

체온이 노화와 장수에 미치는 영향

Body temperature associated with aging and longevity



2020. 2. 28

한국해양과학기술원
부설 극지연구소

제 출 문

극지연구소장 귀하

본 보고서를 “체온이 노화와 장수에 미치는 영향” 과제의 최종보고서로 제출합니다.



2020. 2. 28.

연구 책임자 : 강 승 현

참 여 연 구 원 : 김 진 형

“ : 김 보 미

“ : 정 지 혜

보고서 초록

과제관리번호	PE19250	해당단계 연구기간	2019.02.01. ~2019.12.31. (11월)	단계 구분	(1단계) / (총 1단계)	
연구사업명	중 사업명	정책지원사업				
	세부사업명	KIST-KOPRI 협력연구사업				
연구과제명	중 과제명					
	세부(단위)과제명	체온이 노화와 장수에 미치는 영향				
연구책임자	강승현	해당단계 참여연구원수	총 : 4명 내부 : 4명 외부 : 1명	해당단계 연구비	정부: 100,000 천원 기업: 천원 계: 천원	
연구기관명 및 소속부서명	극지연구소 실용화연구사업단		참여기업명			
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :			
위탁연구	연구기관명 :		연구책임자 :			
요약					보고서 면수	22
<p>극지 생물로서 남극어류를 대상으로, 체온에 따른 생리학적 현상을 유전체-대사체의 통합적 호르몬 조절 기능으로 이해하고, 노화 및 장수와 상관성 생물학적 표현형을 발굴함으로써, 노화조절 인자 발굴 및 노화 억제 기전을 규명하고자 함</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 남극대구의 유전체 해독에 따른 노화 및 장수 조절 상관성 유전자원 후보군 발굴 ○ 남극대구의 호르몬 프로파일링을 통한 호르몬의 종류 및 수용체 기반 대사기능 확인 ○ 서식 온도 조건에 따른 호르몬 대사체 및 수용체 변화와 유전정보 상관성 규명 ○ 저체온 마우스의 혈액 및 조직 내 스테로이드 대사기전 규명 ○ 저체온 마우스로부터 얻은 갈색지방 배양군에서 노화관련 유전자 및 호르몬 대사기능 비교검증 ○ 저체온의 남극어류의 노화관련 유전자와 호르몬 수용체 및 대사체의 통합적 표현형을 발굴함으로써, 체온에 따른 노화조절 기전 규명이 가능함 ○ 저체온 적응을 위한 갈색지방에서의 에너지 소비와 시상하부에서의 에너지 대사기능의 관련 인자들을 통하여 체온에 따른 노화 기전의 검증뿐만 아니라 노화를 지연시킬 수 있는 원천기술 개발이 가능함 ○ 발굴된 노화 및 장수 조절 및 억제 인자를 활용하여 노화의 기전을 밝히고 항노화 기술 개발을 가능하게 함으로써, 과학적/산업적으로 생물 연구 분야의 세계 주도권을 확보 기대 ○ 항노화 기술 개발은 노화 극복과 회춘의 원동력으로서 건강 장수를 실현 가능 						
색인어 (각 5개 이상)	한글	노화, 장수, 호르몬, 유전체, 전사체, 대사체				
	영어	aging, longevity, hormone, genome, transcriptome, metabolome				

요 약 문

I. 제 목

체온이 노화와 장수에 미치는 영향

II. 연구개발의 목적 및 필요성

극지 생물로서 남극어류를 대상으로, 체온에 따른 생리학적 현상을 유전체-대사체의 통합적 호르몬 조절 기능으로 이해하고, 노화 및 장수와의 상관성 생물학적 표현형을 발굴함으로써, 노화조절 인자 발굴 및 노화 억제 기전을 규명하고자 함

III. 연구개발의 내용 및 범위

- 남극대구의 유전체 해독에 따른 노화 및 장수 조절 상관성 유전자원 후보군 발굴
- 남극대구의 호르몬 프로파일링을 통한 호르몬의 종류 및 수용체 기반 대사기능 확인
- 서식 온도 조건에 따른 호르몬 대사체 및 수용체 변화와 유전정보 상관성 규명

IV. 연구개발결과

- 온도조절에 따른 남극대구의 유전자 발현변화 유전자 확인
- 남극대구 특이적 고속진화 유전자 확인
- 전사체와 호르몬 프로파일링 비교를 통해 남극대구의 생리활성 호르몬 변화를 평가
- 선정된 단백질을 마우스 시상하부를 통해 과발현한 결과 체온이 유의성 있게 감소하는 것을 확인

V. 연구개발결과의 활용계획

- 호르몬 대사 표현형 분석을 통해 발굴된 유용 노화 조절 인자 후보군의 생물학적인 기능을 검증하기 위하여, 관련 유전자 및 시상하부/뇌하수체 호르몬 조절 기능이 조작된 마우스모델과 노화마우스를 대상으로 체온에 따른 행동실험 및 노화개선 여부와 노화관련 대사기능 규명을 진행하고자 함
- 관련 연구결과의 중개임상연구 기반 구축을 위하여, 제브라피쉬와 같은 모델 어류에 CRISPR/Cas9 기반 돌연변이체를 제작하여 개체 수준에서 저체온 및 노화조절 관련 표현형을 발굴하고자 함
- 또한, 발굴된 체온 및 노화조절 관련 표현형의 방사선 동위원소물질을 상기의 동물모델 등에 투

여한 후, accelerate mass spectrometry (AMS) 기반 flux analysis 수행하여 노화에 관여하는 호르몬의
신규 대사기전을 규명하고자 함



C O N T E N T S

Chapter 1 Introduction

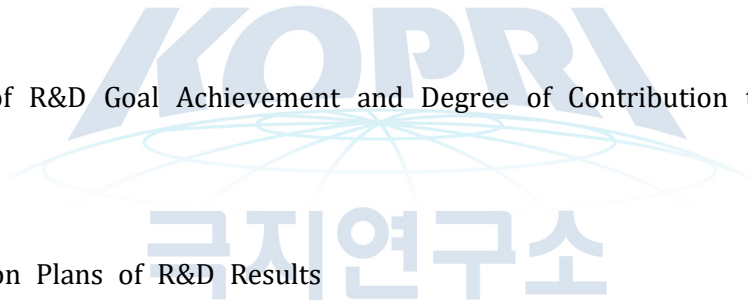
Chapter 2 Current R&D Status in Korea and Other Nations

Chapter 3 R&D Implementation Contents and Results

Chapter 4 Degree of R&D Goal Achievement and Degree of Contribution to Outside Research Institute

Chapter 5 Application Plans of R&D Results

Chapter 6 References



목 차

제 1 장 서론

제 2 장 국내외 기술개발 현황

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

제 6 장 참고문헌



제 1 장 서론

- 고령화 사회를 대비하는 가장 효율적인 방안: 건강한 노화 실현
- 생활수준과 건강관리의 개선으로 평균 수명이 급속히 연장되어 우리나라 또한 선진국과 같은 인구 고령화 현상이 현재 급속히 진행되고 있으며 2026년에는 고령사회를 지나 초고령 사회가 될 것으로 예상(그림 1).
- 고령화 사회에서 삶의 질 향상을 위한 현안으로서, 최근 항노화 산업이 급성장하고 있으며, 글로벌 항노화 시장 규모는 2013년 기준 2,745억불에서 2030년에는 4,200억불에 이를 것으로 전망되며, 국내 또한 2020년 28.3조원으로 예측되고 있음(삼성경제연구소, 2013)
- 따라서, 우리나라의 경우, 2017년 보건복지부에서 고령화 사회 대응을 위한 세계 10대 보건 산업 강국 달성 주요 추진과제에 ‘항노화, 친고령산업 육성’을 포함시켜 발표함

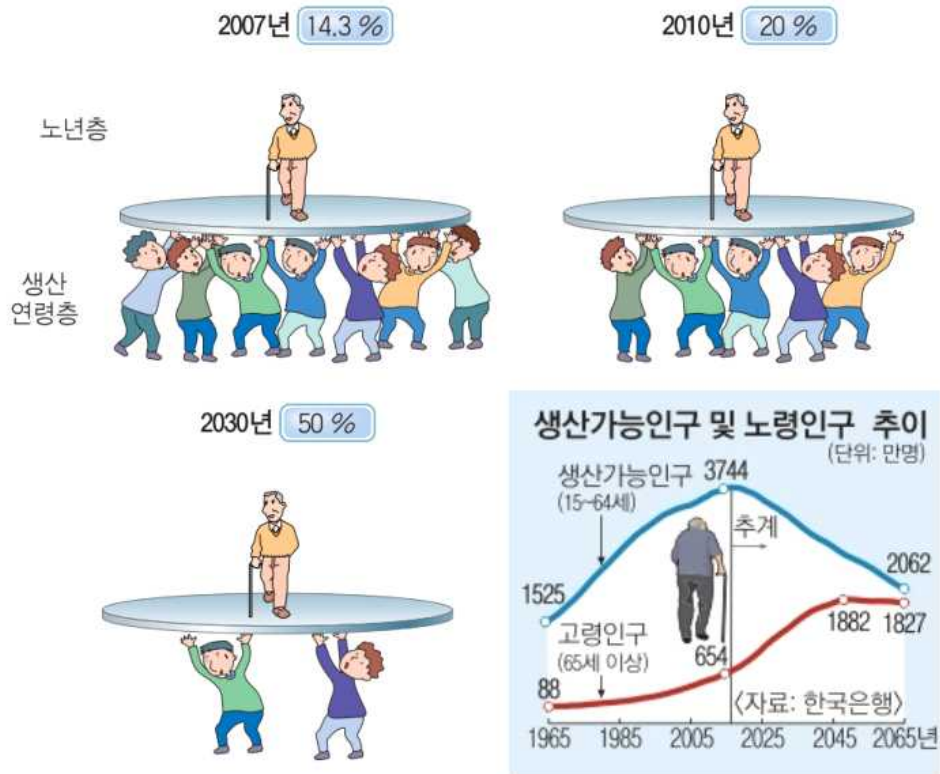
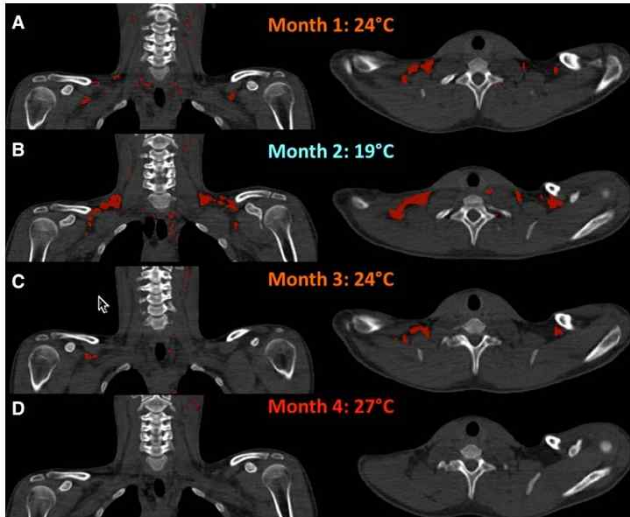


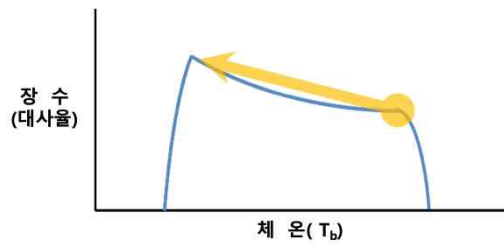
그림 1 급격한 고령화 사회로의 진입

- 체온과 수명의 상관성은 무척추에서 포유류에 이르는 동물들에게서 확인
- 꼬마선충과 같은 무척추 동물에서 포유류까지 체온과 수명과의 상관성 확인되었으며(그림 2), 열역학적인 영향 및 낮은 대사율에 의한 산화적 스트레스의 감소로 설명(Science, 2006; Nat. Commun. 2014)



Diabetes, 2014

체온 감소에 따른 수명 연장



Science, 2001

그림 2 체온 감소와 수명 연장의 상관성

- 하지만, 저체온에 의한 내분비 대사기전으로서, 호르몬 합성과 조절, 그리고 지방세포의 기능 변화 등 다양한 인자들의 상호 반응에 의한 것으로 예측되고 있으나(Aging Cell, 2007; Diabetes, 2014) 유전체발현과 호르몬의 대사상관성 차원에서 저체온이 수명에 미치는 영향을 규명하는 연구는 초기 단계에 있음

○ 극지 생물을 활용한 모델 및 비모델 생리학 가능 연구는 인간의 노화 기전 연구에 활용 가능

- 노화 관련 생물학적 기전들은 다양한 생물에 걸쳐 진화적으로 보존되는 것이 밝혀져 있으며 (Science, 2003; Aging Cell, 2015), 극지의 추운 환경에서 살아가는 생물들은 온대 생물보다 수명이 길고(그림 3), 느린 대사 속도를 갖도록 진화하였으므로, 모델 및 비모델 생물에서의 연구는 인간의 노화 기전 연구에 활용 가능함

- 따라서, 현재 극지생물의 진화와 적응 메커니즘을 규명하기 위한 극지 해양생물을 대상으로 한 본격적인 분자생리학적 특성 연구는 여전히 신생연구 분야이므로, 남극어류를 활용하여 저체온의 생리학적 기전연구를 수행함에 있어 유전자정보와 호르몬 대사조절 기능의 통합적 연구는 체온과 수명연구의 새로운 패러다임을 제시할 수 있을 것으로 예상됨

- 또한, 저체온에 적응할 수 있는 호르몬 대사조절과 관련하여 시상하부-뇌하수체 기능 상관성을 검증하기 위하여, 저체온에 노출된 마우스에서 특이적으로 생성되는 갈색지방 조직을 배양, 유전체-대사체 네트워크 기반의 생물학적 표현형을 규명하고자 함

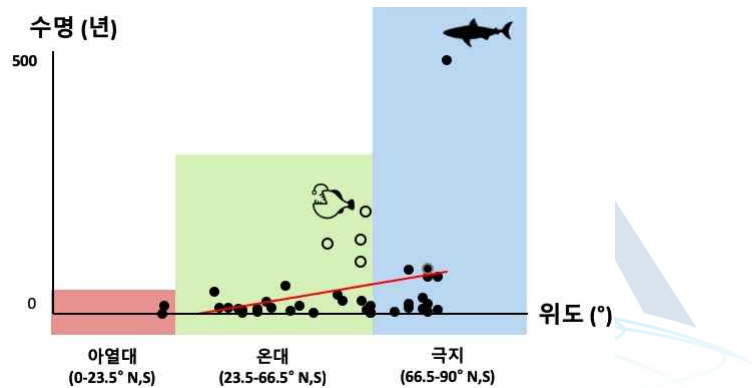


그림 3 해양 어류의 위도(온도) 분포와 수명의 연관성(수명 정보-AnAge DB, 서식처정보-FishBase DB)

제 2 장 국내외 기술개발 현황

1절 국내 기술개발 현황

- 국내 주요 노화연구 선도 정부연구기관은 한국생명공학연구원, 한국과학기술연구원 등에 의해 진행
- 2000년대 들어 노화기전, 노인성질환의 진단 및 치료 등의 연구 비중이 높아졌으나 통합적 관점에서의 체계적인 노화 연구는 부족한 실정
- 기초과학 차원의 노화기전 연구의 비중이 매우 작은 편이고, 미국의 NIA, AOA 등 노화 연구를 전담하는 기관의 부재로, 정부, 산학, 민간 분야의 노화 연구가 산발적으로 진행 □ 극지 생물 유전체 정보를 활용한 계통유전체학적 연구

2절 국외 기술개발 현황

- 미국은 지난 1965년 미국 노인법(Older American Act)을 제정하고, 국가 차원에서 국립보건원(NIH) 산하 국립노화연구소(National Institutes of Aging, NIA)를 설립하여 세포수준의 기초 노화 기전 연구부터 노화기 질환의 생물의학, 사회학, 행동학 등 넓은 스펙트럼의 노화 연구를 활발히 진행
- 최근에는 노화연구지원센터 (Administration of Aging, AOA)를 설립하여 공과 기관 중심 산학연 노화전반에 대한 연구 클러스터를 구축하고 노화 전반에 대한 연구 투자 늘리는 중
- 1991년부터 2014년 까지 전체 노화 연구분야 관련 특허건수가 가장 많은 국가는 미국으로 전체 특허 건수의 약 57%를 차지하며 그 뒤로 일본, 프랑스, 영국, 독일 순임
- 2013년 국가별 노화 연구 관련 임상시험의 사례는 전 세계적으로 8,409건이며 그 중 미국(3,594건)과 유럽(2,598건)이 주를 이루고 있음
- 유럽은 유럽연합(EU)주도로 대형연구개발사업인 FP7(The 7th Framework Programme)을 통해 노화연구가 수행되고 있으며, EU지역의 대표장수식품연구, 비타민D, 오메가3, 장수유전자 분석, 노인성 질환 진단용 바이오마커 개발 등의 연구를 수행
- 2006년 효모 실험을 시작으로, 이후 생쥐, 초파리, 선충 등의 동물모델에서 라파마이신(rapamycin)이 수명 연장에 효과가 있다는 사실이 입증. 현재 미국 워싱턴대학교 Promislow 교수 주도로 개 노화 프로젝트 (Dog Aging Project)를 통해 동물실험 연구 진행중
- 스위스 제약회사 Novartis는 2014년 라파마이신 유사 물질이 65세 이상 노인을 대상으로 한 연구에서 유의미한 결과를 얻고, 산하 연구소인 NIBR(Novartis Institutes of Biomedical Research)에서 라파마이신의 항노화 효과 검증 연구중
- 미국 MIT의 Guarente교수와 하버드 대학의 Sinclair교수는 Sirtris라는 바이오벤처회사를 만들고, 대표적인 항노화 요소인 시르투인 단백질(sirtuin protein, SIRT)을 활성화 시키는 활성 물질의 주성분과 관련된 기술을 다국적 제약회사인 GSK에 기술이전
- 일본 게이오대와 미국 워싱턴대의 연구진들은 sirtuin유전자를 활성화 하는 것으로 알려진 NMN(nicotinamide mononucleotide) 물질에 대한 임상연구 중
- 체온과 노화 및 수명의 연관관계에 대한 연구로는 미국 미시건대 Xu 교수는 예쁜꼬마선충을 이용한 저온과 수명의 상관관계를 연구한 논문에서 낮은 온도에서 대사가 느려지고 노화율이 낮아지는 것을 확인하였으며, TRPA1 유전자가 저온에 반응하여 활성화되어 세포내 칼슘이온 흡수를 촉진하고 늘어난 칼슘은 장수유전자로 잘 알려진 DAF-16/FOXO유전자에 영향을 주어 수명이 늘어남. 무척추 모델 생물만이 아니라 변온동물인 어류 Cynolebias와

Nothobranchius는 물론 항온 동물인 생쥐에서도 체온과 노화 및 수명관의 연관관계가 있음이 밝혀짐

○ 포유류에 대한 노화 및 수명 연구는 주로 생쥐에서 이루어졌는데, 에임스 왜소 생쥐(Ames dwarf mouse), 스넬 왜소 생쥐 (Snell dwarf mouse), 성장호르몬 리셉터 (growth hormone receptor: GHR) 유전자 결여 생쥐(GHR^{-/-})는 일반 야생 생쥐 (wild type mouse)에 비해 공통적으로 체온이 낮고, 수명이 연장되는 결과를 보이는데 생쥐의 체온 저하는 성장호르몬 (growth hormone, GH)의 합성과 조절 관련 유전자의 돌연변이, prolactin 분비, 갑상선 자극 호르몬 등의 내분비적 이상 작동에 의한 것임이 밝혀짐

○ 체온이 수명과 연관이 있음은 무척추동물에서 포유류에 이르기 까지 종내 및 종간 비교를 통해 확인되었으나, 그 기작에 대한 원인으로는 열역학적인 영향 및 낮은 대사율에(산소 손상과 DNA 손상의 감소)의한 것으로 여겨짐. 그러나 최근 연구 결과 그 기작은 단순하지 않으며, 저체온에 의한 내분비 기작의 복잡한 상호 반응에 의한 것으로 예측되고 있으나 이러한 연구는 아직 시작 단계에 있음

3절 현 기술상태의 취약성 및 향후 전망

○ 1991년에서 2014년 까지 국내 노화연구 분야 관련 특허건수는 44건으로 선진국에 비해 특허점유율이 상당히 떨어짐



제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

1절 연구 방법

1. 온도에 따라 발현이 조절되는 호르몬 수용체 선별

가) 남극 어류 온도 조건 실험

○ 남극대구 *Notothenia rossi*는 남극암치아목(Notothenioidei)에 속하며, 연중 평균 영하 1.9 °C의 차가운 남극 바다에 적응하여 살아가는 남극 고유종 (그림4)



그림 4 극지연구소 아쿠아리움에서 배양 중인 남극대구 *Notothenia rossi*

○ 남극해의 우점종으로 생물량이 풍부하여 연구와 실험에 필요한 생물 자원의 지속적인 확보가 가능하며, 현재 극지연구소 내의 아쿠아리움에서 배양 중

○ 아쿠아리움의 온도 별로 세팅된 수조에서 남극대구를 처리 한 후 조직 및 온도 조건 별 생물 시료를 채취

2. 전장 전사체 지도 구축

○ 생물 시료로부터 RNA를 추출 한 뒤, 역전사과정을 거쳐 cDNA를 합성하고, Illumina Miseq 등 차세대 유전체 염기서열 분석 플랫폼을 활용하여 전사체의 염기서열 확보

○ 대량 확보된 전사체 염기서열 단편들을 Trinity, oases 등을 사용하여 assembly한 후, 기 확보된 유전체 데이터와 비교하여 온도 조건 및 조직별 발현량 차이의 통계 정리 등 생물정보학적 방법을 통한 대량 데이터 처리

3. 남극 어류 특이 및 장수 생물 공통의 노화 및 장수 관련 유전자원 발굴

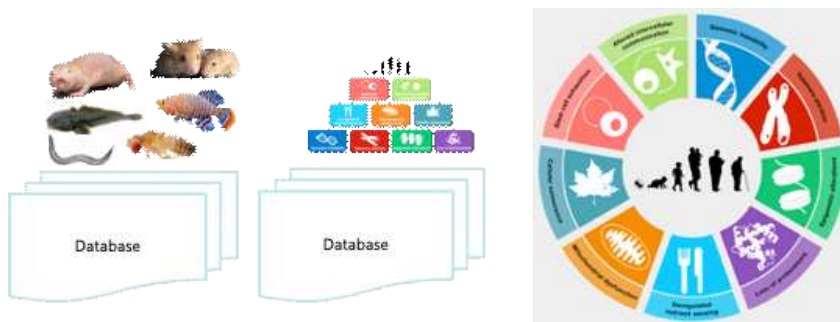


그림 5 노화 장수 유전자원을 카테고리 데이터베이스의 모식 및 9가지 노화의 징표 (Cell, 2013)

○ 종 사이 orthologous gene간의 nonsynonymous substitution(dN)과 synonymous substitution(dS)의 속도를 계산하면 빠르게 분화되는 유전자들을 확인 가능. 일반적으로 2가지 속도의 비율 즉 dN/dS를 protein-coding gene의 자연선택 강도와 양상의 척도로 간주. dN/dS>1인 경우는 positive selection이 강하게 작용한 증거로 간주하며 dN/dS가 0.5정도이면 적응 진화가 되는 것으로 간주

○ 각 종에서 확인된 orthologous unigene들 중에서 alignment 결과 50% 이상이 align 되고, 150bp 이상의 비교적 길이가 긴 유전자들을 선별하여 PAML package의 CODEML을 사용하여 dN/dS를 계산하여 적응 진화가 된 유전자들을 선별

○ 단백질 데이터베이스인PDB, Swiss-Prot, UniProt 등에서 선별된 유전자의 단백질 구조와 기능 도메인들을 확인. 비교 모델 종의 단백질 서열과 극지 생물의 단백질 서열을 alignment하여, 정확한 아미노산 변이 위치를 확인. 아미노산 변이 위치의 기능을 확인하고, 변이된 아미노산의 특성과 단백질의 3D 구조상직간접 적으로 상호 반응을 하는 위치의 특성을 파악하여, 적응 진화에 의한 유전자의 기능 분화에 의한 극지 생물 특이적인 기작에 대해 밝힘

라) 노화 관련 호르몬 수용체의 분류 및 동정

○ 비교 유전체 연구를 위해서는 homologous 유전자중에서도 서로 같은 기능과, 진화적 유대를 같은 상동 유전자(orthologs)를 선별하는 과정이 선행되어야 함

○ 상동유전자군 선별 방법은 염기서열 유사성 방법(sequence similarity)과 계통 분류 방법(phylogenetic methods)으로 나뉨

○ 정확한 상동유전자군 선별을 위해 기존에 알려져 있는 호르몬 수용체 유전자군 및 타입 별 유전자와 단백질 정보를 종합하는 데이터베이스를 구축하고, 염기서열 유사성 방법을 사용하는 Orthomcl과, 염기서열 유사성과 계통 분류 방법을 모두 사용하는 EGGNOG, Maximum likelihood와 Neighbor-joining 계통수 등을 사용하여 N. rossi의 호르몬 수용체를 정확히 분류하고 동정

마) 온도에 따라 조절되는 호르몬 대사체와 호르몬 수용체 규명 및 대사 기능 유전자 상호 작용 평가

○ 온도 조건에 의해 변화되는 호르몬 수용체를 선별하고 이들의 조절 인자를 발굴하고 작용 기작을 규명

○ 온도에 의해 조절되는 호르몬 대사효소를 확인하고 이들의 수용체를 규명

○ 온도에 의해 조절되는 호르몬 수용체와 KIST의 호르몬 대사체 저장 프로파일링 결과를 종합하여 유전정보 간의 상관성을 규명하고, 대사기능과 관련된 유전자 상호작용을 평가



그림 6 당해연도 연구 내용의 모식도



2절 연구 결과

1. 온도조절에 따른 남극대구의 발현변화 유전자 확인

• 남극대구의 온도조건에 따라 발현이 조절되는 스테로이드, 호르몬 수용체 관련 유전자를 확인하기 위해 남극대구 배양 온도인 0 °C 대비 고온스트레스(heat shock response) 온도를 4 °C로 각 6시간, 24시간 처리한 뒤 전사체 분석을 진행하였음. 그 결과 온도에 의해 발현 차이가 있는 스테로이드, 호르몬 수용체 관련 유전자를 선별하였으며 이들 유전자와 관련된 생리활성 호르몬의 정량적 변화를 제 1 세부 기관을 통해 확인하였음. (표 1)

ID	Description	Regulation	Length	Brain-6h fold	Brain-6h p-value	Brain-24h fold	Brain-24h p-value
NRfal_023056	microtubule-associated protein futsch- partial	UP	684	54.629	0.000	16.562	0.031
NRfal_009456	angiotensinogen	UP	394	7.230	0.032	14.211	0.002
NRfal_042747	cellular retinoic acid-binding protein 1-like protein	UP	104	7.075	0.000	3.034	0.000
NRfal_015674	PREDICTED: uncharacterized protein LOC101166827	UP	547	4.591	0.002	3.926	0.013
		⋮					
NRfal_043851	arginine vasotocin preprohormone	DOWN	146	-15.154	0.000	-5.463	0.000
NRfal_043844	isotocin-neurophysin it 1-like isoform x1	DOWN	430	-20.595	0.000	-7.525	0.000
NRfal_043861	zinc finger protein 366-like isoform x1	DOWN	946	-21.757	0.000	-7.420	0.000

표 1. 온도 조건에 의해 발현량이 변화한 스테로이드, 호르몬 수용체 관련 유전자 목록

2. 남극대구 특이적인 고속진화 유전자 확인

• 남극어류 특이 및 장수생물 공통의 고속진화 유전자 선별을 위하여 인간, 마우스, 제브라피쉬, 남극빙어, 남극대구의 유전체를 비교한 결과 총 54개의 고속진화유전자를 확인하였으며, 그 중 6개의 유전자는 스테로이드, 노화와 관련이 있는 유전자로 확인되었음. 후속 연구를 통해 이들 유전자의 기능 확인이 필요함. (표 2)

Cluster ID	Species	Trim after length	Identity %	No. of significant mutations	Categories	NR	HS	Gene symbol
2238	Antarctic fish lineage	528	62	2	steroid	NRfal_004470	ENSG00000141179	PCTP
593	<i>N. rossii</i>	354	45	5	steroid	NRfal_025935	ENSG00000141433	ADCYAP1
736	<i>N. rossii</i>	6018	44	1	aging	NRfal_019784	ENSG00000143669	LYST
1326	<i>N. rossii</i>	1104	47	1	aging; steroid	NRfal_026459	ENSG00000116478	HDAC1
2592	<i>N. rossii</i>	996	61	2	steroid	NRfal_031209	ENSG00000169032	MAP2K1
2664	<i>N. rossii</i>	1422	55	1	steroid	NRfal_023512	ENSG00000150907	FOXO1

표 2. 남극대구 특이적 고속진화 유전자의 목록

3. 온도 조절에 따른 호르몬 확인 및 수용체 규명과 대사기능 관련 유전자 상호작용 평가

• 남극대구의 생존온도인 0 °C와 외부환경에 스트레스의 일종으로 4 °C에서 6시간과 24시간 방치한 후, 대표적인 4종의 성호르몬(estrone, 17β-estradiol, testosterone, DHEA)과 스트레스 호르몬인 cortisol과 대사체 3종(11-deoxycortisol, 6β-hydroxycortisol, tetrahydrocortisol), 그리고 콜레스테롤 합성에 관여하는 진구체(lathosterol, lanosterol, 7-dehydrocholesterol, desmosterone) 및 대사체(7α-hydroxycholesterol, 7β-hydroxycholesterol, 24-hydroxycholesterol, 27-hydroxycholesterol)들의 정량적인 변화를 GC-MS로 평가하였으며, 대표적인 성호르몬과 cortisol 대사에 관여하는 호르몬에서 차별화되는 변화를 확인하였음(p <

0.05)

- 온도에 의한 환경변화에서 2종류의 cholesterol 전구체인 7-dehydrocholesterol (7-DHC)와 lanosterol (lano)의 대사비율, 그리고 cholesterol의 oxidative stress에 의한 대사체인 7 β -hydroxycholesterol과의 대사비율이 변화되고 있었으며, 이는 혈액 내 cholesterol의 축적이 증가되고 있음을 나타냄

Lanosterol

7-DHC

cholesterol

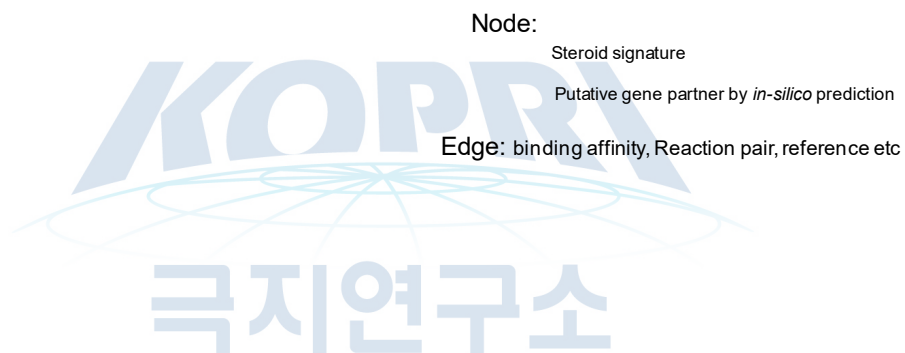
7 β -OHC

- 남극대구의 뇌조직 내 스테로이드의 변화를 측정한 결과, 스트레스 호르몬인 cortisol이 온도가 상승함에 따라 증가하였으며, 퇴행성뇌질환 연구에서 뇌독성 화합물로 규명된 27-hydroxycholesterol이 감소되었는데, 이는 cholesterol의 reverse transportation을 의미함

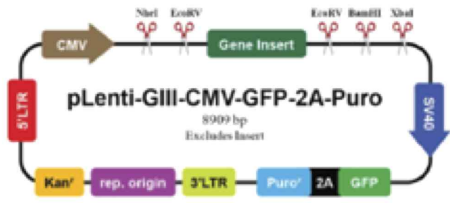
- 간조직 내 스테로이드 농도변화의 경우, 혈액 내 결과와 매우 유사한 경향을 나타내었으며, 온도가 증가함에 따라 cortisol 대사변화와 더불어 cholesterol 합성에 관여하는 7- / 24-reductase의 활성 증가가 cholesterol의 전구체인 7-dehydrocholesterol과 desmosterol과 cholesterol의 대사비율로서 확인되었음

Concentration ($\mu\text{g/g}$)

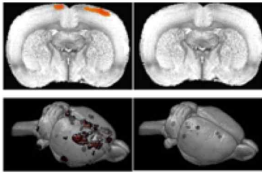
- 특히, 온도에 따라 유의성 있게 변화되는 스테로이드 호르몬과 대사에 관여하는 효소들의 활성 결과를 바탕으로 연관성있는 유전자발현을 예측하기 위한 대사네트워크를 구축하였을 경우, DHEA를 중심으로 하는 부신호르몬들과 콜레스테롤 생합성과의 대사상관성을 확인할 수 있었음



- 남극대구의 서식 온도변화에 따라 변화되는 전사체 정보 중, 기존 칼슘 단백질과는 달리 노화 단백질로 알려진 XYZ-protein을 선정하여 체내 대사항상성에 관여하는 시상하부에서의 대사 및 노화조절 발현을 평가하기 위하여 lenti-CMV-GFP-XYZ-protein 바이러스를 제작하여 마우스 시상하부를 통하여 과발현 시킨 후 모델마우스의 체온변화를 측정된 결과, 유의성 있게 체온이 감소하는 것을 확인할 수 있었음



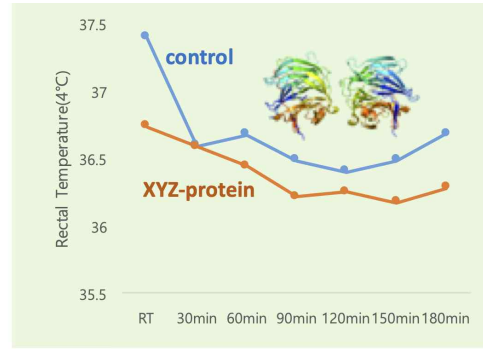
[Lenti-CMV-GFP-XYZ-protein 바이러스 제작]



[마우스 시상하부를 통한 XYZ-protein 유전자 과발현]



[체온변화 측정]



제 4장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

1절 연구개발목표의 달성도

구분	년도	성과목표	연구내용	연구범위	연구비 (직접비)	달성도 (%)
당해연도	2019	남극 어류 특이 및 장수 생물 공통의 노화 및 장수 관련 유전자원 발굴	노화 관련 유전자들 카테고리 데이터베이스화 남극어류 특이 및 장수생물 공통의 유전자원 발굴	유전자원 후보군 발굴	20,000	100
		온도에 따라 발현 변화되는 호르몬 수용체 선별	온도 조건 처리 실험 전사체 정보 확보 노화 관련 호르몬 수용체 분류 및 동정 온도에 의해 발현이 조절되는 호르몬 수용체 선별 호르몬 수용체 조절인자 발굴 및 작용 기작 규명	호르몬 수용체 선별	50,000	100
		온도에 따라 조절되는 호르몬 확인 및 수용체 규명 후 대사기능 관련 유전자 상호작용 평가	온도에 의해 조절되는 호르몬 수용체, 호르몬 대사체, 유전적 정보 간의 상관성 규명 대사기능과 관련된 유전자 상호작용 평가	유전체-대사체 통합적 호르몬 조절 기작 확인	30,000	100

2절 대외기여도

체온과 노화조절 연관성 연구는 온대종의 체온을 낮추는 방법으로 진행되어 왔으나 본 연구과제의 대상생물인 극지어류처럼 원래의 서식환경이 저온인 생물의 노화조절에 대한 연구는 이루어진바 없음. 따라서 본 세부과제에서 제안하는 극지어류 저체온생리 기반 노화조절인자 기능의 규명은 새로운 노화제어 기술 개발을 가능하게 할 것으로 사료됨.

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

- 각 전문기관의 효율적인 역할 분담을 통해 기 확보된 극지생물 유전체 분석정보에 기반한 노화 기작의 분자생물학적, 유전체학적, 대사체학적, 기능적 특성 비교 등 다학제적인 오믹스 연구방법으로 유용한 노화 조절 인자 후보군의 발굴과 선정을 통한 임상적용 가능한 유효 물질 도출
- 다중 오믹스 접근법 및 중간 검증을 통해 최종 도출된 유효물질의 기술이전 추진 예정

[기술적 측면]

- 저체온의 남극어류의 체온 및 노화 조절 인자의 표현형을 발굴함으로써, 체온에 따른 노화 조절 기전 규명이 가능함
- 저체온조건 유래 장수 생리기전 이해에 기반한 신규 노화제어법의 개체수준 효능 검증과 임상적용 가능성 타진 가능

[경제·산업적 측면]

- 저체온 적응을 위한 생리 기작 및 에너지 대사기능의 관련 인자들의 발굴을 통하여 체온에 따른 노화 기전의 검증뿐만 아니라 노화를 지연시킬 수 있는 원천기술 개발이 가능함
- 발굴된 노화 및 장수 조절 및 억제 인자를 활용하여 노화의 기전을 밝히고 항노화 기술 개발을 가능하게 함으로써, 과학적/산업적으로 생물 연구 분야의 세계 주도권을 확보 기대

[사회적 측면]

- 항노화 기술 개발은 노화 극복과 회춘의 원동력으로서 건강 장수를 실현 가능

제 6 장 참고문헌

Ahn, D.-H. et al. Draft genome of the Antarctic dragonfish, *Parachaenichthys charcoti*. *GigaScience* 6, 1-6, doi:10.1093/gigascience/gix060 (2017).

Conti, B. et al. Transgenic Mice with a Reduced Core Body Temperature Have an Increased Life Span. *Science* 314, 825-828, doi:10.1126/science.1132191 (2006).

Longo, V. D. et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell* 14, 497-510, doi:doi:10.1111/accel.12338 (2015).

Shin, S. C. et al. The genome sequence of the Antarctic bullhead notothen reveals evolutionary adaptations to a cold environment. *Genome biology* 15, 468 (2014).

Tatar, M., Bartke, A. & Antebi, A. The Endocrine Regulation of Aging by Insulin-like Signals. *Science* 299, 1346-1351, doi:10.1126/science.1081447 (2003).

