

총 설

노화 · 활성산소 · 동맥경화

(Aging · Free radical · Arteriosclerosis)

정 해 영

부산대학교 약학대학

노화는 시간경과에 따른 연속적 현상으로, 일정한 외부 환경에 대한 적응력의 점진적 소실로 인해 생명력이 감퇴되어 가는 자연적인 과정으로 생각된다. 백발의 출현이나 피부의 주름, 그리고 동맥경화는 노화과정에 나타나는 대표적인 현상이다. 혈관의 노화에 해당하는 동맥경화는 서구에서 증가일로에 있는 허혈성심장질환(ischemic heart disease), 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)의 원인으로 최근 주목을 받고 있다. 동맥경화(arteriosclerosis), 특히 죽상동맥경화(atherosclerosis)는 생체내에서 끊임없이 생성되고 있는 활성산소와 반응해서 생성되는 지질과산화 및 그 분해산물과 밀접한 관계를 가지고 있다. 종래 역학적인 조사에 의하면, 고혈압, 흡연, 비만등 소위 위험인자가 동맥경화의 원인으로 생각되어 왔지만, 최근 생화학, 분자생물학 및 유전공학의 발달로 인해 그 발생기전이 규명됨으로써 새로운 치료법의 개발이 가능하게 되었다. 본고에서는 노화의 여러학설, 활성산소의 생성 및 그 방어기구, 동맥경화의 기본개념 및 그 발생기전에 관한 가설 특히 최근 알려진 LDL을 중심으로한 동맥경화의 분자생물학적인 발생기전과 그로부터 도출된 치료법에 대해 개설하고자 한다.

1. 노화학설(1)

세포의 노화현상을 설명하기위해 많은 가설이 제안되어 있다. 이들은 크게 "wear and tear theory"(소모설)와 "genome-based theory"(유전자설)의 개념으로 나누어 진다.

1) "Wear and tear theory"(소모설)

세포의 노화현상을, 세포의 생존능을 점차 잠식해가는 외부의 영향에 지속적으로 노출된 결과 생체기능이 저하된 것으로 설명하는 견해이다.

a) Free radical theory :

나이가 들어감에 따라 free radical($\cdot O_2$, H_2O_2 , $\cdot OH$)

에 의한 손상이 증가한다. 생체가 radiation에 노출되거나, 내부효소반응에 의해서 생성되는 free radical은 단백질의 -SH기와 반응해서 효소의 활성을 잃게하거나 가교결합(cross-linking bridge)의 촉진, DNA, RNA, 효소 및 membrane에 손상을 일으켜 세포사(cell death)를 유발한다는 것이다.

b) Post-translational modifications(Cross-linkage theory) :

Collagen섬유내에서 가교(bridge)를 형성하는 것은 결합 조직 강도를 유지하기 위하여 필요한 반응이다. 그렇지만 그 가교형성이 생리적인 범위를 넘어서면, 가교로 단단히 묶여진 collagen이 결합조직내에 축적하게된다. 이에 따라 탄력섬유중 elastin양은 감소하게되고, 결국 조직의 경화를 야기시킨다. Cross linking theory란 이와같이 collagen의 축적으로 혈관과 세포간 영양물의 운반에 지장을 초래하여 세포를 죽게한다는 설이다.

c) Accumulation of waste product theory :

유독한 대사산물의 축적으로 인하여 세포의 기능과 생존이 감소하여 노화가 진행된다는 학설이다. Free radical에 의한 과산화산물인 lipofuscin, ceroid, lipochrome등이 노화색소로 잘 알려져 있다.

d) Error-catastrophe theory :

생체기능을 유지하기 위하여 필요한 DNA의 유전정보가 RNA에 전사되어 효소를 비롯한 여러 단백질을 합성하게 된다. DNA의 정보가 단백질 합성까지 이어지는 복잡한 과정에서, 나이가 들어감에 따라 error가 조금씩 축적되어 가는 것이 노화현상이라고 생각하는 설이다.

2) Genome-based theory(유전자설)

장수한 조상을 둔 경우, 그렇지 못한 경우보다 더 오래 사는 경향이 있다. 즉, 수명이란 유전적인 조절하에 있다는

확설이다.

a) Finite doubling potential of cells :

세포를 배양하면 그 세포가 무제한 계대되지 않고, 일정 회수의 계대배양후에 사멸한다. 사람의 태아세포를 계대 배양하게 되면 증식기를 거쳐 쇠퇴기에 이르러서 세포는 점차 퇴행변성을 일으켜 사멸하게 된다. 즉, 노화의 유전적 program이 정해져 있다는 확설이다.

b) Somatic mutation theory :

DNA복제상에 error가 일어난후 정확히 수복되지 않아 세포의 생명력을 약화시킨다는 설이다. 본질적으로 error-catastrophe theory가 변형된 설이다.

c) Programmed aging theory :

생물개체의 수명은 구성하고 있는 체세포의 수명에 의해서 결정될 뿐만 아니라, 개개의 세포에는 분열한계를 지시하는 program이 입력되어 있다고 하는 체세포 수명설을 말한다.

최근 활성산소와 관련된 확설이 주목을 받고 있는데, 구체적으로 설명하면 먼저 Buffon(1749)과 Pearl(1928)에 의해 제창된 노화의 대사 속도설은, 단위체중당 대사 속도, 즉 산소 소비속도가 큰 동물일수록 수명이 짧다는 것이다. 결국 대사속도가 동물중의 최대 수명과 상관되며, 대사속도에 관여하는 환경인자가 개체의 수명을 좌우한다는 것이다. 또 다른 확설로는 Harman(1956)(2)에 의해 제창된 설로 생체내에 생성되는 free radical에 의한 연속적인 유해반응의 결과로 노화과정이 진행된다는 것이다. 당초 이 확설의 근거는 방사선에 의한 수명단축, 물의 방사선 분해에 의한 radical의 형성과 생체내 산화반응에 대한 radical의 관여 등에 기인한다. 그 후 superoxide($\cdot O_2^-$) dismutase(SOD)의 발견(McCord and Fridovich, 1967)(3) 이래 대사과정에서 $\cdot O_2^-$ radical을 포함하는 활성산소가 생성되는 것이 알려지고, 또한 radical의 연쇄반응인 지질과산화가 노화에 관여한다는 사실이 보장되었다.

2. Free radical, 활성산소란 ?

Free radical은 분자 혹은 원자의 최외각 전자궤도에 부대전자(unpaired electron)를 가진 불안정한 화합물을 총칭한다. 통상의 안정한 화합물에서는 전자 2개씩 쌍으로 되어 자기 moment를 없애고 있지만, 쌍을 이루지 않은 여분의 전자가 들어갈 경우가 있는데 이 전자를 부대전자라 부른다. 생체에서 문제가 되는 것은 산소원자나 분자에

부대전자가 있는 활성산소이기 때문에 전문가들은 이것을 free radical이라고 부르며, 활성산소라고 해석하고 있는 경우가 많다. 단 H_2O_2 나 1O_2 는 free radical은 아니지만, 활성산소를 쉽게 생성하기 때문에 활성산소의 영역에 포함시킨다. 결국 좁은 의미의 활성산소라는 것은 $\cdot O_2^-$, H_2O_2 , $\cdot OH$ 들을 말하며, 넓은 의미로는 지방산과 반응할 수 있는 LOO \cdot (peroxyl radical)이나 LO \cdot (alkoxyl radical)등도 포함한다. 여기에서 L은 지방산의 $CH_3-(CH_2)_n$ 쇄를 나타낸다. 생체내 중요한 free radical은 거의 산소를 함유하고 있기 때문에 활성산소라고 해야하지만, free radical이라고 해도 같은 의미를 나타낸다.

동물은 혈액을 통해서 O_2 를 몸 전체에 보내어 각 부위에서 음식물로부터 얻는 물질을 에너지원으로 ATP을 생성하는데, 생체내 여러기전 예를들면 xanthine oxidase에 의해 O_2 는 $\cdot O_2^-$ 로 된다. 이와같이 우리의 생체내에서 유독한 $\cdot O_2^-$ 는 끊임없이 만들어지고 있다. 그러나, 생체는 이를 살균작용, 정보전달, 오래된 단백질 제거등을 위해 이용하고 있으므로, 적량의 $\cdot O_2^-$ 는 생산되지 않으면 안되는 것이다.

3. 활성산소의 생성

고등동물의 생체에서 활성산소가 형성되는 생성원을 그림 1(4)에 나타내었다. 이들은 세포내과립(mitochondria, microsome, peroxisome) 및 cytosol에서 생성되며(그림 2)(5), 또한 macrophage, leukocyte에서도 생성된다.

4. 생체의 방어기전

산소는 생명의 유지에 불가결하지만, 산소호흡시 부수적으로 생성되는 활성산소는 유해한 작용도 나타내므로 생체는 이를 효율적으로 control할 수 있는 system을 구비하고 있다.

생체내 항산화제가 항산화작용을 발현하는 기전으로서 다음 2가지를 생각할 수 있다. 하나는 ① 활성산소 radical의 발생을 미연에 막는 system이고, 다른 하나는 ② 생성한 radical을 포착, 제거하는 system이다. 그림 3에 나타낸 과산화지질생성의 억제를 예를들면, glutathione, peroxidase, catalase 등의 작용은 지질 hydroperoxide(LOOH)나 과산화수소(H_2O_2)를 분해하여 이들로 부터 지질 alkoxyl radical(LO \cdot)이나 hydroxyl radical($\cdot OH$)과 같은 지질 과산화를 유도함으로써 활성산소가 과생되는 [1, 2]과정을

xanthine oxidase	$\begin{array}{c} \text{hypoxanthine} \xrightarrow[\text{O}_2]{\text{O}_2^-} \text{xanthine} \xrightarrow[\text{O}_2]{\text{O}_2^-} \text{uric acid} \\ \text{acetaldehyde} \xrightarrow[\text{O}_2]{\text{O}_2^-} \text{acetic acid} \end{array}$
NAD(P)H oxidase	$\text{NAD(P)H} \xrightarrow[\text{O}_2]{\text{O}_2^-} \text{NAD(P)}^+ + \text{H}^+$
myeloperoxidase	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \longrightarrow \text{OCI}^- + \text{H}_2\text{O}$
mitochondria	$\begin{array}{c} \text{NADH} \xrightarrow{\text{fp}_1} \text{[UbQ]} \\ \text{succinate} \xrightarrow{\text{fp}_2} \text{[UbQ]} \end{array} \xrightarrow{\text{cyt. c, c, aa}_3} \text{cytochrome} \longrightarrow \text{O}_2$
microsome	$\begin{array}{c} \text{NADPH} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{NADPH-P450 reductase} \xrightarrow{\text{O}_2^-} \text{P450} \\ \text{NADH} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{NADH-cyt. b reductase} \xrightarrow{\text{O}_2^-} \text{cyt. b}_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} \text{hydroxylation} \\ \text{demethylation} \\ \text{reduction} \\ \text{fatty acid} \\ \text{desaturation} \end{array}$
hemoglobin	$\text{oxyhemoglobin (Hb-Fe}^{+2}\text{-O}_2\text{)} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{O}_2^-} \text{methemoglobin (Hb-Fe}^{+3}\text{-OH}_2\text{)}$
prostaglandin synthesis	$\begin{array}{c} \text{AA} \longrightarrow \text{PGG}_2 \xrightarrow{\text{PGI}_2} \text{PGI}_2 \\ \text{PGG}_2 \xrightarrow{\cdot\text{Ox} (\cdot\text{OH} ?)} \text{PGH}_2 \longrightarrow \text{PGE}_2, \text{PGF}_2\alpha, \text{PGD}_2 \\ \text{PGG}_2 \xrightarrow{\text{TXA}_2} \text{TXB}_2 \end{array}$
radiation	$\text{H}_2\text{O}, (\text{O}_2) \longrightarrow \cdot\text{OH}, \text{e}_{\text{aq}}^-, \text{H}^+ (\text{O}_2^-, {}^1\text{O}_2, \text{H}_2\text{O}_2)$
others	peroxidases, glucose oxidase melanin, chlorophyll etc

그림 1. 생체에서의 활성산소 생성양식(4)

fp : flavoprotein, UbQ : ubiquinone, cyt : cytochrome, AA : arachidonic acid,
PG : prostaglandin, TX : thromboxane, e_{aq}^- : aqueous electron

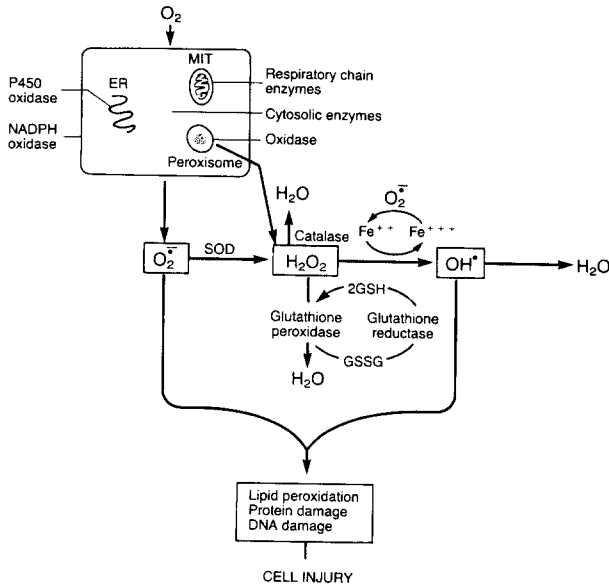
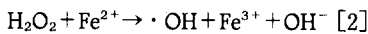
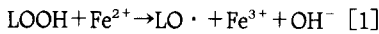


그림 2. 세포내에서 활성산소의 생성(5)

억제하는 예방적 항산화기구①에 해당한다.



또한 ceruloplasmin과 같이 Fe^{2+} 를 Fe^{3+} 로 산화해서 유도 radical 생성[1, 2]과정을 불활성화하는 단백질이나, lactoferrin이나 transferrin과 같이 철 등의 금속 ion과 complex를 형성해서 반응계에서 금속 ion을 제거하는 것에 의해 지질과산화의 유도를 저해하는 단백질도 ①의 system에서 항산화작용을 발휘하는 항산화제로 분류된다. 한편으로 $\cdot OH$, $LO \cdot$, $\cdot O_2$ 을 포착하여 지질과산화의 유도반응을 저해하거나, 지질 peroxy radical($LOO \cdot$)을 포착하여 지

표 1. 생체내 항산화제(6)

Intracellular Space		Membrane		Extracellular Fluid		
Superoxide dismutases	O_2^-	$LO \cdot$	α -Tocopherol	$OH \cdot$	Ceruloplasmin	Fe^{2+} , Cu^{2+} inactivation
Catalase	H_2O_2	LO_2	Carotenoids	HO_2	Transferrin	Fe^{3+} binding
Glutathione peroxidases		$\cdot O_2$			Lactoferrin	Fe^{3+} binding
	LOOH	Lipid composition			Hemopexin	Heme binding
					Haptoglobin	
					EC: Superoxide dismutase (low activity)	O_2^-
					Mucus	$OH \cdot$ scavenging

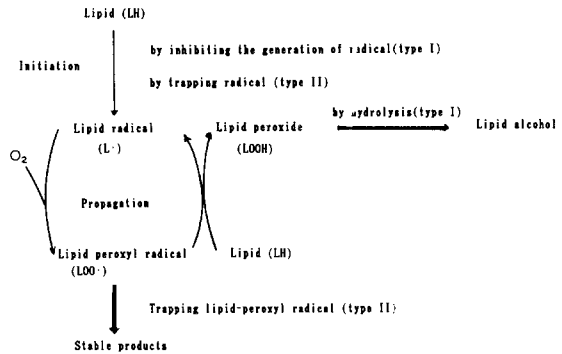


그림 3. 생체내에서 과산화지질의 생성과 항산화제의 작용부위

I형 항산화제의 기전: radical의 발생을 억제

II형 항산화제의 기전: radical을 포착

질과산화의 반응을 정지시키는 vitamin E, vitamin C, 뇨산, superoxide dismutase(SOD) 등의 radical scavenger는 ②의 system에 의해 항산화작용을 나타낸다(6). 생체내에 존재하는 항산화제(효소를 포함)를 표 1에 나타내었다.

5. 노화에 따른 생체방어기전의 변화

대사활성이 높을수록 수명이 짧다는 것은 수종의 포유동물의 대사율과 수명과의 관계를 검토해본 결과(그림 4), 반비례관계가 성립한다는 사실로부터 알 수 있다. 그러면 왜 산소의 소비량이 많으면 수명이 짧아지는 것일까? 사람에게 있어 치료목적으로 고압산소환경하에서 산소호흡을 실시하는 경우가 있는데, 이것이 과도해지면 중독증상을 나타낸다. 이것은 X선이나 γ 선에 노출시킨 경우의 방사선

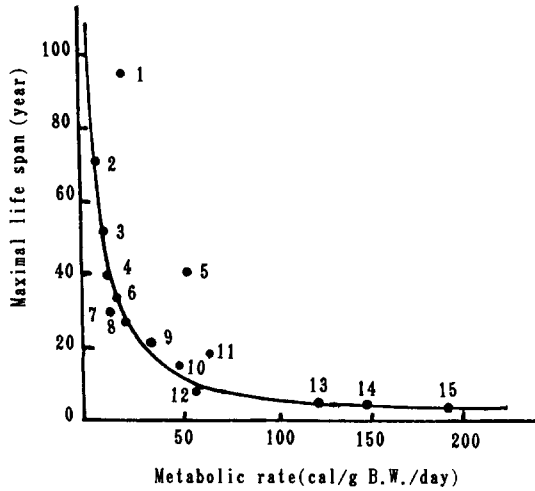


그림 4. 포유동물의 대사율과 최대잠재수명의 관계 (8)

- 1 : 사람, 2 : 코끼리, 3 : 하마, 4 : 말, 5 : 원숭이, 6 : 곰, 7 : 소, 8 : 낙타, 9 : 개, 10 : 야생곰, 11 : 사향고양이, 12 : 스킨크, 13 : 햄스타, 14 : 흰쥐, 15 : 들쥐

장해와 비슷한 것으로 생각된다. 이들 방사선에 의한 상해는 주로 산소손해하에서 물분자에 작용해서 생성되는 ·OH에 의한 것으로, 산소중독에도 이것이 관여할 가능성이 있다. 산소소비량이 증가하면 노화가 촉진된다는 사실로부터 노화에 활성산소가 관여하고 있을 가능성이 시사되었다. 사실 노화에 의해 생체내 각조직에 활성산소 반응산물이 증가한다는 것이 잘 알려져 있다. 그 대표적인 것이 lipofuscin과 과산화지질이며, 이들은 노화의 지표로서 이용되기도 한다 (9). 나이에 따른 활성산소반응산물의 축적도는 생체의 항산화능에 의존할 것이다. 이들 항산화능의 노화에 따른 변화를 살펴보면, vitamin C는 노령자의 혈구, 뇌하수체, 대뇌피질, 심근, 흉근등에서 감소한다. Glutathione도 여러 조직에서 노화에 따라 그 함유량의 저하가 보인다. 반면 α-tocopherol(vitamin E)이나 carotenoid농도는 노화에 의해 저하되지 않는다고 한다(10).

다음으로 활성산소를 제거하는 효소에 대해 알아본 결과, SOD 특히 간장의 SOD활성과 수명과는 정비례의 관계를 나타내었다(그림 5). Catalase는 심장에서 연령에 따라 증가하며, glutathione peroxidase는 연령에 따라 활성이 감소하기도 하고 상승하기도 한다는 보고가 있다(11).

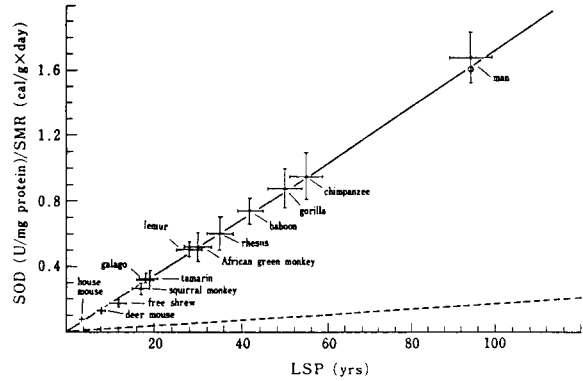


그림 5. 각종동물의 간장 SOD 활성과 수명의 상관관계(4)

SMR : specific metabolic rate(cal/g. day),
LSP : life span potential, LSP(yrs) SOD
(U/mg protein)/SMR (cal/g×day)

이와같이 노화에 의해 항산화능이 항상 저하하는 것만은 아니다. 어떤 원인에 의해 어느 항산화인자가 감소해도 다른 항산화기전이 보상적으로 증가되어 전체적인 항산화능은 변화하지 않는다. 결국 활성산소생성량에 대한 그 제거능력의 비가 중요하며(장수하는 동물 종일수록 산소소비량에 비해 각종 항산화능이 크다), 특히 어떤 원인으로 활성산소 발생량이 증가했을 경우, 얼마만큼 원활히 항산화능의 상승을 유도할 수 있는가가 포인트라고 생각할 수 있다. 따라서 이러한 것을 포함하는 많은 예비력을 서서히 잃어가는 과정이 보편적인 노화현상으로 생각된다.

6. 노화와 동맥경화

“사람은 동맥과 더불어 늙는다”는 말이 나타내듯이 동맥경화증은 나이와 관련된 일종의 노인성 질환으로, 그림 6에 나타낸 바와 같이 나이에 따라 평활근세포와 결합조직이 점차 축적하여, 내막의 점차적인 비후를 보인다. 동맥벽의 지질함량, 주로 cholesterol esters와 phospholipids가 증가하며 20에서 60세사이의 동맥내막에는 동맥벽 1g당

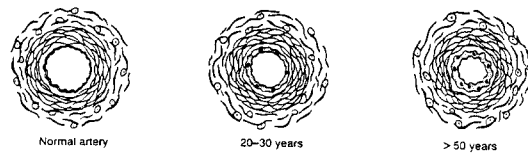


그림 6. 노화에 의한 혈관내막의 비후(12)

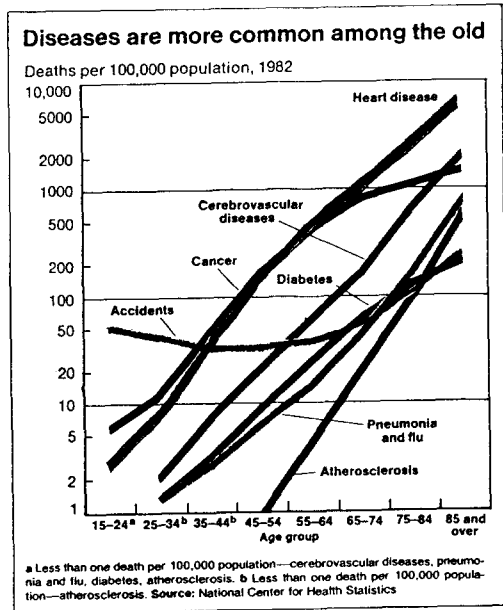


그림 7. 연령에 따른 질병의 발생빈도(13)

cholesterol 10mg이 축적된다(12). 그림 7에서와 같이 나이가 들어감에 따라 동맥경화(atherosclerosis)가 45~54세에서 현저히 증가하며, 동맥경화가 기본이 되는 질환인 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease), 심장질환(heart disease)도 나이에 따라 급속히 증가하는 경향을 볼 수 있다. 서구에서는 이 동맥경화가 기본이 되는 뇌, 심장허혈성질환이 사망 원인 제1위이며, 최근 우리나라에서도 점차 증가하는 추세를 보인다.

7. 동맥경화의 개념

동맥경화란 동맥벽의 섬유화, 석회화, 혈전형성으로 벽의 비후, 경화가 일어나, 탄성섬유가 붕괴하여 탄력을 잃음으로써 혈관내강면의 협착과 폐색을 동반하는 질환이다. 즉 동맥을 구성하는 내막, 중막, 외막에 다음과 같은 4가지 기본적인 변화가 일어난다(14).

- 1) 동맥 내피세포의 손상이 생긴다.
- 2) 내막과 중막에 평활근세포의 증식, 침윤이 일어나 내막이 비후한다.
- 3) 내막과 중막의 비후부에 cholesterol이 축적한다.
- 4) 세포간물질(collagen, elastin, 산성 mucopolysaccharide)이 증가한다.

혈관벽은 혈관내강측에서부터 내막, 중막, 외막으로 구

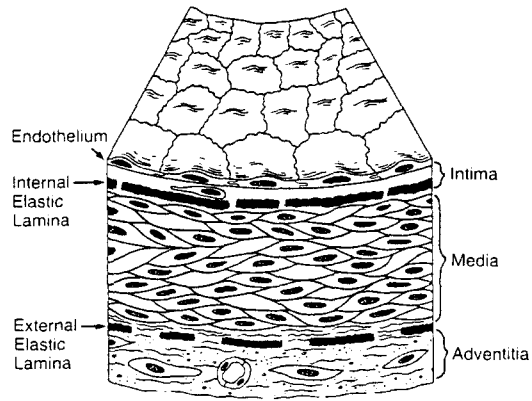


그림 8. 혈관벽의 모식도(15)

성되어 있으며, 내막(tunica intima)은 내강에 면해서 내피세포와 이를 지지하는 기저막 및 결합조직으로 구성되어 있고, 중막(tunica media)은 동맥의 신축에 관여하는 평활근과 탄성에 관여하는 elastin으로 구성되며, 외막(tunica adventica)은 세로로 달리는 외탄성판과 결합조직으로 되어 있다(그림 8).

동맥경화(arteriosclerosis)는 죽상경화(atherosclerosis), 중막경화(medial sclerosis), 세동맥경화(arteriolosclerosis)로 분류되는데, 특히 free radical이 관여하고 있다는 atherosclerosis에 대해 설명하고자 한다.

8. 동맥경화의 위험인자(risk factor)

Gordon은 미국의 대규모 집단에서 장기간 조사한 역학적 연구(16)에 의해 관상동맥질환 및 뇌혈관 장애의 위험인자를 정리하였다(표 2). 표중의 번호는 이들 동맥경화성 질환과 관련성의 높은 순위로 나타내었다. 고지혈증 즉, 고 cholesterol혈증(220~250mg/dl이상) 및 고 triglyceride혈증(150mg/dl이상), 고혈압, 비만, 그리고 흡연은 동맥경화를 촉진하며, 고노산혈증, 당뇨병, 운동부족, 정신적 stress등도 촉진인자라고 한다. 이 가운데 관상동맥경화에는 고 cholesterol혈증, 뇌동맥경화에는 고혈압이 중요한 영향을 미치고 있다. 이와같이 동맥경화성 질환의 위험인자가 확실히 규명되고, 이들에 대한 생화학적, 분자생물학적 연구가 진전되면 동맥경화증의 조기발견과 예방, 치료가 가능하리라 생각된다.

9. 동맥경화 형성기전에 대한 가설

표 2. 동맥경화성 질환의 위험인자(16)

Coronary heart disease	Cerebrovascular disease
(1) Age	(1) Cerebrovascular ischemia
(2) Serum cholesterol	(2) Hypertension
(3) Smoking	(3) Abnormality of heart function
(4) Systolic blood pressure	(4) Arteriosclerotic signs(angina pectoris, aortic murmur, intermittent limping)
(5) Abnormal ECG	(6) Hyperlipidemia
(6) Obesity	(7) Smoking
(7) Hemoglobin	(8) Increase of hematocrit
(8) Diabetes mellitus	(9) Hyperuricacidemia

동맥경화 형성기전에 대해서는 여러 가설이 제안되어 있으나, 활성산소가 관련되어 있다고 생각되는 가설로는 다음 3가지를 들 수 있다.

1) 상해 반응설(17) (response-to-injury hypothesis)

Ross등의 "Response-to-injury hypothesis"가설을 단계별로 요약해 보면 다음과 같다.

① 흡연, 고혈압, 활성산소 및 과산화지질에 의해 혈관 내피세포의 기능에 장애가 일어난다.

② 내피세포 장애로 PG I₂ 생성장애를 가져오고, 내막하의 collagen이 혈액에 노출되어 혈소판 침착, 응집 또는 macrophage의 점착을 가져온다.

③ 물질의 투과성이 항진되어 세포내 lipoprotein(VLDL, LDL)이 침투한다. 혈소판, macrophage에서 성장인자인 PDGF, MDGF가 분비되어, 평활근 세포가 중막에서 내막측으로 유주해서 증식함에 따라 초기 내막비후가 나타난다.

④ 대량의 지질이 침투하고, 세포의 지질을 탐식하여 포말세포(foam cell)의 출현이 보이며 내막의 평활근 세포에서 collagen, elastin이 생성되어 내막이 점차 비후한다.

⑤ 포말세포가 파괴되면 유리 cholesterol이 방출되어 결정으로 침착한다.

⑥ 조직의 괴사, 출혈, 석회화를 가져온다.

2) 단 clone설(the mono clonal hypothesis)(18)

단 clone설에 의하면, 평활근 세포가 돌연변이를 일으켜 이상적으로 증식하여 plaque를 형성하게 되는데, 한개의 plaque를 형성하는 평활근 세포는 돌연변이에 의해 형질 전환을 일으킨 한개의 세포에 기인한다는 즉, 증식한 단

clone세포라는 설이다. 따라서, 각각의 병소는 일종의 양성종양과 비슷하다는 것이다.

3) 지질설(the lipid hypothesis)

내피세포, 평활근 세포, 단구, macrophage등의 세포가 섭취한 지질의 축적이 동맥경화의 원인이 된다는 설이다. 동맥경화소에 cholesterol등의 지질이 침착하여 지질축적 세포가 존재하는것, 고지혈증이 동맥경화의 위험인자인것 등 지질설을 시사하는 많은 지견이 있다. 본고에서는 최근 Kodama등의 동맥경화의 분자생물학적 발생기전에 대해 상세히 논하고자 한다.

a) scavenger 수용체

*In vitro*에서 LDL을 macrophage와 함께 배양시켰을 때는 cholesterol이 축적된 foam cell을 얻을 수 없으나, 1979년 Goldstein, Brown(20)은 LDL을 무수초산으로 처리한 acetyl화 LDL(Ac LDL)과 macrophage를 배양시켜, cholesterol ester가 세포내에 축적되어 포말세포(foam cell)화 하는 것을 관찰하였다. 이런 현상은 Ac LDL에 특이한 것이므로, 이 세포에는 Ac LDL에 대한 수용체가 있을 것으로 제안하였다. 또한 Arai 등(21)은 macrophage를 포말세포화할 수 있는 과산화 LDL에 대해서도 Ac LDL수용체와는 다른 특이한 수용체가 존재한다고 주장하였다. 이들 변성된 lipoprotein receptor를 총칭해서 scavenger 수용체라고 한다.

최근 scavenger수용체는 이를 인식하는 항체를 이용하여 affinity column으로 소의 폐에서 238,000배까지 정제되었다. 그리고 부분적인 amino acid sequence를 결정하며 cloning을 위한 probe를 만들고, 그것을 이용하여 소의 폐 cDNA library로부터 양성 clone을 얻어서 그의 DNA 염

A	Human	1	MEQWDHFNQQEDTDSCTSESVKFDARSMTALLPPNPKNSPSLQEKLSFKAALIALYLLV
	Bovine	1	MAQWDDFPDQEDTDSCTSESVKFDARSVTALLPPHPKNGPTLQERMKSYKTALITLYLV
	Human	61	FAVLIPLIGIVAAQLLKWETK(NCS)VSSTNANDITQSLTGK(NDS)EEMRFQEVFMHMSN
	Bovine	61	FVVLVPIIGIVAAQLLKWET(NCT)VGSVNA-DISPSPEGK(NGS)EDEMRFREAVMERMSN
	Human	121	MEKRIQHILDMEANLMDTEHFQ(NFS)MTDQRFNDILLQLSTLFSSVQGHGNAID EISKSL
	Bovine	120	MESRIQYLSDEANLLDAKFQ(NFS)TTDQRFNDVLFQLNLSLLSSIQH ENEIGD I SKSL
	Human	181	ISL(NTT)LDLQLNIENLVGKIQENTFKQEEISKLEERV(NVS)AEIMAMKEEQVHLEQE!
	Bovine	180	VGL(NTT)VLDLQFSIETLNGRVQENAFKQEEEMRKLEERIY(NAS)AEIKSLDEKQVYLEQE!
	Human	241	KGEVVKLN(NIT)NDRRLKDWEHSQTLR(NIT)LIQ(GPPGPPGKGD RGPTGESGPRGFPGPIG
	Bovine	240	KGEMKLL(NIT)NDRRLKDWEHSQTLR(NIT)LIQ(GPPGPPGKGD RGPPGQNGIPGFPGLIG
	Human	301	PPGLKGD RGA I G F P G S R G L P G - - - Y A G R P G N S G P K G Q K G E K G S G N T L P F T K V R L V G G S G
	Bovine	300	T P G L K G D R G I S G L P G V R G F P G P M G K T G K P G L N G Q K G Q K G E K G S G S M Q R Q S N T V R L V G G S G
	Human	358	PHEGRVEILHSQQWGTICDDRWEVRVGQVVC RSLGYPGVQAVHKA AHFGGTGPIWLNEV
	Bovine	360	PHEGRVEIFHEGQWGTVCDDRWE LRGGLVVC RSLG YKGVSVH KRAYFGGTGPIWLNEV
	Human	418	FCFGRESSIEECKIRQWGTRACSHSE D A G V T C T L 451
	Bovine	420	FCFGKESSIEECRIRQWGV R A C S H D E D A G V T C T T 453
B	Human	306	G D R G A I G F P G S R G L P G - - - Y A G R P G N S G P K G Q K G E K G S G N T L R P V Q L T D H I R A G P S 358
	Bovine	305	G D R G I S G L P G V R G F P G P M G K T G K P G L N G Q K G Q K G E K G S G S M Q R P G 349

그림 9. Scavenger Receptor의 아미노산 배열(23)

A : Type I형의 전아미노산 배열

B : Type II형의 C말단부근의 아미노산 배열

기배열을 결정하여 scavenger 수용체의 구조를 규명할 수 있었다(22).

이어서 Matsumoto 등(23)은 사람의 scavenger수용체의 cDNA를 cloning하여, 사람에게 있어서도 소와같은 I형과 II형 2종류가 존재함을 밝혔다. I형은 451개, II형은 358개의 amino acid로 구성되어 있었으며, I형과 II형의 차이는 C말단측의 특이한 domain에 있었다(그림 9).

Scavenger수용체는 다음 6개 domain 즉, ① N말단측의 cytoplasmic domain ②membrane-spanning domain, ③ spacer domain, ④ α-helical coiled domain, ⑤ collagen-like domain, ⑥ C말단쪽의 cysteine-rich domain으로 구성되어 있다(그림 10). 실제 수용체는 그림 10에서 보는 바와 같이 collagen-like domain을 가지는 2종류의 분자가 3개모인 trimer로, 4종류의 조합형태가 가능하다고 한다.

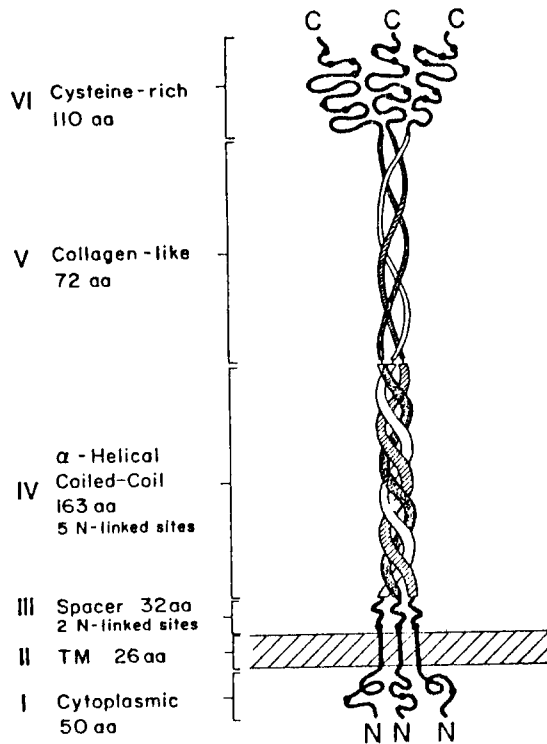


그림 10. Scavenger Receptor의 구조(22)

b) 산화 LDL생성과 그 성질

세포의존성 LDL산화는 superoxide 혹은 이에 유래하는 다른 free radical에 의한 것으로 생각된다. 그러나 $\cdot O_2$ 생성계에 SOD처리시, LDL의 산화가 억제되는 정도는 아주

미약한 점으로 미루어 보아 $\cdot O_2$ 가 직접 LDL을 산화시키는 것 같지는 않다(24). $\cdot OH$ 및 hydroperoxyl radical은 LDL의 과산화를 일으키지만, $\cdot O_2$ 는 산화력이 미약하여서 Cu ion에 의한 산화를 촉매하는것에 불과하다. LDL은 소량의 내재성 과산화지질을 함유하고 있어, Cu ion 존재 하에 alkoxy 및 peroxy radical을 형성하여 과산화연쇄 반응을 일으킬 것으로 보인다(그림 11)(25).

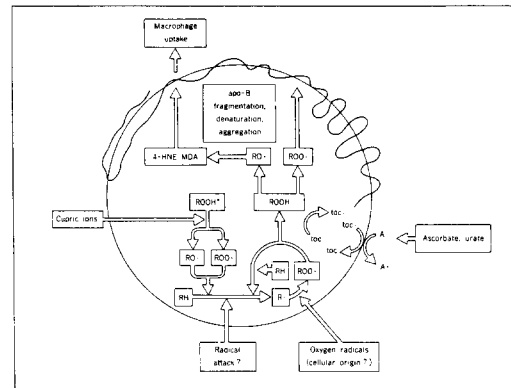


그림 11. Oxidized LDL의 생성기전(25)

ROOH* : endogenous lipid peroxide, RH : lipoprotein lipid, RO· : lipid alkoxy radical, ROO· : lipid hydroperoxy radical, R· : lipid radical, ROOH· : lipid peroxide, toc : α-tocopherol, toc· : tocopheryl radical, A : radical acceptor, MDA : malondialdehyde, 4-HNE : 4-hydroxynonenal.

이상과 같이 세포의존성 LDL산화에는 Cu 혹은 Fe ion이 절대적으로 필요하므로, 여기에서 세포의 역할은 최소한 산화적 환경을 만들어 산화를 촉진시키는 것으로 생각된다.

산화 LDL은 ① scavenger 수용체를 통한 macrophage 내로의 uptake와 그의 포말세포화(22), ② 음성전하의 증가(26), ③ lysolecithin 함량의 증가(27), ④ 다가 불포화 지방산의 감소(28), ⑤ apo-B 단백질의 절단(29), ⑥ 세포장해성(30) 등의 성질을 가지고 있다.

c) 산화 LDL과 macrophage

산화 LDL은 macrophage를 *in vitro*에서 포말세포화하며, 죽상경화에 산화 LDL이 존재한다는 것이 면역조직학적으로 증명되어 있다(31). 또한 최근 사람 및 WHHL rabbit (Wa-

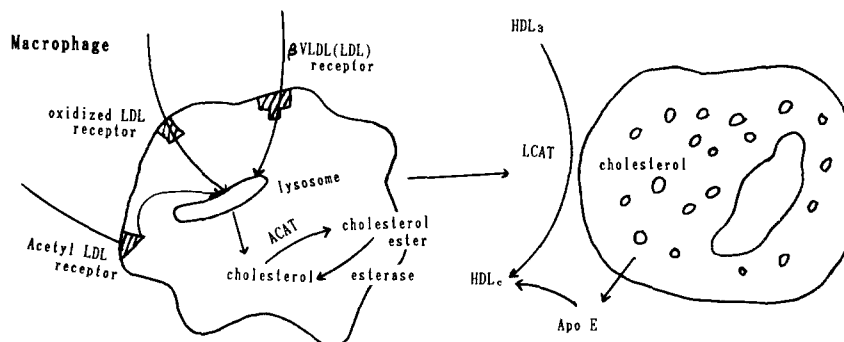


그림 12. Macrophage의 lipoprotein대사
 Macrophage oxidized LDL receptor Acetyl LDL receptor β VLDL(LDL) receptor
 lysosome ACAT cholesterol cholesterol ester esterase HDL₃ LCAT HDL_c Apo E cholesterol

tanabe heritable hyperlipidemic rabbit : 가족성 고 cholesterol혈증의 model 동물)의 죽상경화 병소에서 산화 LDL이 추출되어, *in vivo*에서 산화 LDL의 존재가 직접적으로 증명되어있다(32). 또한 항산화작용을 가지는 probucol은 고지혈증을 억제하지는 못하였으나 WHHL rabbit의 죽상경화의 진행을 억제하였으며, vitamin E가 고지혈증성 배란제한담의 내막비후를 억제한 사실(33)로 보아, 산화 LDL은 생체내에 존재하는, 동맥경화증과 대단히 밀접한 관계를 가지는 변성 lipoprotein이라고 생각된다(그림 12).

10. 동맥경화소와 지질과산화

1952년 Glavind 등(34)에 의하면 31세에서 91세사이 사람의 대동맥에 관해 검토한 결과 동맥벽 죽상경화소의 경화도와 과산화지질과의 사이에 정비례관계가 관찰되었다(그림 13). 최근 Mowri 등(35)은 과산화 lipoprotein을 인식할 수 있는 monoclonal antibody를 조제하여 동맥경화소내에 과산화된 lipoprotein이 존재한다는 사실을 증명하였다. 또한 Haberland 등(36)은 MDA-LDL을 항원으로 하여 과산화 lipoprotein을 인식하는 monoclonal antibody 생산주(MDA lys)를 분리한 후, 이 항체를 이용하여 동맥경화소를 조직 화학적으로 염색함으로써, 과산화 lipoprotein이 동맥경화소에 분명히 존재하고 있다는 사실을 밝혔다. 이들 과산화지질은 혈류 중에 존재하는 미량의 과산화지질이 동맥경화소에 유입, 축적했을 가능성이 있다. 1976년 Tsuzii(37)등이 각종 질환환자 혈청 중의 과산화지질을 TBA법으로 측정한 결과, 뇌경색, 심근경색, 협심증,

급성염증성 질환, 암등에서 과산화지질이 증가되어 있음을 관찰하였다(그림 14). 1987년 Salmons 등(38)은 항 MDA-LDL항체로 14명의 환자혈청을 검토한 결과, MDA

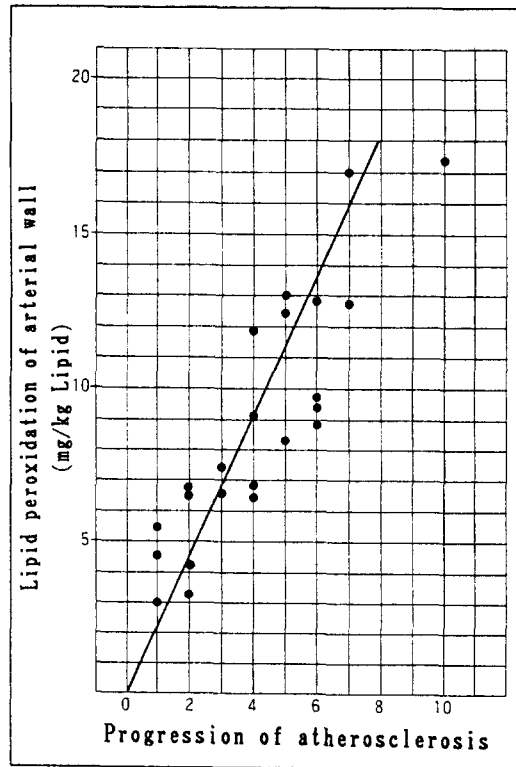


그림 13. 과산화지질과 동맥경화의 관련성 (34)

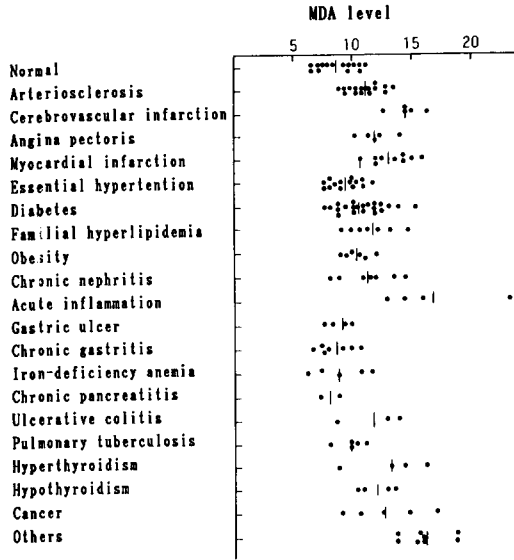


그림 14. 각종질환에서 혈청의 과산화지질농도(37)

-LDL량이 정상치에 비해 유의성있게 증가되었음을 보고 하였다. 1984년 Yagi 등(39)은 linoleic acid의 과산화물을 시험관 내에 조제하여 동물에 투여한 결과, 내피손상과 더불어 섬유성 경화증이 유발된다는 사실로부터 혈중 과산화지질에 의한 내피세포의 손상이 동맥경화증의 요인이 된다는 가설을 제창하였다. 당뇨병 환자의 경우 과산화지질량이 증가함으로써 동맥경화증이 발병한다고 한다. 또한 내피손상을 혈소판 혹은 백혈구가 이물로 인지하여 백혈구의 산화기전이 관여할 가능성도 있다. Lipoprotein이 동맥경화소에서 과산화를 받을 가능성도 있다. 포말세포의 붕괴가 있는 동맥벽 죽종층(atheromatous layer)에서는 세포의 과산화에 대한 방어기구가 저하되기때문에 자동산화가 연속적으로 일어날 가능성이 있다. 포말세포의 붕괴와 더불어 세포간에 방출된 lipoprotein은 다시 세포 내에 up-

take됨에 따라 glutathione peroxidase를 비롯한 세포의 방어기구에 의해 보호되어 과산화지질이 생성된다고 해도 급속도로 hydroxy체로 무독화된다. 그러나 붕괴됨에 따라 점점 죽종층에 축적되면 세포간 지질은 세포에 의한 세포내 uptake능의 한계를 넘어 용이하게 과산화를 받게 될 것이다. 이러한 생각은 세포간 죽종층에 다량의 과산화 lipoprotein이 검출되는 이유를 설명할 수 있는 유력한 가설일 것이다.

11. 동맥경화 발생기전으로부터 도출된 치료제

이상에서 언급한 동맥경화의 발생기전을 바탕으로하여 새로운 치료법이 개발될 수 있다. probucol은 그림 15에 나타난 바와 같이 BHT의 dimer와 유사한 구조를 하고있다. 이 화합물은 혈중 지질 저하작용과 항산화작용을 가지고 있다. Jackson(40)에 의하면 probucol의 CH₃기를 H에 치환한 analog F는 항산화능은 가지고 있었지만, 지질저하작용은 가지고 있지않았으며, 이 analog F를 1% diet로 WHHL rabbit에 12주간 투여한 결과 동맥경화변화는 현저히 저하하였지만, 총 혈중 cholesterol치의 저하는 나타나지 않았다고 하였다. 한편, probucol은 동맥경화변화의 개선과 혈중 총 cholesterol치 저하의 2가지 작용을 가지고 있었다. 이상에서 Jackson(40)은 probucol의 동맥경화 개선작용은 항산화제로서 LDL의 산화변성을 억제하고 macrophage의 포말세포화를 저해함으로써 동맥경화의 진행을 억제한다고 생각하였다.

α-Tocopherol은 잘 알려진 천연의 항산화제이며, probucol과 달리 사람의 LDL중에도 존재한다. Fruchart 등(41)은 α-tocopherol(1g/day)을 2개월간 고 cholesterol혈증 환자에 투여한 후 환자로 부터 LDL을 분리하여 ¹²⁵I로 label한 다음 LDL의 macrophage 내로 uptake하는 양을 검토한 결과, α-tocopherol은 현저히 uptake를 저해하는 효과를

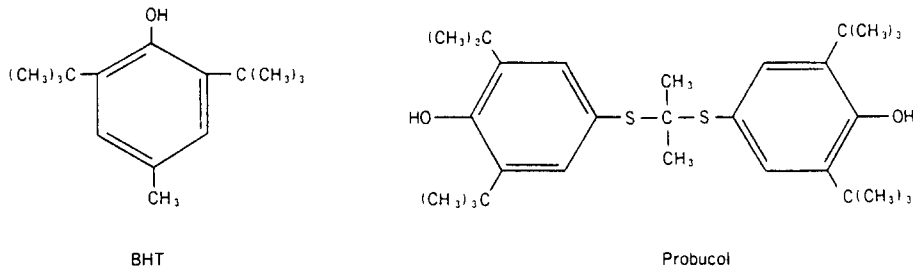


그림 15. BHT와 Probucol의 화학구조

나타냄을 보고하였다. 이외에도 앞에서 언급한 항산화제인 노산, vitamin C, ceruloplasmin carotenoids 및 deferoxamine 등도 동일한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 그리고, LDL cholesterol을 감소시키기 위하여 소화관에서 cholesterol 흡수저해제인 cholestyramine, LDL경로의 대사조절에 관여하는 cholesterol 합성조절효소인 HMG-CoA 환원효소의 저해제인 pravastatin 등도 동맥경화 치료제로써 주목을 끌고있다.

12. 맺음말

이상에서와 같이 활성산소 및 그의 반응산물들에 의해 노화가 진행되고, 특히 혈관의 노화인 동맥경화가 활성산소 및 지질과산화에 의해 유발된다면, 생체내에서 끊임없이 생성되고있고 경우에 따라 필수불가결한 활성산소를 어떻게 잘 처리하는가가 중요할 것이다. 즉, 활성산소 발생 정도에 대한 항산화능의 유도가 미치지 못한다면, 체내의 활성산소 및 그 생산물에 의해 노화, 동맥경화가 진행될 것이다. 그림 16에 나타난 바와 같이 활성산소의 생성계와 제거계의 balance가 잘 유지된다면 정상적인 노화로 자연사에 이르게 될 것이고, 이 balance가 깨어져 과도한 활성산소의 축적에 대해 제거계가 따르지 못할 경우에는 활

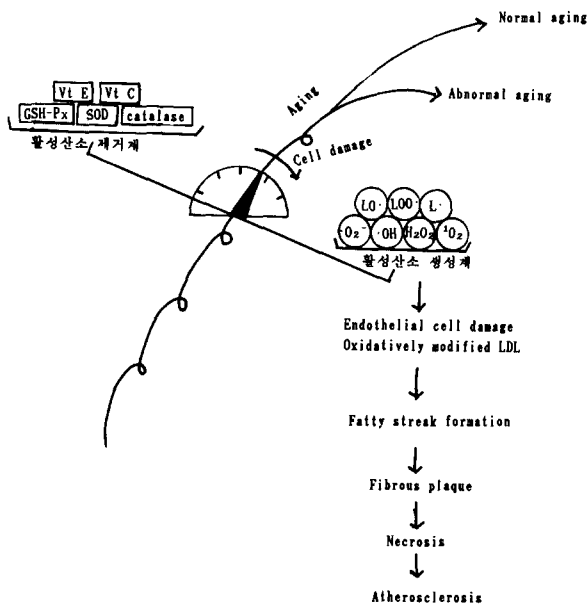


그림 16. 노화과정과 동맥경화증(가설)

성산소와 그 생산물에 의해 동맥경화와 비 정상적인 노화가 진행될 것이다. 따라서 우리 모두에게 바람직한 정상적인 노화는 이 활성산소를 어떻게 잘 다루는가에 달려있다고 할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Brookbank, J. W., The biology of aging. p. 62-88, Harper and Row, New York(1990).
2. Harman, D., *Gerontol.*, **11**, 298-300(1956).
3. McCord, J. M., and Fridovich, I., *J. Biol. Chem.*, **243**, 5753-5760(1968).
4. Oyanagui, Y., SOD and active oxygen modulators. p. 17-36, Nihon Igakukan, Tokyo(1989).
5. Corfran, R. S., Kumar, V., and Robbins, S. L., Robbins pathologic basis of disease. p. 1-38, W. B. Saunders, Philadelphia(1989).
6. Johnson, J. E., Walford, R., Harma, D. and Miquel, J., Free radicals, Aging and degenerative diseases. p. 99-139, Alan R. Liss, New York (1986).
7. Fukuzawa, K. and Takaishi Y., *J. Act. Oxyg. Free Rad.* **1**, 55-70(1990).
8. Osamu, I., Lipid peroxidation and nutrition. p. 143-214, Japanese Society of Nutrition and Food Science, Tokyo(1986).
9. Yoshikawa, M. and Hirai, S., *J. Gerontol.*, **22**, 162-170(1967).
10. Mino, M., 老化, p. 53-96, 化學同人, 京都(1988).
11. Reiss, U. and Gershon, D., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **73**, 255-260(1976).
12. Finch, C. E. and Schneider, E. L., Hardbook of the biology of aging. P. 842-848, Van Nostrand Reinhold Co., New York (1985).
13. Cortran, R. S., Kumar, V. and Robbins, S. L., Robbins pathologic basis of disease. p. 553-595, W. B. Saunders, Philadelphia(1989).
14. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C. Kannel, W. B. and Pawber, T. R., *Amer. J. Med.* **62**, 707-714 (1977).
15. Ross, R. and Glornset, I., *N. Engl. J. Med.*, **295**, 369-372(1976).

16. Rothstein, M., *C. and EN, Aug.* **11**, 26–39(1986).
17. Ross, R., *N. Engl. J. Med.* **314**, 488–500(1986).
18. Benditt, E. P. and Benditt, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 1753–1756(1973).
19. Steinberg, D., *Arteriosclerosis* **3**, 283–301(1983).
20. Brown, M. S., Goldstein, J. L. and Krieger, M., *J. Cell. Biol.* **82**, 597–613(1969).
21. Arai, H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **159**, 1375–1380(1989).
22. Kodama, T., Freeman, M. and Rohrer, L., *Nature*, **343**, 531.
23. Matsumoto, A., Nuito, M. and Itakura, H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 9133–9137(1990).
24. Bedwell, S., Dean, R. T. and Jessup, W., *Biochem. J.* **262**, 707–712(1989).
25. Bruckdorfer, K. R., *Curr. Opin. Lipidol.* **1**, 529–535(1990).
26. Jürgens, G., Hoff, H. F. and Chisolm, G. M., *Chem. Phys. Lipids*, **45**, 315–336(1987).
27. Parthasarathy, S., Steinbrecher, U. P., Barnett, J., Witztum, J. L. and Steinberg, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 3000–3004(1985).
28. Esterbauer, H., Rotheneder, M., Striegl, G. and Waeg, G., *FAT. Sci. Technol.* **91**, 316–324(1989).
29. Schuh, J., Fairclough, G. F. and Maschemeyer, R. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 3173–3177(1978).
30. Hessler, J. R., Morel, D. W., Lewis, L. J. and Chisolm, G. M., *Arteriosclerosis*, **3**, 215–222(1983).
31. Haberland, M. E., Fong, D. and Cheng, L., *Science*, **241**, 215–218(1988).
32. Yla-Herttuala, S., Palimsk, W. and Rosenfeld, M. E., *J. Chin. Invest.*, **84**, 1086–1095(1989).
33. Smith, J. L. and Kummerow, F. A., *Atherosclerosis* **75**, 105–109(1989).
34. Glavind, J., Hartmenn, S., and Clemmesen, J., *Acta Path. Microb. Scand.*, **20**, 1–6(1952).
35. Mowri, H., Ohkuma, S. and Takano, T., *Biochem. Biophys. Acta*, **963**, 208–214(1988).
36. Haberland, M. E., Fong, D. and Cheng, L., *Science* **241**, 215–218(1988).
37. 辻井正, 奈良醫誌, **27**, 480–488(1976).
38. Salmon, S. Maziere, C., Theron, L. and Beucler, I., *Biochem. Biophys. Acta*, **920**, 215–220(1987).
39. Yagi, K., *Bio Essays*, **1**, 58–60(1984).
40. Barnhart, R. L., Busch, S. J. and Jackson, R. L., *J. Lipid Res.* **30**, 1703–1710(1989).
41. Fruchart, J. C., Sauzieres, J., Clavey, V. and Plancke, M. O., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **570**, 447–448(1989).