

Recent Understanding in Particulate Matter-Mediated Aging and Age-Related Diseases

EunJin Bang^{1,2} and Yung Hyun Choi^{1,2,3*}

¹Anti-Aging Research Center, Dong-eui University, Busan 47340, Korea

²Basic Research Laboratory for the Regulation of Microplastic-Mediated Diseases, Dong-eui University, Busan 47227, Korea

³Department of Biochemistry, Dong-eui University College of Korean Medicine, Busan 47227, Korea

Received October 13, 2023 /Revised November 13, 2023 /Accepted November 13, 2023

Airborne particulate matter (PM) is an environmentally hazardous pollutant that originates from various sources. PM is comprised of solid particles and liquid droplets of diverse composition and size. Hazardous chemical compositions of PM include elemental and organic carbon, organic compounds, biological compounds and metals. Upon acute and chronic PM exposure, toxic contaminants enter and accumulate within physiological systems and prompt cell structure changes accompanied with intracellular endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, lipid accumulation, and cell cycle arrest. Ultimately, these cellular response leads to the development of key characteristics of aging. In addition, PM internalization enhances autophagy reflux and lysosomal dysfunction, which is involved in cell aging. Previous studies have emphasized a positive association between PM and increased mortality or decreased lifespan, although these are evidenced mostly by observational studies. Direct evidence of the link between PM and aging is still limited. This review evaluates the evidence from not only observational studies but also *in vitro* and *in vivo* evidence of PM on aging progression and age-related diseases development. This evidence is based on age-associated cellular changes including endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, adipose accumulation, autophagy, which strengthen the association between PM exposure and aging. Understanding the underlying cellular responses under PM may allow for the development of new therapeutic targets for PM-induced aging.

Key words : Aging, age-related diseases, inflammation, oxidative stress, particulate matter

서 론

현대 사회의 산업화발전과 에너지 과소비 증가되고 고령화 시대로 접어들면서 삶의 질 향상에 대한 가치가 중요시되고 있으며, 일상생활에서 직접적으로 체감할 수 있는 환경문제에 대한 관심이 점차 강조되고 있다. 세계 보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면, 도시지역에 거주하는 인구의 90% 이상이 평균 제한 수준을 초과하는 대기오염에 노출되어 있으며, 대기오염으로 인해 매년 420만 명이 사망하는 것으로 추정된다. 미세먼지(particulate matter, PM)는 대기환경 오염 물질을 구성하는 주요 요인이며, 미세먼지의 인체건강 위해성이

주요 관심사로 대두되면서, 미세먼지 노출에 의한 인체 유해성 연구들이 활발하게 진행되어지고 있다. 미세먼지는 직경이 매우 작은 대기 중의 먼지 입자로서, 다양한 발생원에 따라 생성되며 독성과 밀접한 관련이 있는 입자의 크기에 따라 분류된다. 특히, 입자의 크기가 10 μm 이하인 미세먼지(PM₁₀)와 2.5 μm 이하인 초미세먼지(PM_{2.5})는 폐와 혈류 깊숙이 침투하여 호흡기 및 심장 질환과 같은 인체 건강에 심각한 악영향을 미친다는 연구결과들이 보고되고 있다. PM_{2.5}을 구성하는 조성 중에서도 가장 작은 입자의 직경은 약 0.2 μm 로, 폐 상피세포와 폐포 모세혈관 내벽을 통과한 후 혈류로 순환하여 여러 장기에 축적될 수 있다[15]. PM_{2.5}을 구성하는 조성 중 비교적 큰 입자의 직경은 약 2-2.5 μm 이며, 폐포 대식세포에 의해 체내로 흡수되어 운반된다. 미세먼지는 탄소, 다환성 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons), 중금속과, 이온성분(황산염[SO₄²⁻] 및 질산염[NO₃])과 같은 유해 화학물질들로 구성되어 있다[54]. 특히, 초미세먼지의 유기탄소 성분과 중금속은 사망률 증가에도 유의적인 영향을 미치는 것으로 보고되었다[61].

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-3319 Fax : +82-51-893-3333

E-mail : choiyh@deu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

장기적인 미세먼지의 노출은 노화 및 노화로 인해 발생하는 노화 관련 퇴행성 질환의 발병과 밀접한 관련이 있다[5]. 노화는 시간 경과에 따른 자연적 현상으로 노화가 진행될수록 생리적 기능이 감소하여 질병의 발생이 늘고 사망 확률은 점진적으로 증가하게 된다. 노화로 인해 쇠퇴하는 생리적 기능이 질병을 일으키는 위험 요소가 되기도 하며, 당뇨병, 고혈압, 암, 노인성 치매(senile dementia), 골다공증(osteoporosis) 등과 같은 퇴행성 질환 등을 유발한다[17, 24, 58]. 일부 종단적 관찰 연구(longitudinal observational study)에 따르면 미세먼지에 단기간 또는 장기간 노출된 사람들의 경우, 노인성 치매, 파킨슨병(Parkinson's disease), 비만, 골다공증과 황반변성(macular degeneration)과 같은 노화성 질환들의 발병이 증가된다고 보고되었다[18]. WHO에서 발표한 PM_{2.5} 연평균 권고 기준 농도인 10 µg/m³를 초과하는 지역에 거주하는 인구의 경우, 노인성 치매, 파킨슨병, 사망의 발병률이 비교적 높은 것으로 보고되었다. 또한, 2008년에서 2012년까지 40세 이상의 중년 및 노년층 연령인구 15,115명을 대상으로 대기오염과 노화성 황반변성 발병의 관련성을 분석하였을 때, 대기오염의 미세먼지(PM₁₀), 이산화질소(NO₂), 일산화탄소(CO)가 노화성 황반변성의 발병률 증가와 관련이 있었다[28]. 2016년부터 2020년까지 약 59,950명의 여성을 대상으로 미세먼지와 골다공증의 관련성을 분석하였을 때, 장기간의 PM_{2.5} 및 PM₁₀ 노출이 골다공증에 대한 민감성 증가와 인과관계가 있는 것으로 나타났다[1]. 아울러 고령인구를 대상으로 진행된 종단적 연구 결과에서 PM_{2.5}의 장기 노출이 인지기능 저하와 관련성이 있는 것으로 나타났다[19]. 본 총설에서는 현재까지 규명된 미세먼지에 의한 노화 및 노화성 질환 관련 내용들을 정리하고, 미세먼지에 의한 노화 병리 기전으로 이해함으로써, 미세먼지 대응 건강한 노화 전략을 수립하는 기초 자료를 제공하고자 한다.

본 론

미세먼지와 노화

미세먼지-면역체계 약화

면역체계는 체내로 유입된 외부 환경오염물질에 민감하게 방어하는 체계 중 하나이다. 대기 중의 해로운 물질들은 몸의 호흡기를 통해 효과적으로 걸러진다. 외부 공기가 들어오면 1차적으로 비강을 지나면서 비교적 큰 입자들이 걸러지고, 기관지의 섬모들이 미세한 입자를 포집하여 가래의 형태로 밖으로 배출시킨다. 하지만, 크기가 작은 PM_{2.5}는 호흡기계의 기관지의 방어체계를 뚫고 폐포에 침투하여, 대식세포와 같은 면역세포와 상호작용하여 알레르기 및 자가 면역질환을 유발함이 보고된 바 있다[50]. 예를 들어, ovalbumin으로 유도한 천식 마우스 모델

에서 PM_{2.5}를 노출시킬 경우 인터루킨(interleukin, IL)-4와 IL-13 발현의 증가와 연관된 알레르기 유형의 염증(inflammation) 반응이 증폭되었다[68]. 그리고 PM₁₀에 노출된 사람의 말초 혈액 단핵세포의 mRNA 프로필을 RNA 염기서열분석(RNA sequencing, RNA seq)로 분석한 결과, 병원체 반응 유전자의 감소와 함께 염증성 사이토카인(cytokine)인 및 케모카인(chemokine)의 유의적인 증가로 인하여 면역세포의 기능이 저하되는 것으로 나타났다[38]. 이러한 미세먼지 노출에 의한 면역체계의 약화는 노화가 진행되는 과정 동안 발생하는 주요 세포 변화 중 하나인 면역체계의 조절장애 및 지속적인 염증유발 반응과 유사하다. 따라서 미세먼지 노출에 따른 노화와 관련된 면역 체계의 약화는 결국 면역 노화로 진행되며, 이는 노화를 촉진시키고 노화 관련 질병의 발병을 더욱 가속화할 것이다.

미세먼지-지방축적

지방 조직은 지질, 에너지 및 포도당 항상성을 유지하는데 중요한 대사기관이다. 노화가 진행되면서 세포손상 축적으로 신체 기능이 저하되는 것처럼 지방세포도 노화되면 지방분해의 기능이 저해되게 된다. 노화가 진행됨에 따라 축적된 지방을 분해하는 기능이 저하되어, 지방량 증가, 지방 구성의 변화 및 지방 축적물의 재분포가 유발된다. 이러한 지방조직의 변화들은 생리적인 쇠퇴를 유발하게 되고, 고령 인구에서 비만, 이상지질혈증(dyslipidemia), 인슐린 저항성(insulin resistance), 제2형 당뇨병(type 2 diabetes)과 같은 노화 관련 질환을 유발하는 주요인으로 작용한다[62]. 지방조직은 미세먼지 노출에 따른 표적 장기 중 하나라는 보고가 증가하고 있으며, 미세먼지의 노출과 지방축적 간의 인과 관계가 있음이 밝혀졌다. 예를 들어, PM_{2.5}에 노출되면 갈색 지방세포(brown adipocytes)의 산화능력이 감소하고, 백색 지방조직(white adipose tissue)의 염증반응 및 인슐린 저항성이 증가하는 현상과 함께 지방조직 기능의 장애 및 대사장애가 유발된다[12]. 이와 같은 미세먼지에 따른 지방세포와 지방조직의 기능 저하는 노화 과정 중에 동반되는 지방조직의 주요 변화들이기도 하다. 2000년부터 2018년의 중국 종단 건강장수조사(Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey)에서 PM_{2.5} 노출과 과체중의 인과 관계를 분석한 결과, PM_{2.5}가 과체중의 위험을 부분적으로 매개함을 밝혀졌다[63]. 그리고 중국 다민족 코호트(China Multi-ethnic Cohort) 기초 조사를 토대로 도시화 지역에 거주하는 성인 66,914명을 대상으로 PM_{2.5}를 구성하고 있는 화학성분이 비만의 위험에 미치는 잠재적 영향에 대한 역학 연구를 시행한 결과, PM_{2.5} 성분 중 암모늄이 비만과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다[61]. 이러한 역학연구 결과와 동일하게, PM_{2.5}를 마우스에 장기간 노출시켰을 때, 내장 지방의 축적이 증가하였고 지방세포 비대 및 백색지방조직의 확장

이 유도되었다[25, 39]. 또한, Cao 등 [9]의 결과에 의하면, 3T3-L1 지방전구세포에 PM_{2.5}를 연속적으로 처리하였을 때, 지방세포 내 지방산 흡수와 지질 축적이 농도의존적으로 크게 증가하였으며, 이는 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) 경로의 활성화 관련이 있었다[4].

미세먼지-지방간

노화는 비알콜성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)을 포함한 다양한 간 질환의 심각도와 관련이 있으며 인구의 고령화로 인해 간 기능 약화 관련 질환의 유병률이 더욱 증가할 것으로 예상된다. 특히, 지방간질환의 발병률은 일반적으로 남성의 경우 약 40-50세, 여성의 경우 60-69세에 최고조에 달한다[6]. NAFLD 발생의 위험 요소에는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 비만 등이 해당되며, 이러한 위험 요소들은 노인 인구에서 주로 발견되는 병리학적 현상들로 몸의 항상성을 방해하고 생리적 기능 저하를 초래한다. 노화성 지방간질환은 세포 내 분자 수준에서 염증, 미토콘드리아 기능장애, 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 과다한 생성 및 단백질 분해 장애들을 포함하며, 노화가 진행 중인 세포에서 나타나는 특징들과 유사하다[24]. 이전 미국에서 전국 입원환자 검체(Nationwide Inpatient Sample)를 대상으로 진행된 횡단연구(cross-sectional study)에서 환자의 PM_{2.5} 노출과 NAFLD 사이의 연관성이 입증되었다[52]. 중국인 NAFLD 환자를 대상으로 한 연구에서도 이와 유사한 결과가 관찰되었고[13], Guo 등 [21]은 역학 연구를 통하여 중국 성인 약 90,000명에서 PM₁, PM_{2.5}, PM₁₀ 및 NO₂의 증가가 대사 기능 장애와 관련된 지방간 질환의 위험을 증가시킨다는 결과를 제시하였다. 이러한 역학 연구결과를 뒷받침하는 실험적 결과로, Zhang 등 [66]은 PM_{2.5}를 마우스에 노출한 결과 지질 및 아미노산 조절 관련 대사 장애가 발생하였음을 제시하였다. 이는 장기간 PM_{2.5}를 노출한 쥐의 간 조직에서 중성지방(triglycerides)과 유리지방산(free fatty acids)의 수준이 유의적으로 증가하였다는 결과[60]와 연관성이 매우 높다.

미세먼지-근위축

노화가 진행됨에 따라 근육 조직의 양과 근섬유 수 및 크기가 점진적으로 감소하면서 근육 조직이 점차 소실된다. 근육의 지속적인 손실은 노화를 더욱 촉진시키는 요인이 되며, 고령인구에서 이환율과 사망률 증가를 초래할 수 있다. 하지만 근력과 미세먼지의 연관성은 아직 많이 알려지지 않았다. 현재까지 선행된 연구 결과들에 따르면, 미세먼지가 골격근의 질량에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다[22]. 이러한 연구 결과는 골격근의 노화 및 근육감소증(sarcopenia)과 같은 노화 관련 근육질환에

대한 미세먼지의 근본적인 해로운 영향과 관련 기전을 추가로 연구해볼 수 있는 기반을 제공한다. China high air pollutant 자료를 기반으로 대기오염과 근육감소증과의 연관성을 조사한 단면 연구에 의하면, PM_{2.5} 및 PM₁₀의 노출은 근육감소증과 직접적인 연관성이 있었다[67]. 또한, Lai 등 [31]은 약 350,000명의 성인을 대상으로 한 영국 바이오뱅크의 기본 조사를 활용하여 대기오염의 PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ 및 NO_x의 증가와 근감소증 발생과 관련성이 있음을 보여주었다. 그리고, 고령 인구의 노화 진행, 질병률 및 사망률에 흔히 나타나는 골격 근량의 손실은 65세 이상 인구 530명을 대상으로 한 단면 조사를 통해 PM_{2.5} 만성 노출과 관련되어 평가되었으며, 다중 선형 회귀분석 결과에 따르면, PM_{2.5}의 농도 증가에 따라 골격 근량이 감소하는 것으로 나타났다[11].

미세먼지-골다공증

골다공증은 대표적 노인 근골격계 만성질환으로 초고령사회로 진입과 동시에 발생 빈도가 급격히 증가하고 있다. 골다공증을 골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로서 뼈가 약해 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환이다. 그리고 고령 인구에서 동일한 골밀도를 유지하더라도, 전체적인 골량의 감소를 겪게 되며, 이는 골절 위험 증가에 기여한다[7]. 최근 들어, 미세먼지 등과 같은 대기오염 물질이 뼈의 질량 감소 및 골다공증 유발과 연관성이 있다는 결과들이 보고되고 있다. Adami 등 [2]의 인구 집단 기반 여성 코호트연구에 의하면, 장기간 PM_{2.5} 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 이상의 농도에 노출되면 골다공증에 대한 민감성이 16% 증가하며, PM₁₀의 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 이상의 농도에 노출되면 골다공증의 발병 위험이 15% 증가하는 것으로 나타났다. 아울러, 대기먼지 중의 미세먼지의 노출이 뼈 건강에 부정적인 영향 미친다고 보고된 역학 관찰 연구 결과들을 뒷받침할 수 있는 생물학적 근거들도 보고되고 있다. 예를 들어, 대기오염에 존재하는 초미세먼지나 블랙 카본(black carbon) 등 미세한 오염물질이 체내로 유입되면 산화 스트레스(oxidative stress)와 염증을 일으켜 뼈 질량 손실을 유발하며, 이러한 현상이 지속되면 골다공증이 유발될 수 있다고 보고된 바 있다[45]. 이러한 뼈의 산화 스트레스와 염증 반응은 뼈 증식을 유발하는 Wnt 신호전달경로를 억제하여 새로운 뼈의 생성과 조골세포(osteoblast)의 골 형성 촉진 효과를 감소시킨다[3, 4]. 또한, 대기 중의 PM_{2.5}과 블랙 카본의 장기간 노출이 칼슘 항상성의 지표로 알려진 부갑상선 호르몬의 감소와 상관성이 있으며[44], 초미세먼지에 의해 유도되는 낮은 등급의 만성염증은 receptor activator of nuclear factor- κB ligand (RANKL) 매개 기전을 통해 뼈의 단면 상에서 바깥쪽을 차지하는 단단한 피질 골 손실을 유도하는 것으로 나타났다[2]. 이러한 결과는 노화과정에서 발생하

는 생물학적 및 분자적 변화와 유사하며, 실내 공기에서 발생한 PM_{2.5}과 PM₁₀은 염증성 사이토카인의 생성을 증가시켜 골세포(osteoclast) 전구체의 지표인 RANKL의 증가를 유도한다는 결과[48]와 잘 부합된다.

미세먼지-신장노화

신장은 노화에 따른 해부생리학적 변화가 가장 극명하게 나타나는 기관이다. 노화가 점차적으로 진행될수록 신장 무게와 세포의 수가 감소하며, 신장의 혈관내막의 두께가 증가한다. 그리고 사구체의 수가 감소하여 경화가 관찰되며, 신장의 섬유화가 발생하여 노폐물을 제거하는 신장의 기능이 감소하여 신부전(renal failure)을 발생시킨다. 이러한 노화에 따른 신장의 구조적인 변화는 신장의 회복하는 능력을 손상시키게 되며, 고령인구의 급성 및 만성 신장손상 발병에 대한 높은 민감성에 기여한다[41]. 미세먼지가 건강에 대한 위협인자로 주목을 받으면서, 신장도 미세먼지와 같은 요인에 취약한 표적장기 중 하나로 보고되고 있다. 특히, 신장기능에 대한 악영향은 몸의 항상성을 저해하여 신체의 여러 다른 조직에 영향을 미칠 수 있다[46]. Li 등 [34]에 의한 65세 이상의 성인 199,645명을 대상으로 수행한 횡단적 단면연구에 의하면, 미세먼지 노출의 증가에 따라 사구체 여과율이 유의적으로 감소되었다. 이 결과는 미세먼지 노출이 노인 인구의 신장기능 장애를 촉진시키는데 부분적으로 기여하는 요인이 됨을 시사한다. 이러한 역학연구 결과와 동일하게, PM_{2.5}를 마우스 동물모델에 노출시켰을 때, 물 섭취량, 소변량 및 평균 혈압에 유의적인 변화가 관찰되었으며, PM_{2.5}에 노출된 마우스 동물군에서는 노화에 따른 신장기능 장애의 특징인 신세뇨관 상피세포의 부종, 모세혈관 울혈, 사구체 요경의 감소, 조기 섬유증 전조증상 등이 나타났다[23]. 종합적으로, 이러한 증거는 미세먼지에 노출되면 만성 신

장질환과 같은 노화 관련 질병의 진행을 가속화할 수 있음을 시사한다(Fig. 1).

미세먼지 노출에 의한 노화과정의 중요 인자

미세먼지의 특이적 생물학적 및 분자적 기전을 이해하면, 미세먼지에 의한 유도되는 노화와 관련된 현상들의 원인을 더욱 잘 이해할 수 있으며, 건강한 노화를 누리기 위한 전략을 수립하는데 도움이 될 수 있다. 현재까지 보고된 연구 결과에 따르면, 미세먼지에 의해 매개된 산화 스트레스, 염증, DNA 손상, 세포사멸(apoptosis) 및 자가포식(autophagy)은 노화와 유사한 현상들을 매개하는 주요 기전들이다.

인플라마솜(inflammasome)

NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) 인플라마솜은 내재적 면역체계의 센서로서[59], 신체를 보호하는 선천성 면역반응의 필수적인 부분이며, NLRP3 인플라마솜이 장기적으로 활성화되는 상태는 노화 및 노화 관련 질병과 연관성이 있다[65]. 비정상적이거나 과도한 NLRP3 인플라마솜의 활성화는 전염증성 사이토카인 IL-1 β 뿐만 아니라 IL-18의 발현과 분비를 유도하여 염증성 형태의 세포사멸을 촉진하고, 만성염증과 같은 노화 과정에 관여하며, 염증, 비만, 인슐린 저항성과 같은 노화 관련 질병으로 이어진다. 노화과정에서 비정상적으로 활성화된 NLRP3 인플라마솜의 역할은 노화현상의 특징 중 하나인 만성염증을 감소시켜 노화 관련 질환을 조절할 수 있다[64]. NLRP3 인플라마솜 프라이밍(priming) 단계는 염증성 인자들을 상향조절하는 nuclear factor- κ B (NF- κ B) 전사인자의 활성을 통해 유도되어 세포 내에서 다양한 스트레스 신호들을 유발한다[36, 40]. 특히, 미토콘드리아에서 생성된 ROS가 NF- κ B 경로를 통하여 NLRP3 인플라

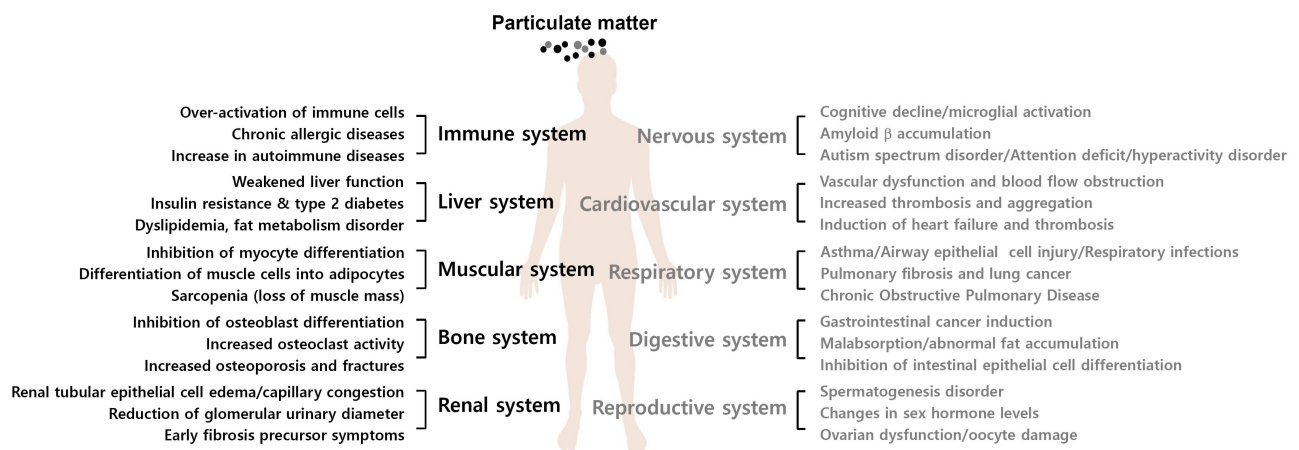


Fig. 1. Diagram of adverse event pathways associated with PM-related human toxicity. In this paper, the discussion focuses on the five systems on the left side of this diagram. A summary of the remaining organs on the right is quoted from the paper by Li et al. [35].

마중 프라이밍을 만성으로 활성화시킨다는 것은 잘 알려져 있다[29]. 그리고 세포 내부의 손상된 단백질들이 제거되는 자가포식 작용이 억제되면, NF- κ B 복합체를 형성하는 키나아제(kinase)의 활성화에 의해 NF- κ B 신호전달 경로가 활성화된다. 위와 같은 NLRP3 인플라마좀의 만성활성 및 프라이밍 단계에 기여하는 스트레스 요인들은, 압, 제2형 당뇨병, 노인성 치매, 파킨슨병, 관절염, 골다공증 및 심혈관 질환과 같은 다양한 노화 관련 질병의 발병 및 진행에 부정적인 영향을 미친다[63]. 미세먼지에 노출된 실험 모델에서도 NLRP3 활성이 관찰된다. PM_{2.5}를 허혈성 손상 소교세포(microglial cell) 모델에 노출시켰을 때, NLRP3 인플라마좀 신호전달경로의 활성화에 관여하는 NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein (ASC), (pro-) caspase-1의 발현과 IL-1 β 및 IL-18 분비를 증가시켜, NLRP3 염증복합체 활성을 더욱 증폭시켰지만 NLRP3를 인위적으로 제거되었을 때, ROS 생성 억제를 통해 NLRP3 인플라마좀 활성화에 대한 PM_{2.5}의 영향이 억제되었다[16].

ROS

미토콘드리아는 산화대사의 중심이 되는 세포 내 소기관이면서, 에너지를 생성하여 생명을 유지하는 주요한 기능을 한다. 하지만 그 과정에서 유해한 ROS을 발생시킴으로써 세포에 유해한 영향을 미친다. ROS의 과도한 생성은 DNA, 단백질 및 지질 등을 산화시키고, 세포 소실 및 노화를 유발하여 다양한 질환을 일으키는 원인이 된다[17]. 예를 들어, 노화 관련 퇴행성 뇌질환인 노인성 치매, 알츠하이머(Alzheimer's disease)는 미토콘드리아와 관련된 대표적인 질환으로 알려져 있다. 또한, 생성된 ROS 유래 분자들은 반응성이 높아 세포의 구성요소 및 소기관들과 상호작용하여, 점차적으로 산화 손상을 누적시켜 수명을 단축시킬 수도 있다[10]. 이러한 미토콘드리아 매개 ROS을 제어할 수 있는 표적으로 항산화 효소들이 있다. 노화는 항산화 방어효율의 저하와 관련성이 있으며, 이는 만성 산화 스트레스 상태를 더욱 악화시켜 세포 노화를 유도하고 수명을 단축시킨다. 예를 들어, 세포의 산화환원 항상성의 주요 조절자로 간주되는 전사인자인 Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2)는 노화에 따라 감소하며, Nrf2의 손실로 인해 산화 스트레스가 통제되지 않아 노화가 유도됨이 보고된 바 있다[27]. 이전에 보고된 연구에 따르면, 대기중의 미세먼지를 구성하고 있는 유기/무기, 다환방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons), 금속들이 ROS를 생성하여 산화 스트레스를 유발하고, 염증을 촉진시켰다[26, 47]. 동시에, 미세먼지에 노출된 마우스 동물모델의 폐 조직에서 Nrf2의 발현이 감소됨에 따라 이에 의해 조절되는 항산화 효소들인 heme oxygenase-1, catalase, glutathione peroxidase의 전사활성이 유의적으로 억제되었다[42]. 이러한 결과는 ROS 및 항산화 시스템과

같은 노화에 관여하는 핵심적인 분자 기능들이 미세먼지에 의해 조절되고, 이는 잠재적으로 노화 진행의 가속화 및 노화와 관련된 병리학적 상태의 위험 요인으로 작용할 수 있음을 시사한다. 본 연구실에서도 미세먼지(PM_{2.5})에 의한 인간 망막 색소 상피세포(retinal pigment epithelial cells)의 노화 유도는 미토콘드리아 ROS의 생성과 연관성이 매우 높음을 보고한 바 있다[8]. 또한, 미세먼지에 의한 망막 색소 상피세포의 세포사멸은 ROS 의존적 세포주기 교란 및 DNA 손상에 따른 것이었다[32].

Nuclear factor- κ B (NF- κ B)

산화 스트레스에 의해 민감하게 반응하는 NF- κ B는 노화 및 노화 관련 질병에 관여하는 주요한 분자적 요인 중 하나로 널리 알려져 있으며, 유전독성 및 염증성 스트레스에 의해서도 활성화되며, 염증성 사이토카인, 성장인자의 상향조절과 세포사멸, 세포주기, 세포노화 등에 관여하는 다양한 유전자의 발현을 조절한다[37]. 노화과정에서 NF- κ B 전사인자는 체내의 여러 조직에서 활성화되며, 노인성 치매, 당뇨병, 골다공증 등과 같은 다양한 노화 관련 퇴행성 질환과 관련이 있다. 이전의 많은 선행 연구에서 NF- κ B의 활성을 억제하면 노화 관련 증상 및 병리학적 현상이 지연되는 것으로 확인되었다[27]. 미세먼지와 NF- κ B 신호전달경로의 연관성도 다수 보고된 바 있으며, 미세먼지에의 노출은 전신염증이 유발하게 되며, 이 과정에는 NF- κ B 신호전달경로의 활성화가 핵심적으로 관여한다[51]. 예를 들어, PM_{2.5}가 처리된 대식세포에서 NF- κ B 전사 활성의 증가에 따라 염증 반응이 유발되었으며, 기도에서 미세먼지의 유입은 ROS 생성 증가에 따른 mitogen activated protein kinase (MAPK) 매개 NF- κ B의 활성을 통해 염증반응을 크게 상승시켰다[53]. 그리고 Kim 등 [30]은 최근 각막 상피 세포(corneal epithelial cells)에서 미세먼지(PM_{2.5})에 의한 염증 반응이 MAPK/NF- κ B 경로를 매개하여 이루어짐을 보고한 바 있다[30]. 또한, 미세먼지는 혈관 평활근 세포, 대식세포 및 망막 색소 상피세포에서 ROS를 매개로 NF- κ B 신호전달경로를 활성화하여 염증성 사이토카인의 발현 및 생성을 증가시켰다[8, 22, 33].

자가포식-리소좀

불필요한 단백질과 지질과 같은 세포의 구성성분들을 분해하고, 자가포식을 통해 세포 노폐물을 제거하는 리소좀(lysosome)의 기능 저하는 세포에 노폐물의 축적을 유발하게 된다. 이는 세포 내에 정상적인 기능을 하지 못하는 단백질, 지질, 미토콘드리아와 같은 소기관의 축적을 야기하며 노화 및 노화관련 질병의 유발로 이어진다. 특히, 비정상적인 미토콘드리아가 세포 내에 축적되게 되면, 세포의 대사에 불안정성을 일으켜 세포 노화를 유발한다고 알려져 있다[49]. 따라서, 자가포식-리소좀은 대사세포 상

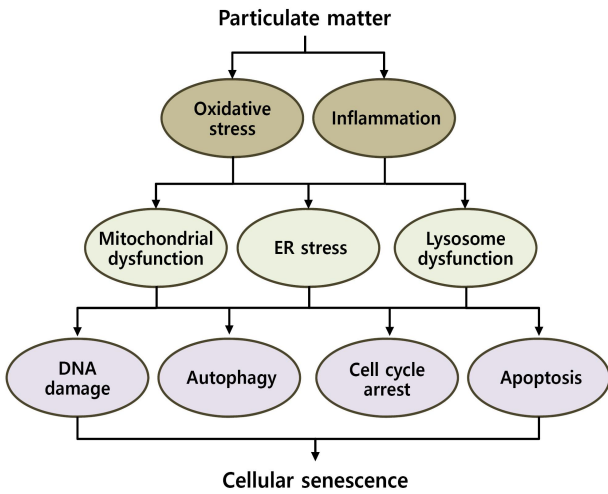


Fig. 2. Schematic diagram of the interaction between PM and cellular senescence. This review focused on the effects of PM-induced oxidative stress and inflammatory responses on age-related intracellular organelles.

태 및 염증분자의 생성을 조절할 수 있는 중요한 요소로 연구되고 있다[20]. 리소좀의 기능적인 저하가 위와 같은 세포노화에 얼마만큼 직접적인 영향을 미치는지는 아직 알려져 있지 않다. 하지만, 미세먼지 연구분야에서도 자가포식-리소좀 기능에의 영향이 활발히 연구되고 있다. 한 연구 결과에 따르면, 인간 제대 정맥 내피세포(umbilical vein endothelial cells)를 PM_{2.5}에 노출시켰을 때, 세포가 손상되고 자가포식의 기능 장애를 촉진하였다[55]. 아울러 각질세포(keratinocytes)에서도 미세먼지는 ROS 의존적 자가포식 유도를 통하여 세포사멸을 촉진시켰으며, 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress, ER stress) 유발 및 리소좀 기능 저하와 연관성이 있었다[14, 43]. 또 다른 예로서, PM_{2.5}는 리소좀 알칼리화(lysosomal alkalization), 리소좀 막 투과성(lysosome membrane permeabilization) 증가 및 cathepsin B의 방출을 포함한 리소좀 기능을 손상시켜 자가포식 플럭스(autophagic flux)를 방해하였다[57]. 아울러 Wang과 Tang [56]의 결과에 의하면, PM_{2.5}에 의한 ER stress가 자가포식 유도에 관여하는 반면, 자가포식은 ER stress에 큰 영향을 미치지 않았으며, 자가포식소체(autophagosomes)와 리소좀 사이의 융합을 방해하여 자가포식 플럭스를 억제하였다. 이는 리소좀 기능장애 및 자가포식의 손상을 동반하는 후속적인 세포노화에 대한 미세먼지의 잠재적인 역할을 시사한다(Fig. 2).

결론

현재까지 발표된 연구결과에 의하면, 미세먼지가 노화 과정에서 발생하는 생물학적, 분자적 현상들을 유발하며, 노화 관련 질병들과 연관성이 있는 것으로 나타났다. 특

히, 미세먼지로 인한 노화 관련 생물학적 변화는 면역체계, 간, 신장 및 지방조직과 같은 주요 생리적 시스템이나 기관을 대상으로 지속적으로 보고되고 있다(Fig. 1). 대부분의 미세먼지-노화와 관련된 연구 결과는 역학적 관찰연구를 기반으로 하며, 동물 및 세포 실험모델에서도 이를 뒷받침하는 유사한 결과가 확인되었다(Fig. 2). 주요 제한점은 다수의 역학적 관찰 연구들이 인구 밀집지역의 공기 모니터링 데이터를 기반으로 연구 대상자의 미세먼지 노출에 대한 실험의 조건으로 사용된다는 것이다. 하지만, 서로 다른 국가 및 지역에서 수행된 다양한 유형의 연구에서 미세먼지와 노화 및 노화 관련 질병 사이의 밀접한 연관성이 있다는 결론을 내릴 수 있다. 종합적으로, 이러한 연구결과들은 미세먼지의 노출과 노화 그리고 비만, 지방간, 만성신장질환, 근위축 및 골다공증과 같은 노화 관련 병리학적 상태와의 인과 관계를 강력하게 시사한다.

감사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단에서 시행한 기초연구사업 지원(No. RS-2023-00217899) 및 2023학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(202300640001).

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Adami, G., Cattani, G., Rossini, M., Viapiana, O., Olivi, P., Orsolini, G., Bertoldo, E., Fracassi, E., Gatti, D. and Fassio, A. 2022. Association between exposure to fine particulate matter and osteoporosis: A population-based cohort study. *Osteoporos. Int.* **33**, 169-176.
- Adami, G., Olivi, P., Pontalti, M., Benini, C., Ramazzini, L., Magnan, B., Bertoldo, E., Gatti, D., Fassio, A., Rossini, M. and Negri, S. 2023. Association between acute exposure to environmental air pollution and fragility hip fractures. *Bone* **167**, 116619.
- Almeida, M. and O'Brien, C. A. 2013. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **68**, 1197-208.
- Almeida, M., Ambrogini, E., Han, L., Manolagas, S. C. and Jilka, R. L. 2009. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *J. Biol. Chem.* **284**, 27438-27448.
- Andrade, A., D'Oliveira, A., De Souza, L. C., Bastos, A. C. R. F., Dominski, F. H., Stabile, L. and Buonanno, G.

2023. Effects of air pollution on the health of older adults during physical activities: Mapping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **20**, 3506.
6. Armandi, A. and Schattenberg, J. M. 2021. NAFLD between genes and environment: what drives fibrogenesis? *Gut* **70**, 815-816.
 7. Aversa, Z., Zhang, X., Fielding, R. A., Lanza, I. and LeBrasseur, N. K. 2019. The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone* **127**, 26-36.
 8. Bang, E., Hwangbo, H., Kim, M. Y., Ji, S. Y., Kim, D. H., Shim, J. -H., Moon, S. -K., Kim, G. -Y., Cheong, J. and Choi, Y. H. 2023. Urban aerosol particulate matter promotes mitochondrial oxidative stress-induced cellular senescence in human retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **102**, 104211.
 9. Cao, Y., Chen, Y., Miao, K., Zhang, S., Deng, F., Zhu, M., Wang, C., Gu, W., Huang, Y., Shao, Z., Dong, X., Gong, Y., Peng, H., Yang, H., Wan, Y., Jia, X. and Tang, S. 2023. PPAR γ as a potential target for adipogenesis induced by fine particulate matter in 3T3-L1 preadipocytes. *Environ. Sci. Technol.* **57**, 7684-7697.
 10. Checa, J. and Aran, J. M. 2020. Reactive oxygen species: Drivers of physiological and pathological processes. *J. Inflamm. Res.* **13**, 1057-1073.
 11. Chen, C. H., Huang, L. Y., Lee, K. Y., Wu, C. D., Chiang, H. C., Chen, B. Y., Chin, W. S., Pan, S. C. and Guo, Y. L. 2019. Effects of PM_{2.5} on skeletal muscle mass and body fat mass of the elderly in Taipei, Taiwan. *Sci. Rep.* **9**, 11176.
 12. Della Guardia, L. and Shin, A. C. 2022. White and brown adipose tissue functionality is impaired by fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure. *J. Mol. Med. (Berl)* **100**, 665-676.
 13. Deng, P., Tang, H., Zhu, L., Duan, J., Li, F., Li, Y., Wang, J., Wu, J., Meng, C., Wang, W., Yang, Y., Chen, Z., Wang, J., Yuan, H., Huang, Z., Cai, J. and Lu, Y. 2023. Association of long-term ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) and incident non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Environ. Pollut.* **329**, 121666.
 14. Fernando, P. D. S. M., Piao, M. J., Kang, K. A., Zhen, A. X., Herath, H. M. U. L., Kang, H. K., Choi, Y. H. and Hyun, J. W. 2022. Hesperidin protects human HaCaT keratinocytes from particulate matter 2.5-induced apoptosis via the inhibition of oxidative stress and autophagy. *Antioxidants (Basel)* **11**, 1363.
 15. Furuyama, A., Kanno, S., Kobayashi, T. and Hirano, S. 2009. Extrapulmonary translocation of intratracheally instilled fine and ultrafine particles via direct and alveolar macrophage-associated routes. *Arch. Toxicol.* **83**, 429-437.
 16. Gao, L., Qin, J. X., Shi, J. Q., Jiang, T., Wang, F., Xie, C., Gao, Q., Zhi, N., Dong, Q. and Guan, Y. T. 2022. Fine particulate matter exposure aggravates ischemic injury via NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis. *CNS Neurosci. Ther.* **28**, 1045-1058.
 17. Giorgi, C., Marchi, S., Simoes, I. C. M., Ren, Z., Morciano, G., Perrone, M., Patalas-Krawczyk, P., Borchard, S., Jędrak, P., Pierzynowska, K., Szymański, J., Wang, D. Q., Portincasa, P., Węgrzyn, G., Zischka, H., Dobrzyn, P., Bonora, M., Duszynski, J., Rimessi, A., Karkucinska-Wieckowska, A., Dobrzyn, A., Szabadkai, G., Zavan, B., Oliveira, P. J., Sardao, V. A., Pinton, P. and Wieckowski, M. R. 2018. Mitochondria and reactive oxygen species in aging and age-related diseases. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **340**, 209-344.
 18. Gong, Y., Zhang, X., Zhao, X., Chang, H., Zhang, J., Gao, Z., Mi, Y., Chen, Y., Zhang, H., Huang, C. and Yu, Z. 2023. Global ambient particulate matter pollution and neurodegenerative disorders: A systematic review of literature and meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **30**, 39418-39430.
 19. Grande, G., Wu, J., Ljungman, P. L. S., Stafoggia, M., Bellander, T. and Rizzuto, D. 2021. Long-term exposure to PM_{2.5} and cognitive decline: A longitudinal population-based study. *J. Alzheimers Dis.* **80**, 591-599.
 20. Guerrero-Navarro, L., Jansen-Dürr, P. and Cavinato, M. 2022. Age-related lysosomal dysfunctions. *Cells* **11**, 1977.
 21. Guo, B., Guo, Y., Nima, Q., Feng, Y., Wang, Z., Lu, R., Baimayangji, Ma, Y., Zhou, J., Xu, H., Chen, L., Chen, G., Li, S., Tong, H., Ding, X., Zhao, X. and China Multi-Ethnic Cohort (CMEC) collaborative group. 2022. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J. Hepatol.* **76**, 518-525.
 22. Ho, C. C., Chen, Y. C., Tsai, M. H., Tsai, H. T., Weng, C. Y., Yet, S. F. and Lin, P. 2021. Ambient particulate matter induces vascular smooth muscle cell phenotypic changes via NOX1/ROS/NF- κ B dependent and independent pathways: Protective effects of polyphenols. *Antioxidants (Basel)* **10**, 782.
 23. Huang, J., Zhang, P., An, Q., He, L. and Wang, L. 2022. New insights into the treatment mechanisms of vitamin D on PM_{2.5}-induced toxicity and inflammation in mouse renal tubular epithelial cells. *Int. Immunopharmacol.* **108**, 108747.
 24. Hunt, N. J., Kang, S. W. S., Lockwood, G. P., Le Couteur, D. G. and Cogger, V. C. 2019. Hallmarks of aging in the liver. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **17**, 1151-1161.
 25. Jiang, M., Li, D., Piao, J., Li, J., Sun, H., Chen, L., Chen, S., Pi, J., Zhang, R., Chen, R., Leng, S., Chen, W. and Zheng, Y. 2020. Real-ambient exposure to air pollution exaggerates excessive growth of adipose tissue modulated by Nrf2 signal. *Sci. Total Environ.* **730**, 138652.
 26. Jiang, X., Xu, F., Qiu, X., Shi, X., Pardo, M., Shang, Y., Wang, J., Rudich, Y. and Zhu, T. 2019. Hydrophobic organic components of ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) associated with inflammatory cellular response. *Environ. Sci. Technol.* **53**, 10479-10486.
 27. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K. and Valko, M. 2023. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.* **97**, 2499-2574.
 28. Ju, M. J., Kim, J., Park, S. K., Kim, D. H. and Choi, Y. -H. 2022. Long-term exposure to ambient air pollutants

- and age-related macular degeneration in middle-aged and older adults. *Environ. Res.* **204**, 111953.
29. Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y. and He, Y. 2019. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 3328.
 30. Kim, D. H., Lee, H., Hwangbo, H., Kim, S. Y., Ji, S. Y., Kim, M. Y., Park, S. -K., Park, S. -H., Kim, M. -Y., Kim, G. -Y., Cheong, J., Nam, S. -W. and Choi, Y. H. 2022. Particulate matter 2.5 promotes inflammation and cellular dysfunction *via* reactive oxygen species/p38 MAPK pathway in primary rat corneal epithelial cells. *Cutan. Ocul. Toxicol.* **41**, 273-284.
 31. Lai, Z., Yang, Y., Qian, Z. M., Vaughn, M. G., Tabet, M. and Lin, H. 2022. Is ambient air pollution associated with sarcopenia? Results from a nation-wide cross-sectional study. *Age Ageing* **51**, afac249.
 32. Lee, H., Kim, D. H., Kim, J. -H., Park, S. -K., Jeong, J. -W., Kim, M. -Y., Hong, S. -H., Song, K. S., Kim, G. -Y., Hyun, J. W. and Choi, Y. H. 2021. Urban aerosol particulate matter promotes necrosis and autophagy *via* reactive oxygen species-mediated cellular disorders that are accompanied by cell cycle arrest in retinal pigment epithelial cells. *Antioxidants (Basel)* **10**, 149.
 33. Lee, H., Park, C., Kwon, D. H., Hwangbo, H., Kim, S. Y., Kim, M. Y., Ji, S. Y., Kim, D. H., Jeong, J. -W., Kim, G. -Y., Hwang, H. -J. and Choi, Y. H. 2021. Schisandrae Fructus ethanol extract attenuates particulate matter 2.5-induced inflammatory and oxidative responses by blocking the activation of the ROS-dependent NF- κ B signaling pathway. *Nutr. Res. Pract.* **15**, 686-702.
 34. Li, L., Zhang, W., Liu, S., Xu, J., Cui, L., Yang, D., Wang, Y., Wang, W., Duan, J., Sun, Z., Guo, X., Liu, J. and Deng, F. 2023. Associations of multiple air pollutants with kidney function in normal-weight and obese adults and effect modification by free fatty acids. *Chemosphere* **341**, 140009.
 35. Li, T., Yu, Y., Sun, Z. and Duan, J. 2022. A comprehensive understanding of ambient particulate matter and its components on the adverse health effects based from epidemiological and laboratory evidence. *Part. Fibre Toxicol.* **19**, 67.
 36. Li, W., Cao, T., Luo, C., Cai, J., Zhou, X., Xiao, X. and Liu, S. 2020. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **104**, 6129-6140.
 37. Lingappan, K. 2018. NF- κ B in oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol.* **7**, 81-86.
 38. Marín-Palma, D., Fernandez, G. J., Ruiz-Saenz, J., Tabora, N. A., Rugeles, M. T. and Hernandez, J. C. 2023. Particulate matter impairs immune system function by up-regulating inflammatory pathways and decreasing pathogen response gene expression. *Sci. Rep.* **13**, 12773.
 39. Mendez, R., Zheng, Z., Fan, Z., Rajagopalan, S., Sun, Q. and Zhang, K. 2013. Exposure to fine airborne particulate matter induces macrophage infiltration, unfolded protein response, and lipid deposition in white adipose tissue. *Am. J. Transl. Res.* **5**, 224-234.
 40. Mou, Y., Liao, W., Liang, Y., Li, Y., Zhao, M., Guo, Y., Sun, Q., Tang, J. and Wang, Z. 2023. Environmental pollutants induce NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis: Roles and mechanisms in various diseases. *Sci. Total Environ.* **20**, 900:165851.
 41. O'Sullivan, E. D., Hughes, J. and Ferenbach, D. A. 2017. Renal aging: Causes and consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**, 407-420.
 42. Pardo, M., Porat, Z., Rudich, A., Schauer, J. J. and Rudich, Y. 2016. Repeated exposures to roadside particulate matter extracts suppresses pulmonary defense mechanisms, resulting in lipid and protein oxidative damage. *Environ. Pollut.* **210**, 227-237.
 43. Piao, M. J., Ahn, M. J., Kang, K. A., Ryu, Y. S., Hyun, Y. J., Shilnikova, K., Zhen, A. X., Jeong, J. W., Choi, Y. H., Kang, H. K., Koh, Y. S. and Hyun, J. W. 2018. Particulate matter 2.5 damages skin cells by inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis. *Arch. Toxicol.* **92**, 2077-2091.
 44. Prada, D., Zhong, J., Colicino, E., Zanobetti, A., Schwartz, J., Daginacourt, N., Fang, S. C., Kloog, I., Zmuda, J. M., Holick, M., Herrera, L. A., Hou, L., Dominici, F., Bartali, B. and Baccarelli, A. A. 2017. Association of air particulate pollution with bone loss over time and bone fracture risk: analysis of data from two independent studies. *Lancet Planet. Health* **1**, e337-e347.
 45. Ranzani, O. T., Milà, C., Kulkarni, B., Kinra, S. and Tonne, C. 2020. Association of ambient and household air pollution with bone mineral content among adults in Peri-urban South India. *JAMA Netw. Open* **3**, e1918504.
 46. Rasking, L., Vanbrabant, K., Bové, H., Plusquin, M., De Vusser, K., Roels, H. A. and Nawrot, T. S. 2022. Adverse effects of fine particulate matter on human kidney functioning: A systematic review. *Environ. Health* **21**, 24.
 47. Riediker, M., Zink, D., Kreyling, W., Oberdörster, G., Elder, A., Graham, U., Lynch, I., Duschl, A., Ichihara, G., Ichihara, S., Kobayashi, T., Hisanaga, N., Umezawa, M., Cheng, T. J., Handy, R., Gulumian, M., Tinkle, S. and Cassee, F. 2019. Particle toxicology and health - Where are we? *Part. Fibre Toxicol.* **16**, 19.
 48. Saha, H., Mukherjee, B., Bindhani, B. and Ray, M. R. 2016. Changes in RANKL and osteoprotegerin expression after chronic exposure to indoor air pollution as a result of cooking with biomass fuel. *J. Appl. Toxicol.* **36**, 969-976.
 49. Tan, J. X. and Finkel, T. 2023. Lysosomes in senescence and aging. *EMBO Rep.* **9**, e57265.
 50. Thangavel, P., Park, D. and Lee, Y. -C. 2022. Recent insights into particulate matter (PM_{2.5})-mediated toxicity in humans: An overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **19**, 7511.
 51. Traboulsi, H., Guerrina, N., Iu, M., Maysinger, D., Ariya, P. and Baglolo, C. J. 2017. Inhaled pollutants: The molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.*

- 18, 243.
52. VoPham, T., Kim, N. J., Berry, K., Mendoza, J. A., Kaufman, J. D. and Ioannou, G. N. 2022. PM_{2.5} air pollution exposure and nonalcoholic fatty liver disease in the Nationwide Inpatient Sample. *Environ. Res.* **213**, 113611.
 53. Wang, J., Huang, J., Wang, L., Chen, C., Yang, D., Jin, M., Bai, C. and Song, Y. 2017. Urban particulate matter triggers lung inflammation via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway. *J. Thorac. Dis.* **9**, 4398-4412.
 54. Wang, Q. and Liu, S. 2023. The effects and pathogenesis of PM_{2.5} and its components on chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **18**, 493-506.
 55. Wang, Y., Liu, N., Huang, X., Hu, W., Ma, Y., Liang, Y., Xie, W. and Tang, M. 2021. Atmospheric particulate matter impedes autophagic flux by impairing lysosomal milieu and integrity in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Sci. Total Environ.* **761**, 143290.
 56. Wang, Y. and Tang, M. 2020. PM_{2.5} induces autophagy and apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells. *Sci. Total Environ.* **710**, 136397.
 57. Wei, M., Bao, G., Li, S., Yang, Z., Cheng, C. and Le, W. 2022. PM_{2.5} exposure triggers cell death through lysosomal membrane permeabilization and leads to ferroptosis insensitivity via the autophagy dysfunction/p62-KEAP1-NRF2 activation in neuronal cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **248**, 114333.
 58. Wittert, G. and Grossmann, M. 2022. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **23**, 1233-1242.
 59. Xu, Y., Biby, S., Kaur, B. and Zhang, S. 2023. A patent review of NLRP3 inhibitors to treat autoimmune diseases. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **33**, 455-470.
 60. Yang, S., Chen, R., Zhang, L., Sun, Q., Li, R., Gu, W., Zhong, M., Liu, Y., Chen, L. C., Sun, Q. and Liu, C. 2021. Lipid metabolic adaption to long-term ambient PM_{2.5} exposure in mice. *Environ. Pollut.* **269**, 116193.
 61. Yang, S., Hong, F., Li, S., Han, X., Li, J., Wang, X., Chen, L., Zhang, X., Tan, X., Xu, J., Duoji, Z., Ciren, Z., Guo, B., Zhang, J., Zhao, X. and China Multi-Ethnic Cohort (CMEC) collaborative group. 2023. The association between chemical constituents of ambient fine particulate matter and obesity in adults: A large population-based cohort study. *Environ. Res.* **231**, 116228.
 62. Yang, Y., Ruan, Z., Wang, X., Yang, Y., Mason, T. G., Lin, H. and Tian, L. 2019. Short-term and long-term exposures to fine particulate matter constituents and health: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* **247**, 874-882.
 63. Ye, L., Zhou, J., Tian, Y., Cui, J., Chen, C., Wang, J., Wang, Y., Wei, Y., Ye, J., Li, C., Chai, X., Sun, C., Li, F., Wang, J., Guo, Y., Jaakkola, J. J. K., Lv, Y., Zhang, J. and Shi, X. 2023. Associations of residential greenness and ambient air pollution with overweight and obesity in older adults. *Obesity (Silver Spring)* **31**, 2627-2637.
 64. Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E. and Dixit, V. D. 2015. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* **21**, 263-269.
 65. Yuan, Z., Yu, D., Gou, T., Tang, G., Guo, C. and Shi, J. 2023. Research progress of NLRP3 inflammasome and its inhibitors with aging diseases. *Eur. J. Pharmacol.* **957**, 175931.
 66. Zhang, C., Ma, T., Liu, C., Ma, D., Wang, J., Liu, M., Ran, J., Wang, X. and Deng, X. 2023. PM_{2.5} induced liver lipid metabolic disorders in C57BL/6J mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **14**, 1212291.
 67. Zhang, F., Li, T., Chen, B., Li, N., Zhang, X., Zhu, S., Zhao, G., Zhang, X., Ma, T., Zhou, F., Liu, H. and Zhu, W. 2023. Air pollution weaken your muscle? Evidence from a cross-sectional study on sarcopenia in central China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **258**, 114962.
 68. Zhang, T., Zheng, Y., Gao, Y., Zhao, T., Guo, S., Yang, L., Shi, Y., Zhou, L. and Ye, L. 2019. Exposure to PM_{2.5} affects blood lipid levels in asthmatic rats through notch signaling pathway. *Lipids Health Dis.* **18**, 160.

초록 : 미세먼지에 의한 노화 및 노화 관련 질병에 대한 최근 연구 동향방은진^{1,2} · 최영현^{1,2,3*}

(¹동의대학교 항노화연구소, ²동의대학교 미세플라스틱 매개 질환제어 기초연구실, ³동의대학교 한의과대학 생화학교실)

다양한 원인에 의하여 발생하는 미세먼지(particulate matter, PM)는 강력한 환경 오염 물질로 대두되고 있다. PM은 서로 다른 구성과 크기의 고체 입자와 액체 방울로 구성되며, 유해 화학 성분에는 원소 및 유기 탄소, 유기 화합물, 생물학적 화합물 및 금속이 포함된다. 급성 및 만성 PM 노출 시 생체 내 생리학적 시스템에 의하여 유입되고 축적되어 세포내 소포체 스트레스, 미토콘드리아 기능 장애, 산화 스트레스, 염증, 지질 축적 및 세포 주기 정지와 함께 세포 구조 변화를 촉진한다. 궁극적으로 이러한 세포 반응은 노화의 주요 특성을 발달시키는 원인으로 작용하며, 세포 노화와 관련된 자가포식 플럭스 및 리소좀 기능 장애를 향상시킨다. 선행 연구에서 PM과 사망률 증가 또는 수명 감소 사이의 긍정적인 연관성을 강조했지만, 노화에 대한 PM의 직접적인 증거는 여전히 제한적이다. 이 총설에서는 관찰 연구뿐만 아니라 노화 진행 및 연령 관련 질병 발병에 대한 PM의 시험관 내 및 생체 내 증거를 평가하였다. 이러한 평가는 소포체 스트레스, 미토콘드리아 기능 장애, 산화 스트레스, 염증, 지방 축적, 자가포식을 포함하여 PM 노출과 노화 사이의 연관성을 강화하는 연령 관련 세포 변화를 기반으로 한다. 이러한 자료는 PM에 따른 기본적인 세포 반응의 이해를 토대로 PM으로 인한 노화에 대한 새로운 치료법 개발에 기여할 수 있을 것이다.