerontol* 2004;39:1713-21.
32. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9363-7.
33. Kulman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev* 2010;24:2463-79.
34. Alcorta DA, Xiong Y, Phelps D, Hannon G, Beach D, Barrett JC. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 (INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(24):13742-7.
35. Erusalimsky JD, Kurz DJ. Cellular senescence in vivo: its relevance in ageing and cardiovascular disease. *Exp Gerontol* 2005;40:634-42.
36. Price JS, Waters JG, Darrah C, Pennington C, Edwards DR, Donell ST, et al. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. *Aging Cell* 2002;1:57-65.
37. Telgenhoff D, Shroot B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ* 2005;12:695-8.
38. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer* 2010;10:51-7.
39. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol* 2013;75:685-705.
40. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.
41. Muñoz-Espin D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell* 2013; 155:1104-18.
42. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Michthling C, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008;134:657-67.
43. Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol* 2010;12:676-85.
44. Kim KH, Chen CC, Monzon RI, Lau LF. Matricellular protein CCN1 promotes regression of liver fibrosis through induction of cellular senescence in hepatic myofibroblasts. *Mol Cell Biol* 2013;33:2078-90.
45. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 2014;31:722-33.
46. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014;509(7501):439-46.
47. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded

- growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition* 1989;5:155-71.
48. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 2010;328(5976):321-6.
 49. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325(5937):201-4.
 50. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489(7415):318-21.
 51. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 2014;5:3557.
 52. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 2017;8:14063.
 53. Anderson RM, Weindruch R. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:134-41.
 54. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* 2005;434(7029):113-8.
 55. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature* 2010;464(7288):504-12.
 56. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis* 2010;1:147-57.
 57. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 2011;3(70):70ra13.
 58. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3438-42.
 59. Cho CG, Kim HJ, Chung SW, Jung KJ, Shim KH, Yu BP, et al. Modulation of glutathione and thioredoxin systems by calorie restriction during the aging process. *Exp Gerontol* 2003;38:539-48.
 60. Jung KJ, Lee EK, Kim JY, Zou Y, Sung B, Heo HS, et al. Effect of short term calorie restriction on pro-inflammatory NF- κ B and AP-1 in aged rat kidney. *Inflamm Res* 2009;58:143-50.
 61. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1621-30.
 62. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1539-48.
 63. Ingram DK, Roth GS. Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? *Ageing Res Rev* 2015;20:46-62.
 64. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460(7253):392-5.
 65. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012;335(6076):1638-43.
 66. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1165-73.
 67. Crandall J. Metformin in Longevity Study (MILES) [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2015 [cited 2017 April 29]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432287>
 68. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19:181-92.
 69. Cheng CW, Villani V, Buono R, Wei M, Kumar S, Yilmaz OH, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell* 2017;168:775-88.e12.
 70. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2017;9(377). pii: eaai8700.
 71. Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257.
 72. Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell* 2009;8:311-23.
 73. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:273-83.
 74. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol* 2011;192:547-56.
 75. Rudolph KL, Chang S, Lee HW, Blasco M, Gottlieb GJ, Greider C, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999;96:701-12.
 76. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, Jiang S, Adams AC, et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 2011;469(7328):102-6.
 77. Yang HH, Son JK, Jung B, Zheng M, Kim JR. Epifriedelanol from the root bark of *Ulmus davidiana* inhibits cellular senescence in human primary cells. *Planta Med* 2011;77:441-9.
 78. Yang HH, Hwangbo K, Zheng MS, Son JK, Kim HY, Baek SH, et al. Inhibitory effects of juglanin on cellular senescence in human dermal fibroblasts. *J Nat Med* 2014;68:473-80.
 79. Yang HH, Hwangbo K, Zheng MS, Cho JH, Son JK, Kim HY, et al. Quercetin-3-O-beta-D-glucuronide isolated from

- Polygonum aviculare inhibits cellular senescence in human primary cells. *Arch Pharm Res* 2014;37:1219-33.
80. Yang HH, Hwangbo K, Zheng MS, Cho JH, Son JK, Kim HY, et al. Inhibitory effects of (-)-loliolide on cellular senescence in human dermal fibroblasts. *Arch Pharm Res* 2015; 38:876-84.
 81. Bae YU, Choi JH, Nagy A, Sung HK, Kim JR. Antisenescence effect of mouse embryonic stem cell conditioned medium through a PDGF/FGF pathway. *FASEB J* 2016;30:1276-86.
 82. Kang HT, Park JT, Choi K, Kim Y, Choi HJC, Jung CW, et al. Chemical screening identifies ATM as a target for alleviating senescence. *Nat Chem Biol* 2017;13:616-23.
 83. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016;530(7589):184-9.
 84. Zhu Y, Tchkonja 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;14:644-58.
 85. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 2016;22: 78-83.
 86. Yosef R, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, Biran A, Ovadya Y, Cohen S, et al. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun* 2016;7:11190.
 87. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med* 2017;23:775-81.
 88. Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, Klein JD, Derks KW, Bourgeois BR, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging. *Cell* 2017;169:132-47.e16.
 89. Rebo J, Mehdi pour M, Gathwala R, Causey K, Liu Y, Conboy MJ, et al. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood. *Nat Commun* 2016;7:13363.
 90. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med* 2014;20:659-63.
 91. Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, McBride AA, James ML, Berdnik D, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature* 2017; 544(7651):488-92.
 92. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 2007;317(5839): 807-10.
 93. Carlson ME, Hsu M, Conboy IM. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* 2008;454(7203):528-32.
 94. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011;477(7362):90-4.
 95. Smith LK, He Y, Park JS, Bieri G, Snethlage CE, Lin K, et al. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med* 2015;21: 932-7.
 96. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell* 2013;153:828-39.
 97. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metab* 2015;22:164-74.
 98. Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:1-13.