

## 칼로리 제한에 의한 노화과정의 조절

최진호

부산수산대학교 식품영양학과

### Modulation of the Aging Process by Food Restriction

Jin-Ho Choi

Dept. of Nutrition and Food Science, National Fisheries University of Pusan, Pusan 608-737, Korea

#### Abstract

Aging is the progressive accumulation of changes with time associated with responsible for the ever-increasing susceptibility to disease and death which accompanies advancing age. Lipid peroxides easily produced in the membrane system by the chain reaction of free radicals which occurred from various environmental factors. The amount of lipid peroxides produced in biological system increased with aging process, and lipid peroxidation damages involved in aging process and pathological disorders. Although lipid peroxides have such deleterious effects on the organisms, there are numerous substances and mechanisms which prevent the reaction of peroxide formation and protect the subject from its toxicity. This review provides an overview of how does lipid peroxidation of unsaturated lipids take place by free radical, and what is the intervention of lipid peroxides in pathogenesis of some human diseases, and also how does food restriction influences the aging process and various pathological disorders. The major focus of this paper is to review the evidence indicating that food restriction retards the aging process, and possible mechanisms of its actions. Therefore, it discussed the effects of age and food restriction on life-span, membrane yield, lipid peroxidation, fatty acid composition and peroxidizability, cholesterol and triglyceride levels, prostaglandin and thromboxane synthesis, which may be concerned with blood flow, membrane fluidity, homeostasis and glomerular filtration rate in living body.

**Key words** : prostaglandin(PG), thromboxane(TX), aging, food restriction, lipid peroxidation, membrane fluidity

#### 서론

최근 생활수준의 향상과 함께 건강과 장수에 대한 관심이 고조되고 있는 것이 사실이다. 사람은 누구나 건강하게 오래 살고 싶어 하기 때문이다. 그렇다면 건강에 바탕을 둔 노화는 언제부터 시작되며 노화를

지연시킬 수 있는 방법은 없을까하는 의문이 생기기 마련이다.

그래서 노화과정의 진행이라든가 노화에 따른 장기의 기능을 조사하여 보면 노화현상은 반드시 인생의 후반에 한정되는 것이 아니고 태어나면서부터 성장, 발달이 진행되고 또 한편에서는 노화현상이 진행된다

는 사실이 알려져 있다. 그리고 성장과 이에 따른 노화현상을 가령(加齡)이라고 한다. 그러므로 건강 유지와 수명 연장을 위해서는 성장기의 영양상태와 건강관리에 신경을 써야 한다는 결론이다.

노화(aging)라고 하는 것은 가령현상중에서 성장을 제외한 생리현상을 말한다. Strehler는 노화를 보편성, 시간 의존성, 내적 요인성, 생체 유해성으로 정의하고 있는데<sup>1)</sup>, 보편성과 시간 의존성은 당연성을 말하고 내적 요인성은 유전적 요인을, 그리고 생체유해성은 환경적 요인, 즉 기후, 풍토, 식생활, 오염과 공해, 질병 등을 말한다. 그러나 생리적 노화속도는 반드시 연령에 따라 비례하는 것은 아니고 유전적 및 환경적 요인에 따라 노화속도에는 차이가 있게 마련이며, 촉진 또는 지연시킬 수 있기 때문에 노화연구의 필요성이 인정되는 것이다<sup>2)</sup>.

지금까지 노화와 관련된 많은 가설들이 제안되어 있다<sup>3)</sup>. 그러나 최근들어 세포의 노화와 연령에 따라 증가되는 것으로 알려진 lipofuscin이란 노화색소가 여러가지 환경적 요인에 의해서 생성되는 과산화지질이 세포내의 단백질 성분과의 결합에 의해 생성된다는 사실이 밝혀짐으로써 과산화지질과 성인병, 그리고 노화와의 관계에 대한 집중적인 연구가 진행되고 있다<sup>4)</sup>.

따라서 성인병이 노화를 촉진하는 것으로 알려져 있기 때문에 Harman<sup>5)</sup>의 가설에 기초를 두고 free radical에 의한 과산화지질 생성기구, 과산화지질과 성인병, 그리고 노화와의 관계를 비교한다. 그리고 최근 노화의 방어기구로서 각광을 받고 있는 칼로리 제한에 의한 노화과정의 조절작용으로서 수명연장효과와 관련가설, 과산화지질 생성억제, 혈액 성분 및 지방산조성의 변화, 프로스타글란딘 및 트롬복산 합성의 조절 등에 대해서 설명하고자 한다.

### 과산화지질의 생성기구

성인병 발병과 노화를 촉진하는 것으로 알려지고 있는 과산화지질은 어떻게 생성되는 것일까? 먼저 식품의 산패와 노화과정을 비교하여 보면 Fig. 1에서 보는 바와 같이 식품의 변질에 의한 산패과정이나 세포의 노화과정은 거의 같은 반응기구라고 생각된다. 지방질이 많은 식품이나 세포막을 구성하고 있는 지질성분은 다 같이 환경적 요인에 의하여 free radical

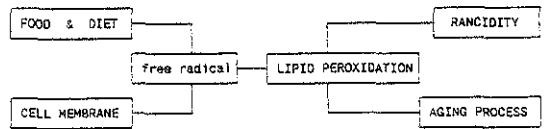


Fig. 1. Comparison of food rancidity and aging process.

이 생성되고, 이것이 산소와 함께 peroxy radical을 생성하여 또 다른 지질성분과 연쇄반응에 의하여 과산화지질을 생성하기 때문이다.

그러나 식품의 산패는 온도, 세균 등의 환경적 요인이 단순한 반면 생체내의 세포막은 방사선이나 자외선의 조사, 공장폐수나 농약 등에 의한 증금속 흡입, 오염과 공해, 식품첨가물과 합성의약품의 남용, 그 밖에도 육체적(과로, 과음등) 및 정신적(근심, 걱정 등) 스트레스 등의 많은 환경적 요인이 관계하고 있다.

식물(食物)의 소화, 흡수를 통해 체내에 들어온 유리지방산은 acyl CoA로서 TCA cycle을 거쳐 에너지로 이용되거나 acyl carrier protein(ACP)의 작용과 글리세롤과의 반응에 의해 지질성분으로 합성되어 체지방으로 축적되고 인지질은 세포막의 성분으로 이용되기도 한다. 또한 식물의 섭취나 세포막에서 유리된 지방산은 cyclooxygenase나 lipoxygenase의 작용에 의해서 prostaglandin과 thromboxane, 그리고 leukotriene 등의 생리활성물질들을 합성하기도 한다(Fig. 2).

생체내에서 일어나는 변화를 보면 세포막의 구성 성분인 인지질이 여러가지 환경적 요인에 의해서 활성화된 phospholipase A<sub>2</sub>의 작용으로 arachidonic acid 등의 고도 불포화지방산(PUFA)이 유리되고 여기에 superoxide anion(O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hydroxyl radical(·OH),

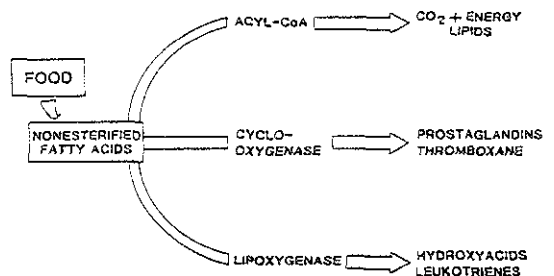


Fig. 2. Pathways for polyunsaturated fatty acids.

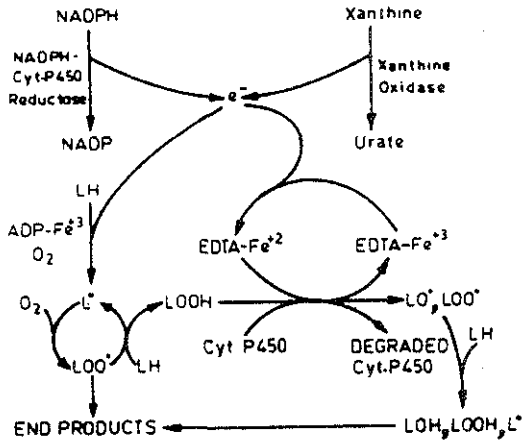


Fig. 3. Enzymatic lipid peroxidation involving the role of hydroperoxide by Tien et al.

singlet oxygen ( $^1O_2$ ) 등의 활성산소종이 반응하여 과산화지질이 생성된다. 이들 반응은 주로 효소적 반응으로 일어나고 있는데, cyclooxygenase에 의해서 endoperoxide가 되고, 이것은 다시 효소작용에 의하여 prostaglandin (PG)과 thromboxane (TX)을 생성하거나 또는 lipoxygenase에 의하여 hydroperoxide가 생성된다<sup>10</sup>.

Tien 등<sup>12</sup>은 hydroperoxide의 역할을 포함한 효소적 지질과산화반응을 Fig. 3에 나타냈다. 지질과산화반응은  $ADP-Fe^{3+}/O_2$ 계의 평형감소에 의해 생성되는 철-산소복합체 ( $Fe^{3+}-O_2$ )에 의하여 개시된다. NADPH 및 superoxide 의존 지질과산화반응에 있어서 평형감소는 NADPH cytochrome P-450 reductase 및 xanthine oxidase에 의해서 일어난다. 이 때 생성된 free radical은 산소와 반응해서 lipid peroxy radical ( $LOO\cdot$ )을 생성하고, 이것은 다시 고도불포화지방산 (PUFA)과 반응하여 lipid free radical ( $L\cdot$ )과 lipid hydroperoxide (LOOH)를 생성하게 된다. 그리고 이것은 다시 EDTA- $Fe^{2+}$ 나 cytochrome P-450에 의하여 free radical 생성물로 분해된다.

### 성인병과 노화과정의 지표

과산화지질 함량이 성인병 발병 및 노화과정의 지표로서 사용되는 이유는 무엇일까?

신장등<sup>13, 14</sup>을 제외한 대부분의 장기들의 과산화지질 함량은 연령의 증가 및 성인병의 중증도(重症度)에 따라 증가한다는 사실은 많은 연구결과로 밝혀지

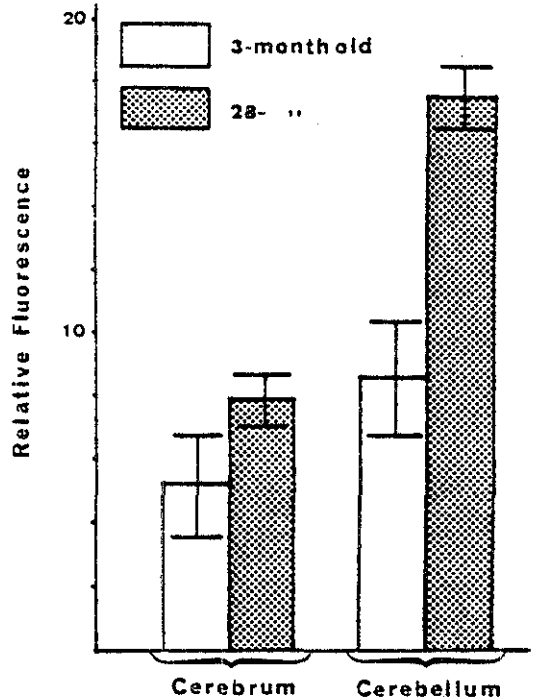


Fig. 4. Increase of chloroform-methanol extractable fluorescence in guinea pig brain with age.

Table 1. Lipid peroxide levels in serum of healthy subjects

Age(years)	Lipid peroxide levels*	
	Male	Female
≤10	1.86±0.60(10)	2.08±0.48(8)
11-20	2.64±0.60(10)**	2.64±0.54(9)
21-30	3.14±0.56(10)	2.98±0.50(9)
31-40	3.76±0.52(11)***	3.06±0.50(9)****
40-50	3.94±0.60(11)	3.06±0.50(10)****
51-60	3.92±0.92(8)	3.30±0.74(10)
61-70	3.94±0.70(10)	3.46±0.72(10)
71≤	3.76±0.76(12)	3.30±0.78(10)
Mean±SD	3.42±0.94(82)	3.10±0.62(75)****

\*Mean±SD (n mole/ml serum). \*\*p<0.05 when compared with the group age below 10 years. \*\*\*p<0.05 when compared with the group age 21-30 years. \*\*\*\*p<0.05 when compared with the corresponding group of males.

고 있다. Hirai등<sup>15</sup>은 fluorometric assay를 사용하여 뇌의 과산화지질 함량을 측정한 결과(Fig. 4), 28개월의 과산화지질 함량이 3개월에 비해 유의성있게 증가하였으며, 그 정도는 대뇌보다 소뇌가 현저하였다.

한편 Yagi<sup>16</sup>는 건강한 사람을 대상으로 혈중 과산화지질 함량의 연령별 변화를 비교하여 본 결과(Table 1), 71세 이상을 제외하고는 남녀에 관계없이

거의 직선적으로 증가하고 있었다. 그리고 남녀별 과산화지질 함량을 비교하여 보면 여자가 남자보다 유의성있게 낮다( $p < 0.05$ )는 사실을 알 수 있었는데, 이것이 남녀간의 평균수명의 차이에 관여할 가능성을 배제할 수 없다는 생각이 든다. 이와 같이 과산화지질의 함량이 연령에 따라 유의성있게 증가하기 때문에 노화현상의 중요한 지표로서 이용되고 있다.

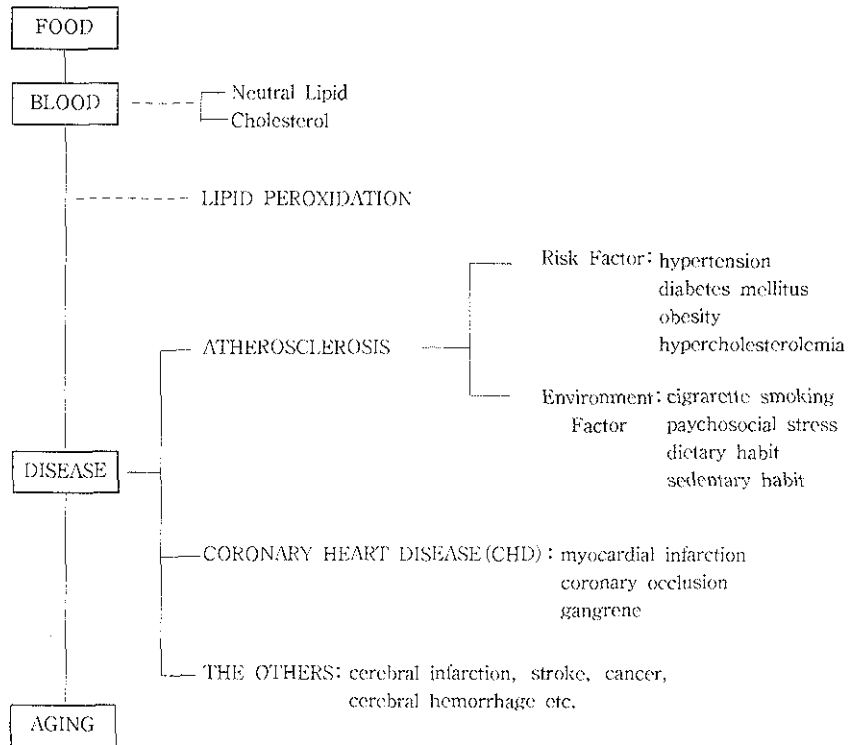
한편 당뇨병 환자의 혈액중에 있는 과산화지질 함량을 Sato등<sup>16</sup>의 실험결과로써 소개하면 정상인(331명)의 과산화지질 함량( $3.74 \pm 0.13$  n mole/ml plasma)을 100으로 하여 당뇨병(110명) 및 합병증(47명) 환자의 과산화지질 함량인  $5.30 \pm 0.71$ ,  $8.04 \pm 1.32$  n mole/ml plasma와 비교하여 보면 각각 141.7% 및 215.0%로서 당뇨병 환자군이 정상인에 비해 1.5-2.0배이상이나 높다는 사실을 알 수 있다. 그러나 당뇨병 환자(43명)라도 잘 조절을 하면 과산화지질 함량이  $4.04 \pm 0.37$  n mole/ml plasma로서 정상인 대비 108.0%로서 거의 정상인에 가까운 과산화지질 함량을 나타내고 있었다.

Suematsu등<sup>15</sup>도 간염, 간경변증, 지방간 등의 간질환으로 고통을 받고 있는 환자들의 혈액중의 과산화지질 함량을 비교하여 본 결과(Table 2), 정상인의 과산화지질 함량( $3.54 \pm 0.72$  n mole/ml serum)을 100으로 하여 비교하여 보면 간염은 180.8~370.1%,

**Table 2. Serum lipid peroxide levels in patients suffering from liver diseases**

Subjects	Lipid peroxide level*	% control
Healthy adult (Control)	$3.54 \pm 0.72(121)$	100
Hepatitis		
Acute	$6.40 \pm 1.76(14)**$	180.8
Fulminant	$13.10 \pm 1.76(8)**$	370.1
Chronic active	$7.46 \pm 3.66(16)**$	210.7
Liver cirrhosis		
Compensated	$3.92 \pm 1.30(39)***$	110.7
Decompensated	$8.22 \pm 1.06(4)**$	232.2
Fatty liver	$7.06 \pm 1.58(11)**$	215.7

\* Mean  $\pm$  SD (n mole MDA/ml serum) \*\* $p < 0.001$ . \*\*\* $p < 0.025$  compared with healthy subject.



**Fig. 5. Relationship between lipid peroxide and age-related diseases.**

간경변증은 110.7~232.2%, 그리고 지방간은 215.7%까지 증가하고 있었다. 그 중에서도 급성간염의 과산화지질 함량이 370.1%로 정상인의 약 4배나 높았다.

이처럼 성인병 발병과 과산화지질 함량과의 사이에는 깊은 상관이 있음을 알 수 있다. 생체막에서의 과산화지질의 생성은 막의 붕괴, 세포의 사멸 등 세포 내의 소기관들의 수율과 관계가 있을 것으로 판단된다.

따라서 저자등<sup>16)</sup>도 신장에서 분리한 mitochondria 및 microsome 핵분의 수율을 비교하여 본 결과, 6개월의 수율을 100으로 하여 24개월의 수율을 보면 mitochondria에서는 37%, microsome에서는 53%의 수율이 감소되고 있음을 보고한 바 있다.

일반적으로 중성지질과 콜레스테롤이 성인병의 주범으로 이야기되고 있다. 나이가 들어가면서 영양의 과다섭취나 지나친 지방질 및 콜레스테롤의 섭취는 여러가지 환경적 요인에 따라 과산화지질의 생성을 촉진하게 된다. 이 때 생성된 과산화지질은 동맥경화를 유발하고 이것이 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등을 유발하며, 심근경색, 관상폐색 등의 관상심장질환을 유발하는가 하면 뇌경색, 뇌출혈, 암 등도 유발하는 것으로 밝혀지고 있다.

### 수명연장과 관련가설들

1935년 Macay<sup>17)</sup>는 칼로리 제한이 성장과 발달을 지연시키기 때문에 수명을 연장할 것이라는 가설을 제안한 바 있다. 그 후 40여년이 지난후부터 미국 텍사스의과대학 노화연구센터 중심으로 칼로리 제한과 수명과의 관계에 대한 연구가 집중적으로 진행되고 있다.

Fischer 344 rat를 사용하여 자유식(ad libitum)과 제한식(food restriction; 자유식의 60%)으로 사육하면서 생체내의 변화를 생리·생화학적 및 병리학적으로 비교하고 수명연장효과도 조사하였다<sup>18)</sup>. Table 3에서 보는 바와 같이 평균수명을 비교하여 보면 자유식이 701일인데 비해 제한식은 1,046일로서 제한식이 자유식보다 50%의 수명 연장효과가 인정되었다. 지금 세계최장수국인 일본의 평균수명이 거의 80세나 되고 있는데, 이 실험의 결과가 그대로 적용 될 수만 있다면 인간의 평균수명은 120세가 될 수 있다고

Table 3. Effect of dietary modulation on life-span

Groups	Diet regimens	Life-span(day)			
		Median	%	Maximum	%
1	Ad libitum	701	100	941	100
2	Restricted from 6wk of age	1,046	149.2	1,296	137.7
3	Restricted from 6 wk to 6 mo. of age, and then ad libitum fed	808	115.3	1,040	110.5
4	Restricted from 6 mo. of age	941	134.2	1,299	138.0
5	Ad libitum fed, but protein restricted	810	115.6	969	103.0

말할 수 있다. 그 밖에도 6주부터 6개월까지만 제한식을 하더라도 15%의 수명연장이 되는가 하면 6개월부터 제한식을 하더라도 34%의 수명이 연장되고 있으며, 특히 단백질만 40% 제한하더라도 15%의 수명연장효과가 인정되고 있다는 사실은 육식선호의 식생활 패턴에 대하여 시사하는 바가 크다고 하겠다.

그렇다면 칼로리 제한이 수명을 연장하는 것은 어떤 기구에 의해서 이루어 지고 있는가? 지난 50여년 동안 칼로리 제한이 노화과정을 지연시키는 기구로서 4가지 중요 가설들이 지배해 왔다<sup>19)</sup>. 칼로리 제한은 1) 성숙을 지연시키고, 2) 성장속도를 지연시키고 성장기간을 연장하며, 3) 체지방을 감소시킬 뿐만 아니라 4) 단위체중당 대사율을 감소시킴으로써 수명을 연장한다는 결론이다.

따라서 칼로리 제한은 대사조절기구로서 작용하여 노화과정을 지연하고 생리적 기능의 퇴화를 방지할 뿐만 아니라 면역체계를 활성화함으로써 노화관련질환의 발병을 지연하기 때문에 수명을 연장할 수 있다고 생각된다. 그 밖에도 칼로리 제한이 노화과정을 지연시켜 수명을 연장하는 메카니즘에 대한 많은 가설들이 제안되어 있다(Table 4)<sup>20)</sup>.

### 성인병 발병의 지연

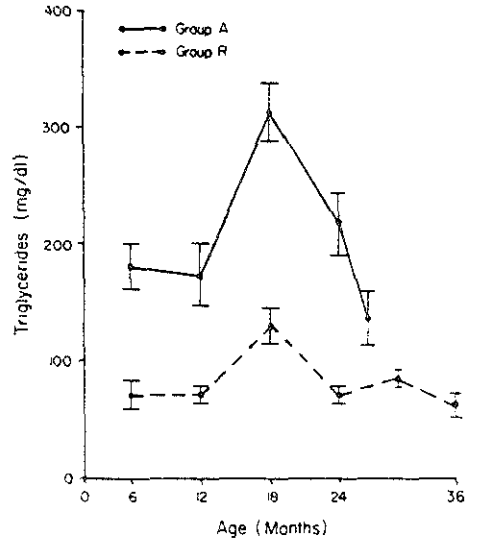
앞서 Fig. 5에서 설명한 바와 같이 중성지질(TG)과 콜레스테롤의 과다 섭취가 성인병 발병의 원인으로 밝혀지고 있다. 칼로리 제한이 중성지질(TG)의 함량에 미치는 영향을 비교하여 보면(Fig. 6), 제한식의 TG함량이 자유식의 TG함량보다 전반적으로 현저히 낮음을 알 수 있었다( $p < 0.001$ )<sup>21)</sup>. 그리고 자유식의 TG함량은 18개월에 최대치에 도달했다가 그

**Table 4. Hypothesis on life-prolonging effects of food restriction**

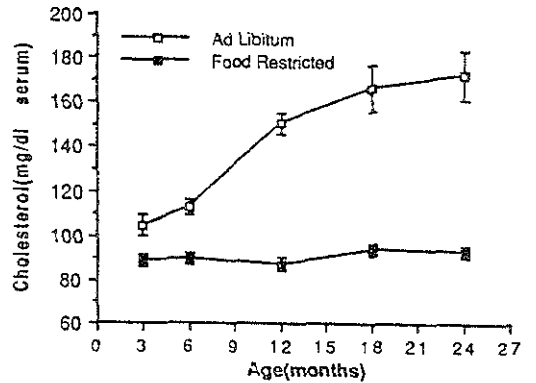
McCay(1935)	retards growth and development.
Berg(1960)	lacks excess body fat as a major causal factor
Everitt(1973)	reduces secretion by the pituitary gland of an aging factor.
Stuchlikova(1975)	What is the role of obesity in aging ?
Sacher(1977)	retards aging processes by reducing the metabolic rate.
Lew(1979)	a direct relationship between adiposity and mortality.
Bertrand(1980)	a positive correlation between longevity and body fat content.
Everitt(1980)	inhibits onset of renal and neoplastic diseases and retards aging of collagen.
Harman(1981)	decreases rate of free radical generation thereby slowing the aging process.
Lindell(1982)	enhances gene expression thus maintaining cellular homeostasis.
Eveitt(1982)	decreases the secretion of hypothalamic releasing and pituitary hormones.
Masoro(1982)	a greater daily and lifetime intake of calorie per g body weight
Chipalkatti(1983)	modulates aging processes by inhibiting free radical-mediated damages.
Sparks(1983)	retards age-related decline in protein synthesis.
Yu(1984)	limits the period of growth and development, and retards the agerelated physiological deterioration.
McCarter(1985)	total metabolic activity per day per g lean body mass is the same.
Masoro(1985)	Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate ?
Choi(1988)	increases prostaglandin synthesis, and maintains PG I2/TX A2 ratio.
Choi & Yu(1989)	protects age-related membrane deterioration and reduces peroxidizability index.
Yu(1990)	slows cellular aging process by protecting the cellular internal environment.

후 급격히 감소하는 반면 제한식의 TG함량은 연령에 관계없이 거의 일정한 값을 나타내고 있었다.

그리고 혈중 콜레스테롤 함량을 비교하여 보면 Fig. 7에서 보는 바와 같이 자유식의 콜레스테롤 함량은 104.37~170.47 mg/dl serum의 범위에 있는 반면 제한식의 콜레스테롤 함량은 88.25~94.97 mg/dl serum의 범위에 있었으며 제한식이 자유식보다 낮은 콜레스테롤 함량을 나타내고 있었는데, 12개월부터 24개월사이에는 아주 높은 유의성을 나타내고 있었다 ( $p < 0.001$ ). 특히 자유식의 콜레스테롤 함량은 6개월



**Fig. 6. Age and postabsorptive serum triglyceride levels of group A(ad libitum) and group B (food restricted).**



**Fig. 7. Effects of age and food restricted on serum cholesterol levels.**

이후부터 급격히 증가한 반면 제한식의 콜레스테롤 함량은 연령의 증가에 관계없이 거의 일정한 값을 나타내고 있었다.

그리고 자유식의 콜레스테롤 함량이 12개월부터 급격히 증가한다는 사실과 Fig. 6에서 설명한 자유식의 중성지질 함량도 12개월부터 급격히 증가한다는 사실은 흥미있는 것으로서, 사람의 동맥경화증으로 평가하고 있는 쥐의 만성신장질환이 이 때부터 증가한다는 사실과 일치하는 것은 흥미로운 일이다<sup>10)</sup>.

한편 저자등<sup>10)</sup>이 세포획분의 지방산 함량에 미치는 칼로리 제한의 영향을 비교하여 본 결과, 제한식은 자유식보다 arachidonic acid (20 : 4) 함량은 유의성있게 낮은 반면 linoleic acid (18 : 2) 함량은 유의성 있게

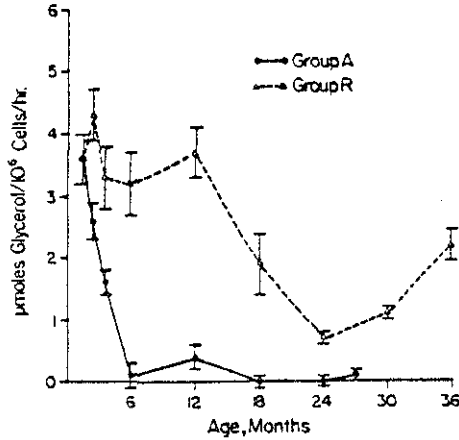


Fig. 8. Lipolytic response of fat cells to glucagon in group A(ad libitum) and group B(food restricted).

높았으며, 그 대신 unsat/sat ratio는 제한식이 자유식보다 높아서 membrane fluidity에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다. 포화지방산 함량은 자유식이 제한식보다 유의성 있게 높았으며, 24개월에서 비교하여 보면 자유식이 제한식보다 microsomes에서는 21.6%, mitochondria에서는 20.3%나 높았다( $p < 0.001$ ).

한편 glucagon에 대한 지방세포의 지방분해반응에 있어서 칼로리 제한의 영향은 어떤 특별한 작용을 가지고 있다<sup>21)</sup>. Fig. 8에서 보는 바와 같이 자유식에 있어서는 지방분해작용에 대한 지방세포의 반응은 6주에서 6개월까지의 성장기에 거의 대부분 소실된다. 그러나 제한식은 자유식에 비해 지방분해작용의 실활(失活)을 효과적으로 방지하고 12개월까지는 거의 변화없이 지방분해활성을 나타내고 있으며 그 이후도 서서히 감소하고 있었다.

따라서 자유식은 지방분해작용의 실활로 인한 지방축적으로 비만과 성인병을 유발하게 되므로 수명을 단축할 가능성이 있다고 판단된다.

앞에서 성인병 발병 및 노화과정과 과산화지질 함량과의 사이에는 깊은 상관이 있음을 지적한 바 있다. 칼로리제한이 생체내 과산화지질 생성에 미치는 영향을 비교하여 보면 Fig. 9에서 보는 바와 같이 연령에 관계없이 제한식이 자유식보다 현저히 낮은 과산화지질 함량을 나타내고 있었다. 또한 Laganriere 등<sup>22)</sup>도 제한식의 과산화지질 함량이 자유식에 비해 현저히 낮았으며 그 정도는 6개월보다 24개월이 현저하다고 보고하였으며 그 정도는 microsomes이 mitochondria보다 현저하였다고 밝혔다.

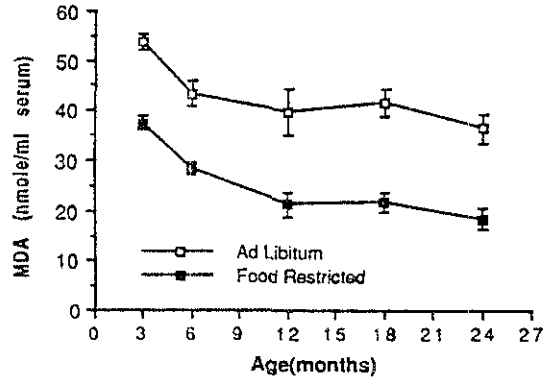


Fig. 9. Effects of age and food restricted on lipid peroxide levels in serum.

이와 같이 자유식의 높은 과산화지질 함량이 세포막의 구조적, 기능적 손상 뿐만 아니라 투과성과 유동성에 영향을 미치기 때문에 자유식의 수명단축과 관계가 있을 것으로 예견된다.

### 프로스타글란딘 합성의 조절

아라키돈산이 프로스타글란딘으로 전환된다고 하는 Bergstrom 등<sup>23)</sup>의 발견은 생리학 및 병리학에 대한 고도불포화지방산의 강력한 역할을 기대하게 한다. Fig. 10에서 보는 바와 같이 식물 섭취나 조직에서 유리된 아라키돈산은 cyclooxygenase의 작용으로 endoperoxide (PGH<sub>2</sub>)가 되고 이것이 해당효소계에 의하여 prostaglandins이나 thromboxane으로 생합성되어 생리활성물질로서 작용하고 있다(Fig. 10).

프로스타글란딘(PG)과 트롬복산(TX)은 체내에 널리 분포하고 있으며 혈관계, 호흡계, 위장계, 내분비계, 신경계, 그 밖의 여러가지 장기 등의 생리적 조절작용에 관여하고 있는 것으로 알려져 있다<sup>24, 25)</sup>. 그리고 여러가지 성인병의 예방 및 발병에 관여하고 있는 것은 주로 PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>(6-keto PGF<sub>1α</sub>), PGF<sub>2α</sub> 및 TXA<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)등이 관계하고 있다. 특히 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)는 세포벽의 내피세포에서 합성되고 있으며 혈관확장작용과 혈전방지작용을 갖고 있는 반면<sup>26)</sup> 혈소판에서 합성되는 TXA<sub>2</sub>는 혈관수축작용과 혈전촉진작용을 갖고 있기 때문에<sup>27)</sup> PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio는 생체내에서 대단히 중요한 의미를 갖고 있다고 하였다.

Chang 등<sup>28)</sup>은 신장의 microsomes을 사용하여 아

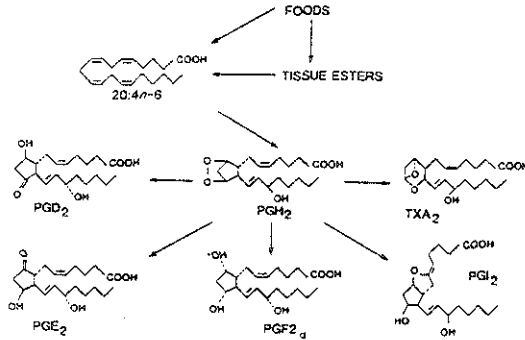


Fig. 10. Pathways for biosynthesis of prostaglandins and thromboxane.

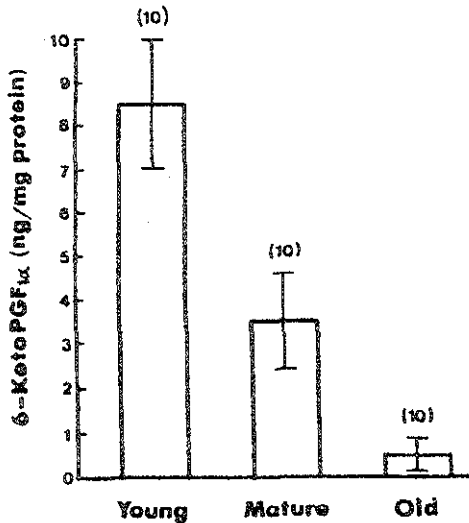


Fig. 11. Effect of age on prostacyclin (as 6-keto PGF<sub>1α</sub>) biosynthesis from arachidonic acid in kidney.

라키돈산에서 PGI<sub>2</sub>(6-keto PGF<sub>1α</sub>)의 생합성을 연령에 따라 비교하여 본 결과(Fig. 11), 2개월, 12개월, 24개월의 순서로 현저히 유의성있게 감소하고 있다고 보고했다(p<0.01).

또한 Chang 등<sup>24</sup>은 혈소판을 분리하여 인산완충용액(pH 7.4)에서 실험적으로 TXA<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)을 생합성하여 연령에 따른 변화를 비교하여 본 결과(Fig. 12), 2개월(85±5.9ng)보다는 12개월(134±6.5ng)이 현저히 증가하고 있었으나(p<0.001), 24개월(117±10.6ng)은 12개월과 유의성있는 차이는 없었다. 따라서 TXA<sub>2</sub>의 생합성은 연령의 증가에 따라 증가한다는 사실을 알 수 있다.

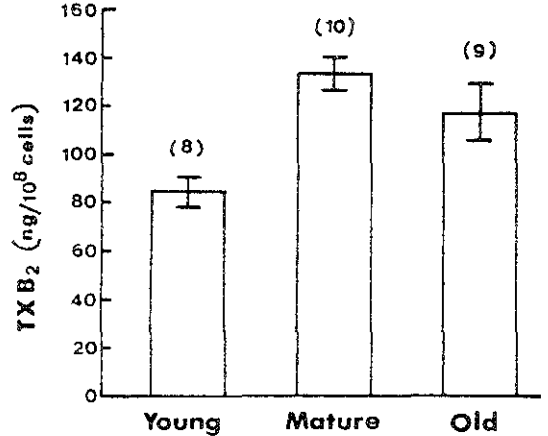


Fig. 12. Effect of age on thromboxane A<sub>2</sub>(as TXB<sub>2</sub>) biosynthesis in platelet.

저자등<sup>24</sup>도 신장에서 사구체를 분리하여 완충용액(pH 7.4)의 시험관내(37°C, 120분)에서 PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>의 함량변화를 비교하여 본 결과, PGI<sub>2</sub>의 함량은, 자유식은 연령의 증가에 따라 서서히 감소하는 반면 제한식은 연령에 관계없이 거의 일정한 값을 나타내고 있었다. 그리고 TXA<sub>2</sub>의 함량을 비교하여 본 결과 자유식은 연령의 증가에 따라 서서히 증가하는 반면 제한식은 큰 변화없이 거의 일정한 값을 나타내고 있었다.

한편 총프로스타글란딘의 함량 변화를 비교하여 본 결과(Fig. 13), 18개월까지는 제한식과 자유식의 구분없이 서서히 증가하다가 18개월 이후부터는, 제한식은 계속 서서히 증가하는 반면 자유식은 서서히 감소하고 있었다.

한편 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio는 혈류속도나 사구체 여과능 등 성인병 발병 및 예방과 밀접한 관계가 있음을 이

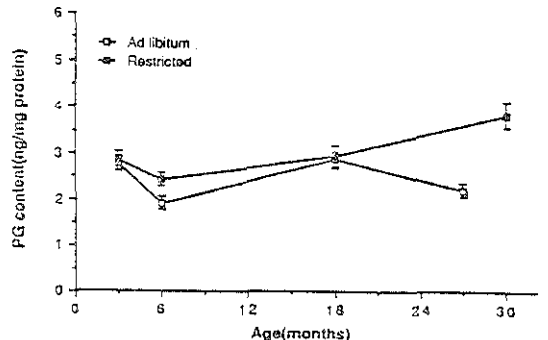


Fig. 13. Effects of age and food restricted on total prostaglandin biosynthesis in glomeruli.



**Table 5. Changes in PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio of glomeruli**

Age(months)	Ad libitum	Restricted
3(6)*	8.38±0.72	8.99±0.80
6(6)	10.23±0.92	10.42±0.88
12(6)	7.79±0.65	8.67±0.52
18(6)	5.57±0.42	11.06±1.02**
24(6)	5.24±0.51	12.3±1.10**
27(5)	4.80±0.46	-
30(5)	-	12.18±0.96**

\*Numbers of rats used. \*\*p<0.005 compared with ad libitum fed rats.

미 지적인 바 있다. 따라서 Table 5에서 신장 사구체의 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio를 비교하여 본 결과, 12개월까지는 자유식과 제한식 사이에 유의성 있는 차이를 발견할 수 없었으나 18개월 이후에는 제한식의 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio가 자유식보다 유의성 있게 현저히 높았다(p<0.005). 이러한 사실은 자유식의 PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> ratio가 6개월 이후부터 연령의 증가에 따라 서서히 감소한 반면 제한식은 6개월이나 30개월에도 큰 차이가 없다는 사실을 알 수 있었다.

따라서 제한식의 이러한 경향은 혈류속도를 조절하여 혈전을 방지할 뿐만 아니라 사구체 여과능을 좋게 함으로써 혈관 및 신장관련질환의 예방에 크게 기여할 것으로 판단된다.

## 결 론

Harman의 가설에 기초를 둔 free radical에 의한 과산화지질의 생성기구와 이들 과산화지질이 동맥경화, 고혈압, 심근색소 등의 성인병 발병에 미치는 영향 등을 비교, 설명하였다.

최근 노화과정과 성인병 발병 등의 생리적 기능저하의 방어기구로서 각광을 받고 있는 칼로리 제한이 수명 및 생리적 기능저하에 미치는 영향 등을 검토한 결과, 칼로리 제한은 생리적 기능저하를 효과적으로 억제하여 수명을 연장하는 작용이 있다는 사실을 입증하였다. 칼로리 제한은 노화현상과 함께 나타나는 세포의 수율감소를 효과적으로 억제하고 성인병의 원인물질로 알려진 콜레스테롤과 중성지질의 함량을 효과적으로 억제하며 또 과산화지질 생성도 유의성 있게 억제하고 있었다. 또한 칼로리 제한은 생체내 효소활성을 촉진하고 세포내 유동성과 투과성을 향상시켜 생체내 항상성을 유지할 뿐만 아니라 혈류속

도와 사구체 여과능과 깊은 관계가 있는 PGI<sub>2</sub>의 생합성을 촉진하는 반면 TXA<sub>2</sub>의 생합성을 억제하는 등 생체에 유익하게 작용함으로써 수명을 효과적으로 연장할 수 있다고 판단되었다.

## 문 헌

1. Strehler, B. L., and Mildvan, A. S. : In "Biological aspects of aging", shock, N. W. (ed), Columbia Univ. Press., New York, p.174(1962).
2. 최진호 외 9인 : 장수지역의 지역적 특성. 한식지, 1(2), 116(1986)
3. 최진호 외 9인 : 장수자의 과거 사회생활과 일상생활습관. 한식지, 1(3), 183(1986)
4. 최진호 외 9인 : 장수자의 과거 식생활 조사. 한영식지, 15(4), 56(1986)
5. 최진호 외 9인 : 장수자의 과거 가족상황과 부부생활. 한영식지, 15(4), 64(1986)
6. 최진호 외 9인 : 과거의 건강, 질병 및 고통에 대한 태도. 한영식지, 16(4), 287(1987)
7. 최진호 : 노화의 메카니즘과 연구방향. 한생지, 생화학 뉴스, 5(3), 39(1985)
8. 최진호 : 노화의 메카니즘과 연구동향. 학연산연구 교류회 요약집 I (한국과학재단), 34(1990)
9. 최진호 : 특수영양학. 노인영양(교문사), p.195(1985)
10. 최진호 : 노화의 분자적 기전. 대한생화학회 심포지움요지집, 6(1990)
11. Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. : Free radical in biology and medicine. *Oxford Science Publ., Oxford*(1985)
12. Tien, M. and Aust, S. D. : Comparative aspects of several model lipid peroxidation systems. In "Lipid peroxides in biology and medicine", Yagi, k. (ed), New York, Academic Press Inc., p.23(1982)
13. Choi, J. H. and Yu, B. P. : Antioxidant action of food restriction on membrane alteration of aged kidney mitochondria and microsomes. *FASEB J.* 2, A1208(1988)
14. Choi, J. H. and Yu, B. P. : Unsuitability of TBA test as a lipid peroxidation marker due to prostaglandin synthesis in the aging kidney. *AGE*, 13, 61(1990)
15. Yagi, K. : Lipid peroxides and human diseases. *Chemistry and Physics of Lipids*, 45, 337(1987)
16. Choi, J. H. and Yu, B. P. : The effect of food restriction on kidney membrane structures of aging rats. *AGE*, 12, 133(1989)
17. MaCay, C. M., Crowell, M. F. and Maynard, L. M. : The effect of retarded growth upon the length of lifespan and upon ultimate body size. *J. Nutrition*, 10, 63(1935)

18. Yu, B. P., Masoro, E. J. and McMahan, C. A. : Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats : I. physical, metabolic and longevity characteristics. *J. Gerontol.*, **40**(6), 657(1985)
19. Masoro, E. J. : Nutrition as a modulator of the aging process. *The Physiologist*, **27**(2), 98 (1984).
20. 최진호 : 지질과산화반응과 노화, 그리고 칼로리 제한, 대한생화학회지(투고중) (1991)
21. Masoro, E. J., Yu, B. P., Bertrand, H. A. and Lynd, F. T. : Nutritional probe of the aging process. *Federation Proc.*, **39**, 3178(1980)
22. Laganriere, S. and Yu, B. P. : Antilipoperoxidation action of food restriction. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **145**(3), 1185(1987)
23. Bergstrom, S., Danielsson, H. and Samuelsson, B. : The enzymatic formation of prostaglandin E<sub>2</sub> from arachidonic acid and related factors. *Biochem. Biophys. Acta*, **90**, 207(1964)
24. Murota, S. I., Okugi, M. and Morita, I. : Prostaglandins and liver aging. In "Liver and Aging", Kirani, K. (ed), Elsevier Biomedical Press. p. 231(1982)
25. Menconi, M., Taylor, L., Martin, B. and Dolgar, P. : A Review : Prostaglandins, aging, and blood vessels. *J. Am. Geri. Soc.*, **35**, 239 (1987)
26. Moncada, S., Gryglewski, R. J., Bunting, S. and Vane, J. R. : An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, **263**, 663(1976)
27. Hamberg, M., Suensson, J., and Samuelsson, B. : Thromboxane -A new group of biological active compounds derived from prostaglandin endoperoxide. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **72**, 2994 (1975)
28. Chang, W. C. and Tai, H. H. : Changes in prostacyclin and thromboxane biosynthesis and their catabolic enzyme activity in kidneys of aging rats. *Life Sciences*, **34**, 1269(1984)
29. Chang, W. C. and Tai, H. H. : Changes in arachidonate metabolism in aortas and platelets in aging rats. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*, **12**, 149(1983)
30. Choi, J. H. and Yu, B. P. : The effects of age and food restriction on prostaglandins and thromboxane synthesis in kidney glomeruli. 14th ICN. Aug., 20-25(1989)

(1990년 11월 5일 접수)