

## 암의 존재론과 노화이론<sup>1)</sup>

최종덕(독립학자, philonatu.com)

“서두르지 않고도 태어나면서, 재촉해서 죽음으로 가는구나.”

That he not busy being born, Is busy dying

(밥 딜런의 노래 “괜찮아, 엄마” 가사 안에서)

### 1. 노화, 유전과 환경의 복합적 요인

노화 증상을 미시적으로 보면 세포 내 물질이동 억제로 인한 세포노화가 가속되고 호르몬 분비가 변화하거나 자기면역력이 약해져서 염증발현이 증가하는 등의 현상으로 나타나지만, 거시적으로 보면 심장활동, 체온 항상성, 신장 여과율, 폐활량, 백발, 백내장, 2형 당뇨, 암, 대머리, 관절유허성 감소, 동맥경화, 알츠하이머 등 신체적 손괴현상으로 드러난다. 미시적인 차원에서 본 노화 원인은 세포의 죽음으로 설명될 것이다. 세포 죽음에는 세포괴사necrosis와 세포사멸 혹은 세포자기사멸(apoptosis)이 있다. 앞의 세포괴사는 세포와 미토콘드리아 팽창, 세포 파괴, 내용물 유출, 염증, 대식세포에 의해 포식당한 결과로 나타난다. 세포사멸은 세포가 자기응축되거나 소체로 분해소멸되거나 혹은 발생학적으로 예정된 죽음으로programmed cell death 가는 주어진 경로로 발현된다. 이러한 세포살이의 경로는 세포 외부 원인으로 인한 노화와 세포시계aging clock 메타포처럼 세포 자체적으로 내장된 순서에 따른 세포 내부 원인이 결합되어 표현된다.

이러한 사실은 특정한 유전자 중심이론이 노화와 죽음에 관하여 절대적인 지배이론으로 될 수 없으며 환경적 요인도 매우 중요한 요소임을 알려준다. 유전적 내부 요인과 환경적 외부요인의 종합으로 노화가 생긴다는 현상은 몇몇 노화가설에 연관된다. 그런 가설 중에서 비교적 인정도가 상대적으로 높은 노화가설은 세포사멸Apoptosis; programmed cell death 이론, 헤이플릭Hayflick한계 이론, 텔로미어telomere 단축 이론 등이다. 그리고 장수유전자 등의 노화 조절 유전인자를 찾는 가설 등도 있다.

### 2. 현대 텔로미어 이론

말단소체로 번역되는 텔로미어telomere란 염색체 끝 부분에서 염색체 유전자를 보호하는 것으로 보이는 단백질이다. 텔로미어의 어원은 고대 그리스 말에서 나온 것으로, "end"라는 뜻의 telos (τέλος)와 "part"이라는 뜻의 meros (μέρος, root: μερ-)를 합친 것으로 “끝 부위”라는 말의 요소를 살린 것이다. 텔로미어의 온전성과 길이는integrity and length 염색체

1) 이 내용은 『의학의 철학』(최종덕 2020년) 10장 <노화방지의학에서 노화의학으로>에서 따왔음.

안전성을 유지하는 핵심이다. 텔로미어의 온전성은 텔로미어 DNA 보호막을 형성하는 텔로미어 단백질에 의해 유지된다. 그리고 텔로미어의 RNA 염기서열의 주형(템플릿)으로 염색체 말단에 텔로미어 DNA를 반복적으로 합성하는 텔로머라제 효소(telomerase transcriptase)에 의해 텔로미어 DNA의 길이는 연장되고 유지된다. 만약 일반 세포에서 텔로머라제 활성이 확실하게 보장된다면 세포는 영원한 분열 즉 영원한 생명을 갖게 될 것이고, 그렇게만 된다면 사람도 불로장생을 누릴 것이라는 꿈같은 일이 일어날 수 있다. 그러나 텔로머라제 효소는 일반 세포에 극히 제한적이며, 만약 일반 세포가 텔로머라제 활성화에 노출되면 오히려 그것은 곧 암세포로 전이된다는 악몽으로 된다는 점이다. 암세포가 일반 세포와 다른 점은 텔로머라제 효소의 활성화가 일반화된다는 점에 있기 때문이다.(Chen and Podlevsky 2016, 418-425)

텔로미어는 세포가 한 번 분열할 때마다 즉 자신의 DNA를 복제할 때마다 그 길이는 점점 짧아진다. 다시 말해서 세포가 DNA를 복제할 때마다 텔로미어는 점점 짧아진다. RNA를 통해서 손실부분을 복구하여 원형을 되찾는 텔로미어 복원효소, 즉 앞서 말한 텔로머라제 효소 활성화는 미미한 수준이어서 결국 텔로미어는 복원되지 못하고 점점 짧아지다가 결국 세포 죽음에 이르게 된다. 텔로머라제 효소가 활성화되지 못한다는 것은 일종의 세포의 복제노쇠(replicative senescence)가 일어나 말단부위가 더 이상 분열을 하지 않는다는 뜻이다.(Herron and Freeman, 김원 번역, 2016, 13장)

이런 상황을 거꾸로 추론하면 텔로미어 길이를 측정함으로써 현재 상태에서 얼마나 더 세포 분열을 할 수 있는지 예측할 수 있다는 추론이 이론적으로 가능하다. 이런 이유로 텔로미어의 존재는 세포의 생명을 좌우하는 결정론적 생명물질이라는 메타포를 강하게 심어주었다. 생명의 물리적 제한은 철학적으로 존재의 결정론적 운명이라는 은유적 표현을 가능하게 한다. 텔로미어의 길이를 통해 개인의 생물학적 나이를 알 수 있다는 주장이 늘어났지만 여전히 그 인과관계는 명확히 밝혀져 있지 않다. 백혈구의 텔로미어가 짧을수록 암, 심장병 등의 발생률이 높다는 연구결과들도 있지만, 반면에 앞서 언급했듯이 암세포의 특성으로 인해 텔로미어가 길수록 암에 걸릴 확률도 높아진다는 연구결과도 있기 때문이다.

관련 연구결과로부터 나온 가장 우세한 추론 중 하나는 텔로미어 온전성과 길이 혹은 텔로머라제에 부정적 영향을 주는 돌연변이가 생긴다는 것은 질병과 노화의 원인으로 될 수 있다는 사실에 있다. 이런 추론은 거꾸로 텔로머라제 효소를 인공적으로 활성화시킬 수 있다면 질병과 노화방지를 막아줄 수 있다는 희망을 만들었다. 텔로머라제에 대한 이론적 희망은 노화방지의 핵심 중 하나이지만, 희망대로 되는 것은 아니다. 텔로머라제 효소는 선택적 작용이 아니라 모든 세포에 작용하기 때문에 텔로머라제의 꿈은 원하지 않은 암세포의 영원한 분열과 재생을 유발할 수 있는 위험성을 안고 있다는 점이다. 텔로머라제 효소에 대한 상업적 기대는 자본의 힘을 바탕으로 과학기술의 의학적 기대를 초월하고 있다. 텔로머라제 작용이 줄기세포 차원에서 성공한다면 기대하는 수준으로 텔로미어 길이와 온전성을 유지할 수 있는 생명공학 기술도 실현될 수 있을 것으로 추측한다. 이러한 기대감은 질병과 노화방지 및 수명증가의 기대감으로 곧장 연결될 것이다.

이런 기대감으로 많은 기업들은 텔로머라제 활성화 관련 약 생산을 시도하고 있다. 예를 들어 '텔로머라제 활성화 과학(Telomerase Activation Sciences, Inc.)'이라는 이름의 기업은 허브

의 일종인 황기에서 추출한 물질로 티에이-65(TA-65)라는 약을 개발했다고 한다. 이 약은 쥐의 세포에서 텔로머라제 활성효과를 확인했으며 체세포 기능까지 일부 증대시켰다고 한다. 불행히도 마스크를 통한 기대와 다르게 실제로는 그 작용메커니즘과 부작용 연구가 제대로 되지 않은 것이라서 그 약은 황기추출물과 같은 건강기능식품에 지나지 않은 것으로 판명되었다. 그럼에도 불구하고 노화방지와 관련하여 텔로머라제 효소의 기대감은 계속될 것이므로 이론적 연구 이상으로 상업적 개발시도도 끊이지 않을 것이다.

철학적 상황논리에 따르면, 동일한 텔로머라제 대상이라도 그 동일 대상이 어떻게 적용되고 활용되느냐에 따라 다른 결과가 잉태될 수 있다. 노인이나 병약자가 청년이나 건강한 사람보다 텔로미어가 짧은 것은 사실이다. 그러나 텔로미어의 길이가 노화와 관련하여 실질적인 특성의 유의미성을 갖는지 확실히 밝혀진 것은 없다. 텔로미어 길이가 연장되면 수명이 늘고, 그 길이가 감소되면 수명도 짧아진다는 메타포와 같은 추론은 대중들에게 쓸데없는 기대감과 혼란을 줄 수 있다. 질병치료와 장수연장에 효과적인 실제의 인과관계가 밝혀진 것은 없다. 물론 텔로미어 길이의 연장과 감소가 갖는 유비법이 향후에 사실의 인과관계로 밝혀질 수 있다. 그러나 그런 현실이 오기 전에 기업은 대중을 유혹하고, 대중은 그런 잘못된 기대심리의 노예가 되고 만다.(Armanios et al. 2018)

텔로미어 길이가 길고 짧다는 것에 대하여 어디까지 짧은 것인지 길면 어디부터 길다고 해야 하는 것인지에 대한 일반적 기준은 없다. 간단히 말해서 길이를 잴다고 하여도 사람마다 그 의미와 해석은 주관적이며 애매모호하다. 그럼에도 불구하고 어떤 기업은 텔로미어 효소를 투입하여 텔로미어의 길이를 길게 늘임으로써 불로장수를 꾀할 수 있다고 홍보한다. 앞서 논의했듯이 효소가 작동된 미소의 텔로머라제가 텔로미어의 길이를 늘려줄 수 있다는 연구보고는 사실이다. 예를 들어 매년 세포분열 때마다 줄어드는 텔로미어 감소(attrition)와 염색체 말단에서 보충해주어 마치 노화를 거꾸로 가도록 하는 듯한 효소 텔로머라제에 의한 텔로미어 연장(elongation) 사이의 관계를 고대 중국 자연관에서 따온 음양 관계로(“Yin and Yang of Cell Senescence”) 비유한 논문은 아주 흥미롭다.(Axelrad et al. 2013)

그만큼 텔로머라제 효소의 작용은 환경에 대하여 나의 몸이 반응하는 가소성을 가지고 있다는 뜻이다. 이론적 측면에서 세포 분열 횟수에 비례한 정도 이상으로 텔로미어 길이가 비정상적으로 짧아질 수 있으며, 그 반대로 손상되지 않은 텔로미어의 경우 그 줄어드는 길이가 다시 늘어날 수 있는 추론도 가능하다. 악조건의 외부환경 예를 들어 흡연, 과체중, 스트레스 등으로 유발가능한 대사증후군(metabolic syndrome)에 의해 텔로미어가 짧아지는 것이 가속화할 수 있지만, 거꾸로 운동, 섭생관리 등의 좋은 환경일 경우 늘어날 수도 있다고 추측된다. 그러므로 현재의 텔로미어 길이가 신체의 노화상태를 그대로 표지하는 절대적 기준으로 되기 어렵다. 또한 암세포나 배아세포 그리고 생식세포의 경우 텔로미어가 짧아지지 않고 오히려 세포 증식이 활성화되고 있는데, 그 이유는 다각도로 연구되고 있지만 여전히 분명하지 않다. 텔로미어의 기능을 이해하고 있지만 그 메커니즘에 관한 확증이론은 많지 않다.

텔로미어의 길이와 건강수명 사이에 상관관계는 가능하지만, 그 상관성이 어떻게 발현되는지에 대한 논점과 관점이 다양하다. 그 인과관계 존재의 여부가 확실하지 않으며, 인과성이 존재한다고 해도 그 결과물은 모호한 상태이다. 과학은 인과성을 찾아가는 학문이지만 상관성을

무시하지 않는다. 과정적인 차원에서 수많은 상관성을 밝혀가면서 그 안에서 인과성을 찾게 될 확률이 높아지기 때문이다. 현재 수준에서 모호하지만 미래의 지식을 향해 가는 것이 노화 과학의 운명일 수 있다. 그러나 만약 상관성을 인과성으로 과대표장하거나 확대 선전하는 시장논리에 과학의 연구논리가 지배되거나 위축된다면 과학의 미래는 불투명하다.

### 3. 칼로리 제한이론과 세스트린 단백질, 활성 산소 이론

1930년대 설치류에 대한 실험실 조사를 통해서 식사량 감소를 통해서 오히려 수명이 증가한다는 수명이론이 학자에게는 물론이거니와 일반인들에게도 각광을 받았다. 비만이 심각한 인류적 차원의 질병으로 등장한 이후 칼로리 제한 이론은 다양하고 새롭게 연구되고 있다. 쉽게 말해서 식사 제한이 노화과정을 늦출 수 있다는 이론이다.

현재까지 밝혀진 실험으로는 에너지 제한이 노화 연관 경로에 관여하는 유전적 정보의 발현을 조절하는 특성의 단백질에 영향을 준다는 연구였다. 그중에서 대표적인 유전자 단백질 세스트린(Sestrin) 연구가 많다. 세스트린 단백질은 노화 관련 병리이상(pathology)에 대한 자연 억제제(natural inhibitor) 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 샌디에고 의과대학(UCSD) 마이클 카린(Michael Karin) 연구팀은 예쁜 꼬마 선충(*Caenorhabditis elegans*), 노랑초파리(*Drosophila melanogaster*)를 대상으로 신진대사 조절신호체계에 관여하는 키나아제 단백질 AMPK(adenosine monophosphate-activated protein kinase)와 표적단백질(TOR: target of rapamycin)사이에서 트레이드오프 관계를 밝혔고, 그 단백질은 세스트린 유전자와 연관된다고 2010년 발표했다. 에너지 제한 상태에서 AMPK가 활성화되는데, 이 경우 노화의 속도가 늦춰지는 효과를 찾아낸 것이다. 반면 과다한 영양 상태에 반응하여 활성화되는 표적단백질(TOR)은 노화를 가속화시킨다. AMPK의 활성화는 표적단백질(TOR) 억제를 유도하고, 거꾸로 TOR의 활성화는 AMPK 억제를 유도하여, AMPK와 TOR 사이에 상호 역상관성 혹은 트레이드오프의 관계를 갖는다는 것이다. 다시 말해서 세스트린 유전자가 결핍이면 표적단백질 과다 활성화를 유도하여 노화를 촉진하며, 반면 세스트린 발현이 충족되면 AMPK 단백질을 활성화시켜 노화를 방지하게 된다는 연구결과 때문이다. 세스트린(Sestrins)은 노화 작용의 신호전달 물질인 AMPK와 TOR을 조절하는 중요한 요소라는 점이다. 이 연구성과로 엘리슨 연구재단(The Ellison Medical Foundation) 2010년 노화부문 학술상까지 받은 마이클 카린과 이 논문의 주저자인 이준희 교수 연구팀이 노랑초파리 실험을 통해 단일 세스트린 유전자를 발견한 것은 노화연구에서 상당한 주목을 받았다.(Lee, Jun Hee and Karin, Michael et al. 2010)

이 연구팀의 2010년 연구결과는 세스트린과 표적단백질(TOR) 사이의 상관관계만을 제시했으나 동일 연구팀의 2016년 연구발표는 둘 사이의 완전하지는 않더라도 인과관계를 부분적으로 제시했다(Lee, Jun Hee, Uhn-Soo Cho, and Michael Karin 2016). 이후 세스트린 관련 연구는 비약적으로 발전했다. 인간의 경우 세스트린이 부족하면 동맥경화와 부정맥 등의 병리적 이상이 생기며, 이는 인간의 노화를 유도하는 과체중(overweight), 심부전(heart failure), 근육손실(muscle loss)을 유발하는 병리적 작용과 유사하다는 연구결과도 나왔다. 2016년 한국의 연세대 연구팀은 이를 더 발전시켜 항염증 강화반응을 보여주는 세스트린과 패혈증 사이의 관계를 발표했다.(Kim MJ, Ryu and Yoon et al. 2016)

세스트린의 결함은 역기능적으로 표적단백질 과다활성화를 촉진한다. TOR 과다활성화는 앞서 말한 세포괴사 활성화를 저지하는 장애 작용을 유발한다. 예를 들어 손상된 미토콘드리아를 제거하여 새로운 것으로 대체하는 세포의 재생작용인 세포자기소모(autophagy) 작용을 방해하여 세포 손상을 가속화시킨다. 노화의 활성산소 이론도 여기에 연관한다. 즉 미토콘드리아가 노쇠하면 세포조직을 손상시킬 수 있는 활성산소종(ROS, reactive oxygen species; free radicals)이 대량 발생한다. 세포의 자기소모 작용에서 장애가 일어날 경우 활성산소종이 발생한다는 점이며 이는 곧 노화의 원인이 될 수 있다는 점을 함의한다. 이렇게 세스트린 유전자 결함의 발현 연구는 미래의 노화연구에 큰 역할을 할 것으로 추측된다. 세스트린 연구의 일선에 있는 카린 교수는 세스트린 유사성(analogy)을 만들어 근육감소증(sarcopenia)이나 알츠하이머병 등의 심각한 노화 퇴행성 질병을 치료할 수 있을 것이라고 호언한다. 그러나 그 길은 쉽지 않아 보인다.

#### 4. 세포사멸로서 노화(apoptosis): 예정된 죽음

세포의 특성 중 하나로 마치 정해진 시간표에 따라 세포의 수명이 다하여 점진적으로 소멸하는 특성이 있는데, 세포의 이런 특성을 ‘예정된 죽음’이라고 표현하며, 예정된 세포의 죽음 전반을 세포사멸(apoptosis) 혹은 세포자기사멸이라고 한다. 세포사멸이라는 용어는 1972년 호주 병리학자 케어와 커리 및 윌리에 의해 발표된 논문에서 처음 사용되었다.(Kerr et. al. 1972, 241) 영어 세포사멸에서 접두사 ‘apo’ 는 분리된다는 의미이며 ‘ptosis’는 낙엽과 같이 떨어진다는 의미를 지닌 고대 그리스어 어원을 갖고 있다. 용어의 어원으로 볼 때 세포의 죽음은 단순한 수동적 과정이 아니라 세포 분열의 발생학적 경로를 따르는 자동적인 수순이다. 그래서 ‘세포자기사멸’이라고 번역할 수 있는데, 이 책에서는 일반적으로 ‘세포사멸’로 줄여서 표현한다.

세포사멸은 이런 점에서 염증을 수반하는 일반적인 세포괴사(necrosis)와 다르다. 세포괴사(네크로제;necrosis)는 미토콘드리아 팽창이나 내용물 유출, 염증, 대식세포에 의한 포식 등으로 세포핵의 붕괴 혹은 세포질 파괴로 인해 세포 죽음에 이르는 과정이다. 세포 죽음은 조직이나 기관이 죽고 따라서 개체노화나 개체사망을 유발할 것이다. 비르코프(Rudolf Ludwig Carl Virchow, 1821-1902)의 세포병리학적 아이디어에서 시작된 세포괴사의 원인은 다양하지만 외부의 충격이나 외부 세균에 의한 염증반응으로 일어나는 경우가 많으며 단위 세포 차원보다는 세포군집 혹은 세포조직 차원에서 발생한다.

그러나 세포사멸은 그런 외부 작용이 없어도 세포 스스로 프로그램된 경로에 따라 세포가 죽는 경우를 말한다. 세포사멸 이론이 나오기 전에는 세포괴사에 의해 세포가 죽으면 종양으로 간주해 왔다. 그러나 세포사멸은 생명유지에 방해만 되는 것이 아니라 필수적인 요소임을 알게 되었다. 이런 세포사멸 현상은 예정된 세포 죽음(programmed cell death)에 해당한다. 즉 세포의 죽음이 일정한 방향으로 발현되도록 발생학적으로 프로그램되어 있다는 뜻이다 (Potton and Wilson/한국어판 2006, 17). 암을 예로 들자면, 암의 발병원인은 정상세포의 죽음 메커니즘에 이상이 생겨 암세포가 무한 분화하는 것이라는 일반화된 이론이 암 병인론의 한 부분이다.(Gluckman and Hanson 2007, 186) 세포사멸은 예정된 세포의 과정이며 경로이다. 이런 점에서 세포사멸은 발생학 이론의 일환으로 간주된다.

세포사멸은 물리적 차원에서 세포 스스로 자신의 세포질 파괴와 미토콘드리아 파괴로 인해 세포핵 소멸의 생화학적 과정이 예정된 발생과정으로 나타나는 것으로 정의된다. 그리고 생화학적 차원에서 볼 때 세포질과 미토콘드리아에서 12가지 단백질로 구성된 카스파스 군(family of caspases; cysteine aspartyl-specific proteases)의 활성화를 통해 세포죽음을 유도하는 생화학적 신호의 촉발과정으로 정의된다(Radosevich 2018, 2). 세포사멸 개념은 1970년대 초에 처음 제시되었다(Kerr, Wylliem and Currie 1972). 이후 주목을 받지 못하다가, 1990년대 중반이 되면서 학계의 큰 관심을 받게 되었다. 그 이유는 세포사멸이 단순한 세포작용 연구과제에 제한되지 않고 배아발생에서 노화 전반에까지, 질병저항의 항상성에서 암질병에 이르기까지 생명 메커니즘의 중요한 문제를 담고 있다는 것이 점차 알려졌기 때문이다.(Potten et al. 2001)

세포사멸은 수사적으로 말해서 개체 세포의 죽음이 있어야만 새로운 세포가 형성된다는 뜻을 은유하고 있다. 어떤 세포는 마치 물집으로 터져서 사라지고 말지만(“bleb”+“pinching off”), 어떤 세포는 자기 스스로 죽음을 택하여 다른 세포의 생명으로 이어지게 함으로써 전체 생명을 유지하게 한다. 죽음이 바로 삶이 되는 것이다. 물론 세포가 영원히 재생되는 것은 아니다. 세포의 프로그램 된 예정된 죽음이라는 뜻 안에는 세포재생 즉 분열의 횟수가 제한되어 있음을 포함한다. 즉 세포 분열의 한계를 넘어서면 전체 유기체의 생명도 끝난다.(Radosevich 2018, 3)

세포사멸 메커니즘은 핵의 DNA가 농축되어 서로 분리되는 것에서부터 시작한다. 이 과정에서 엔도-뉴클리제(endonuclease) 효소에 의해 분리되어 절편이 된다. 이런 절편들은 대식세포에 의해 탐식되어 세포의 수명을 마감한다. 세포사멸 발생과정은 다양한 조건에서 이루어진다. 앞서 논의했듯이 이런 과정은 세포의 분열이 50-55회 정도로 제한되어 있다고 알려져 있고, 그 정도 횟수의 분열 후 자동적인 반응으로 세포사멸이 작동된다는 것이다. 그리고 건강한 세포임에도 불구하고 그 수가 너무 많은 경우 세포의 재배열 혹은 재조직이 필요할 때 여분의 세포가 스스로 죽음을 프로그램을 따르는 경우도 세포사멸이다. 또한 외부 충격이나 감염에 의해 일부 세포가 손상되었을 때 그 손상세포는 이웃 세포에 악영향을 주게 된다. 이웃 세포를 손상시키기 전에 혹은 이웃 세포를 감염시키기 전에, 이미 손상된 세포는 사전에 스스로 자살을 수행하도록 하는 매우 특이한 세포사멸 메커니즘이 작동된다. 이런 세포사멸의 메커니즘은 패튼 교수에 의해 잘 정리되었다.

세포 죽음 연구로 잘 알려진 맨체스터 대학의 패튼(Christopher S. Potten, 1940-2012) 교수는 세포사멸이 발생하는 조건을 ‘공리적 세포 자살’(utilitarian cell suicide), ‘노화 세포 자살’(senescent cell suicide), 그리고 ‘이타적 세포 자살’(altruistic cell suicide)이라는 명쾌한 메타포를 사용하여 다음과 같이 쉽게 설명해 준다.(Potten and Wilson 2002/2006(역서), 23-25)

- 1) ‘공리적 세포 자살’(utilitarian cell suicide): 배아세포에서 성인세포로 되어가는 과정, 즉 발생과정에서 비록 건강하지만 지나치게 넘쳐나는 잉여 세포들을 축소하거나 제거하는 방법으로 세포사멸의 메커니즘이 일어난다.
- 2) ‘노화 세포 자살’(senescent cell suicide): 외부의 손상을 입지도 않았지만 세포 자신이

노화하여 스스로 고사하는 경우이다. 오래된 세포에서 이상이 누적되면 DNA 오류가 발화될 수 있으므로 사전에 늙은 세포가 스스로 고사하는 것으로도 판단할 수 있다.

3) '이타적 세포 자살'(altruistic cell suicide): 외부 침해가 있을 경우 이렇게 생긴 손상을 받은 세포 밖으로 손상이 퍼지지 않게 하려는 현상으로, 손상된 세포들이 스스로 자살을 수행하는 경우이다.

노화 세포사멸과 공리적 세포사멸은 전형적인 발생학적 과정이며, 이타적 세포사멸은 생태적 상호관계가 드러나는 세포사멸에 해당한다고 볼 수 있다. 예를 들어 포유류의 배아에서 손가락과 발가락에는 어류와 같은 물갈퀴 막이 있어서 손가락과 발가락은 각기 연결되어 있다. 배아가 성장하면서 막이 제거되는데, 제거되는 과정이 바로 공리적 세포사멸이다. 그리고 올챙이가 개구리로 되는 과정에서 올챙이 꼬리가 사라지는데, 이 과정이 프로그램대로 발달하는 발생학적 세포사멸에 해당한다. 이러한 세포사멸이 이루어지려면 (i)세포의 자기죽음 메커니즘을 유도하는 전기화학적 신호가 있어야 하고, (ii)그 신호를 수용할 수 있는 세포 내 시스템이 갖춰져야 하며, 또한 (iii)신호에 따라 새로운 발생을 유도하는 메커니즘이 잘 작동되어야 한다. 이러한 과정들은 발생학적 경로에 해당하며, 이러한 경로를 잘 보여주는 것이 바로 세포의 세포사멸이다.(Potton and Wilson/한국어판 2006, 2장)

이타적 세포사멸의 경우도 발생학적 시스템의 중요한 사례이다. 화학적 감염이나 혹은 물리적 손상이나 관계없이 세포 DNA가 손상되었을 경우, 세포는 손상 정도를 인지하고 이 손상 상태를 수리할 것인지 아니면 파기시켜 없애 버릴 것인지를 판단해야 한다. 세포 스스로 선택해야 한다는 뜻이다. 이런 선택을 하려면 세포는 이러한 손상과 손상정도를 분명하게 인지해야 한다. 이러한 인식반응은 유전학적 프로그램에 따르며 발생학적 현상을 드러낸다.

세포사멸을 유도하는 단백질이 있다. 대표적인 것으로서 Bcl-2 계통의 물질과 세포반응 유도 단백질인 P53이 있다. P53은 '종양억제 유전자'라고도 한다. 암의 성장을 막는 기능을 가지고 있다는 뜻이다. 돌연변이 P53은 개체의 성장을 방해하지 않지만 종양 발생 위험도를 높인다. 정상 P53은 수정 이후 손상배아 혹은 기형발생 원인을 제거하는 데 결정적인 역할을 한다. 물론 그 인과적 관계는 아직 밝혀지지 않았다. P53은 세포가 손상부위를 수리할 것인지 아니면 자살을 유도할 것인지 선택하는 데 관여한다. 그리고 bcl-2 계통 유전자는 그런 정보를 제공하는 데 관여한다.

줄기세포는 모든 기관으로 분화가 가능한 만능 분화 가능 세포이다. 줄기세포가 특정한 조직으로 발생하는 과정에서 특정 조직 세포 외에 다른 모든 세포들은 알아서 없어져야 한다. 그런 과정이 바로 세포사멸에 해당한다. 암은 단순히 세포사멸 작동이 결핍되었을 경우 발병한다고 알려졌다. 최근에는 줄기세포 발생과정에서 원래의 특정 조직 세포 외에 다른 세포들이 죽지 않고 분화가 누적되어 암을 유발한다는 이론도 힘을 얻고 있다.

세포사멸은 발생학에서 매우 중요하다. 세포사멸 작동이 결핍될 경우 암이 생길 수 있는 환경이 되지만 반면 지나치게 작동이 많이 될 경우 파킨슨병이 유발되는 환경을 만들 수도 있다. 그래서 세포사멸의 발생학적 기전을 연구하는 일은 미래 의학계에 중요하다.

세포사멸 이상에 의한 질병 사례 (Kerr 외 1972)

세포사멸 작용이 지나칠 때	세포사멸 작용이 결핍될 때
알츠하이머 파킨슨병, 헌팅턴병 다발성 경화증 인슐린의존성 당뇨병 하시모토갑상샘염 심근경색; 심장마비 뇌손상; 패혈증	암 아토피성 피부염, 천식 크론병crohn's disease 류마티즘성 관절염 만성폐쇄성 폐질환 골다공증

세포 하나하나의 존재는 성장하고grow, 분열하고divide, 죽음을die 맞이한다. 세포의 생애사는 성장과 분열 그리고 죽음을 하나의 발생학적 프로그램으로 갖고 있다는 뜻이다. 이러한 세포의 생애사적 프로그램의 하나인 죽음의 과정은 그냥 죽고 마는 일회성의 우연한 사건이 아니라 새로운 발생을 이어주는 예정대로 경과하는 프로그램 된 경로이다. 죽음이 프로그램 되어있다는 것이 죽음의 결정론이나 운명적 죽음을 의미하지 않는다. 단지 죽음도 생명의 한 현상이며, 한 생명이 태어나듯이 죽는 것도 생명의 절차라는 뜻이다.(홍은영 2013, 109) 암은 진화론적으로 트레이드오프의 한 현상이며 발생학적으로 생명의 성장과 함께 수반하는 질병이다. 유전학 입장에서 암의 극복은 가능하지만, 진화발생학적인 관점에서 암은 생명과 함께 공존한다. 그렇듯이 노화는 세포괴사나 세포사멸 메커니즘이 발현되는 과정이다. 나아가 죽음은 생명의 한 과정이며 죽음과 삶은 동전의 양면이다. 이것은 발생학 시스템의 존재론적 의미이며, 발생학적 존재론은 구체적 삶의 실존적 의미와 맞닿아 있다.

5. 암의 사례로 본 세포사멸

세포 죽음의 프로그램을 거스르는 세포들이 있는데, 암 세포가 전형적이다. 직관적으로 말해서 세포사멸의 메커니즘에 알 수 없는 문제가 생겨서 세포의 자기죽음 신호가 오작동 될 때 일반 세포가 암세포로 전이되거나 암세포 확장이 생길 수 있다. 다시 말해서 일반 세포에서는 카스파스 군(caspases; cysteine aspartyl-specific proteases)의 활성화를 유도하는 생화학적 신호가 곧 세포사멸을 일으키는데, 카스파스 군에 내성을 가지는 세포가 있다면 그 세포는 자기죽음을 피할 것이다. 세포사멸 프로그램에는 세포 생존에 필요한 에너지를 차단하는 신호와 작용이 선제하는데, 알려진 몇몇 암 세포(폐암)에서는 이런 에너지 차단작용이 일어나지 않으며 오히려 세포분열을 돕는 혈관재생 신호를 유도한다.

항암치료 메커니즘으로 각광받던 트라이알(TRAIL: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) 방식이 거꾸로 자기죽음프로그램에 내성을 유도하여 세포괴사를 통한 치료 기대감을 주지 못했다. 그 대안으로 자기괴사억제(DDIAS: DNA damage-induced apoptotic suppressor)의 유전자 메커니즘을 밝혀 새로운 항암 치료의 희망을 우리에게 주고 있다. 이 두 가지 메커니즘은 자기죽음프로그램에 대한 면역 내성의 문제와 인과율에 대한 철학적 문제를 담고 있기 때문에, 이 메커니즘을 인식론적으로 조명하는 것은 중요하다. 앞서 논의한 텔로머라제의 상황논리와 유사하다는 뜻이다.



트라이알(Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand)은 암 세포의 고유한 수용체 결합을 통해서 일반세포를 제외하고 특이적으로 암 세포만을 괴사시키는 방식이다. 그러나 해당 암 세포가 수용체 결합방식에서 새로운 탈출구를 찾아가는 것으로 밝혀졌다. 탈출구란 쉽게 말해서 암 세포에서 수용체 분자 차원의 변이가 형성되어 트라이알을 피할 수 있게 되었다는 뜻이다. 그 의미는 첫째 트라이알에 대한 내성을 갖게 되었다는 뜻과, 둘째 다른 정상세포까지 괴사시킬 수 있는 부작용을 안고 있다는 뜻을 포함한다.

트라이알의 문제점에 도전하는 새로운 항암치료 방식으로 등장한 “사멸억제”(DDIAS: DNA damage-induced apoptotic suppressor) 메커니즘은 DNA 손상을 유도하여 세포사멸의 자기죽음을 거꾸로 억제하는 유전자 작동 메커니즘인데, 실제로 폐암과 간암에서 그 발현이 확인되었다. 사멸억제(DDIAS) 메커니즘을 찾아내면 그 메커니즘을 거꾸로 작용시켜 암세포를 공격한다는 아이디어를 실험적으로 보여주었다. 즉 사멸억제(DDIAS)를 특이적 타겟으로 만들어 해당 타겟을 표적으로 항암치료가 가능해진다는 것이다.(Im and Misun Won et al. 2016)

사멸억제(DDIAS) DNA는 해당 수용체에 붙는 단백질에 결합되어 세포사멸을 유도하는 신호를 차단한다. 유도신호 복합체 형성을 저지하여 앞서 말한 세포자기죽음을 유도하는 카스파스(Caspases-8) 단백질 군을 거꾸로 분해하여 없애버리면서 세포죽음의 메커니즘이 정지된다. 결론적으로 말해서 이런 메커니즘을 정확히 이해하고 그것을 거꾸로 이용할 수 있다면 해당 암 세포를 처치자의 의도대로 괴사시킬 수 있을 것임을 한국의 임주영과 원미선 연구팀이 밝혔다.(Im and Misun Won et al. 2018)

## 6. 암에 대한 진화생태학적 해석과 반론

대부분의 질병치료에서 그러하듯이 암 의학에서도 치료제에 대한 내성이 가장 큰 장애요인이다. 외부 약물의 효과를 저지하기 위하여 약물을 거꾸로 비활성화시키도록 변이하거나, 약물 자체를 세포 안으로 혹은 수용체 근처로 접근하지 못하도록 스스로 변이를 일으키거나, 약물이 타겟으로 하는 암 세포 막의 표적 자체의 유전적 구조변이를 일으키거나, 세포사멸을 유도하는 단백질을 분해하도록 변형하는 등 다양한 방식으로 암 세포는 외부 치료약물에 대한 내성을 갖는다. 내성은 기본적으로 외부대상을 인식할 수 있는 인지능력과 그것을 도피하는 능력 혹은 대상을 공격하여 전투에 승리하는 능력이다. 항생제에 대하여 박테리아가 내성을 갖거나, 바이러스가 항바이러스 약물에 대하여 내성을 갖게 되는 것은 자기 자신의 세포나 단백질의 생화학적 구조를 바꾸는 과정을 통해서 가능하며, 그런 과정은 진화적 변이의 다양성과 그에 대한 압축된 적응선택에 해당한다.(최종덕 2017, 42-50)

암 세포에서 내성 형성의 기간은 짧지만 그 과정은 장구한 진화과정을 압축해 놓은 것과 비슷하다. 세포 차원이 아니라 HIV와 같이 바이러스의 경우 항바이러스에 대한 내성 형성의 기간은 더 짧다. 다세포 유기체일수록 변이에 대한 적응시간은 길어진다. 그 대신 암세포와 정상세포, 신체 전체와 장내 세균Gut Microbiota(류재현 2017), 암세포와 항암약물, 바이러스와 관련 전염성 질병 등, 숙주와 기생체 혹은 정상과 비정상, 자기self와 비자기non-self 그리고

약물과 내성주체 사이에는 앞서 말했듯이 공격과 포획이나 회피와 거부 관계 외에 공존과 병존의 관계도 가능하다.

암의 생태학적 측면을 가장 잘 보여준 책 『암의 생태학과 진화』(Ujvari et al. 2017, Ecology and Evolution of Cancer)는 암과 관련한 진화생태학적 연구 성과를 체계적으로 정리해준 우수한 작품으로 평가받고 있다. 이 책은 암을 바라보는 5가지 원칙을 제시하고 있는데, (i) 신체 내부의 종양도 전체 신체의 진화적 소산물이라는 진화의 원칙, (ii) 신체 내부의 미시환경과 항상 상호작용하는 역동성의 개방시스템의 원칙, (iii) 주변 조건과 경쟁과 협동을 유지하는 행동생태주의 원칙, (iv) 그림에도 불구하고 암세포가 일정한 희소 비율로만 존속가능하다는 제한 원칙, (v) 암이 상존할 수밖에 없는 진화의학적 원칙이 그것이다.(Ujvari, Roche and Thomas eds. 2017) 이러한 원칙으로부터 암세포는 주변 환경과 단절된 고립대상이 아니라 항상 자신을 변화시키고 환경에 적응해가며 역동적이며 생태적인 존재라는 뜻으로 암은 주변 세포와 더불어 전체 신체를 구성하는 하나의 “니치구성체” niche construction로 볼 수 있다.(Ibrahim-Hashim, Gillies, Brown, Gatenby 2017)

이런 관점에서는 암세포와 주변 세포를 비정상과 정상이라는 구분법을 통해서 단절적으로 구획할 수 없다. 정상과 비정상의 병리적 경계가 고정된 것이 아니며 내부 상태는 항상 외부 환경에 상호관계를 가진다는 앞의 니치구성체로서 암을 이해한다면 실질적인 암 치료 관련 임상 의학의 실질적인 발전이 가능할 것으로 여겨진다. 치료는 대상을 몰살시키는 제거주의 외에 공존방식도 있다. 쉽게 말해서 암의 존재를 인정하지만 나의 건강장수에 문제를 일으키지 않도록 조절하는 방식이다. 그 사례는 이미 현재의 의학이 알고 있다. 그런 사례의 한 측면은 현대의학이 생기기 전에도 암은 우리 몸에 존재했었다는 점과 또 다른 측면은 지금도 암세포를 지닌 채 자연수명을 다할 수 있다는 점이다. 이 두 가지 측면을 생의학적 연구프로젝트로 연관한다면 사멸억제(DDIAS) 메커니즘 연구도 미래의 내성 사이클에 걸리지 않고 실질적인 기대효과를 얻을 수 있을 것이라는 희망을 가질 수 있다.

진화의학자 스텐즈의 견해처럼 암을 문화적 질병으로 보는 관점도 가능하다. 인간은 다른 생물종보다 암 유발이 높다. 그 이유 중의 하나가 인간의 물질문명이라고 보는 입장이다. 예를 들면 아래와 같은 이유로 암 발생이 늘어났다는 생각이다. i)인간은 과거보다 생존기간이 길어졌고 더 긴 생식기간을 갖게 되었기 때문에 암 발생 위험에 더 노출될 수밖에 없다. ii)담배, 알코올, 고칼로리 음식, 고지방음식, 이산화탄소나 플라스틱 물질증가 등의 인공재해와 같이 농업혁명과 산업혁명에 기인한 새로운 위험요소들에 대해 인간은 아직 적응되지 않았기 때문이다. iii)몇몇 암들은 문화적으로 갑자기 형성된 인간의 피임행위로 말미암아 크게 증가된 세포 돌연변이가 원인이라고 추정되기 때문이다.(Stearns 2012, 4309)

반면 암 질병을 진화의학 혹은 생태적 관점과 연관시킬 필요 없다는 취리히 대학의 제르망 Pierre-Luc Germain 교수의 주장도 그 논리적 정당성을 가질 수 있다. 제르망에 따르면 암세포 발현은 다원진화론으로 설명되기 부족한 복잡한 메커니즘에 기인한다고 한다. 진화학과 생태적 관점으로 건강세포의 발생과 대사 그리고 사멸과정이 설명될 수 있지만 암세포 발생은 예외라는 것이다.(Germain 2012)

암세포와 정상세포 사이의 공존이 가능한가 문제는 생태주의 세포론에서 중요한 논지일 것이다. 암세포의 존재를 우리 몸속 장내세균의 공존과 같은 개념으로 이해한다면 과도한 생태주의 해석이라는 점이다. 암세포와 환자 사이의 평화로운 공존은 불가능한데, 그 이유는 암세포와 일반세포 사이에 상생 공존이 가능하지 않기 때문이라고 생각한다는 점이다. 암세포를 공격하여 목표물을 제거하고 정상세포가 자리 잡도록 하여 사람이 생존하거나 그렇지 않으면 암세포에 의해 정상세포가 공격당해 결국 암환자는 사망하는 이분법적 경우 외에 없을 것이라는 것이다.

최근 코이트 연구팀의 연구성과에 의하면 전부는 아니지만 일부 암 세포의 경우 암세포와 일반세포 사이 공존이나 병존의 관계가 가능하다고 한다. 대장균에 의한 장내 세균과 신체건강을 지지하는 미생물 생태주의는 한 인간이 혹은 하나의 온전한 유기체가 자신의 부분으로 존재하는 미생물과 경쟁과 협동의 줄타기를 하면서 전체로서 생물학적 네트워크를 항상적으로 유지시킬 수 있다는 것이다. 그래서 암세포의 발현도 노화의 한 과정이라고 본다. 암세포의 증식 속도가 느려서 자연사와 함께 평화로운 공존으로 진행되는 것도 암 발현의 한 사례이다.(Coyte, Schluter and Foster 2015)

## 7. 진화사적 공존으로서 암세포<sup>2)</sup>

생명체는 생명세포가 생겨난 20억 년 전부터 암과 격전을 겪고 있다. 다세포 유기체의 세포들은 서로 협력하고 조직하고 공생하는 활동을 통해서 다세포 생명을 유지할 수 있다. 박테리아나 원생생물이나 효모균 같은 단일세포는 단지 혼자만이 자신의 단일 세포를 유지시켜야 한다. 다세포 생명이 생기기 이전 17억년 동안 단일세포의 생명체는 암의 문제를 겪지 않았다. 이 말은 다세포 생명체가 생기면서 암이 시작되었다는 뜻이다. 다세포 생명체라는 것 자체가 암에서 피할 수 없다는 뜻이기도 한다. 실증적으로 170만 년 전 원시인류 화석에서 암세포 흔적이 발견되었다. 나아가 1억 년 전 조류나 어류 및 포유류 화석에서도 암의 증거를 찾을 수 있었다. 어쨌든 암의 존재는 생명의 시작과 연관되어 있다. 이런 견해는 암세포와 정상세포의 공존 관계를 중시한다. 암을 다루기 위하여 암의 진화론적이고 생태학적인 공존의 동력학을 이해하는 일이 중요하다. 숙주인 인간 관점이 아니라 암세포 관점에서 암세포를 본다면 완전히 다른 시각의 암 정체성을 볼 수 있다.

협동성 및 게임이론 전문가이며 『속이고 속는 세포』(2020)의 저자인 액티피스Athena Aktipis는 암세포 관점에서 암세포를 재해석했다. 정상세포와 암세포는 진화론적 상호공존 관계임을 강조한다. 액티피스는 공존성 개념을 말하기 위해 사막 선인장의 형체변형을 사례로 들었다. 뿔모양선인장crested cactus은 사막 선인장인데, 형체 돌연변이가 일어나서 선인장 성장부위가 기괴한 왕관모습이나 흑이 붙은 기하학적 모양을 갖는다. 이는 사막폭풍에 의한 박테리아나 바이러스성 돌연변이이거나 간혹 성장과정에서 생기는 발생학적 변이로 여겨진다. 그 모습 또한 유일하지 않고 선인장마다 다르다. 개체마다 다른 변형의 특징은 실은 소나무에서 민들레에 이르는 다양한 식물류에 공통적이다. 이런 식의 식물 성장변형을 “변체 합생”fasciation이라고 한다. 대체로 이런 변형된 변체 합생은 자신의 꽃도 피우지 못하며 씨를 맺어 퍼트리지도 못한다. 그러나 그 특이한 모습 때문에 이런 식물들이 정원 조경용으로 품종 육종사들에

2) 이 절은 『생물철학』(최종덕 2022년9월 발간예정) 7장에서 따왔음.

의해 키워지고 보존된다. 벚모양선인장도 마찬가지로 암세포(식물에서는 “암”이라는 표현이 적용되지 않으므로 액티피스는 “유사암”cancer-loke이라는 표현을 썼다) 형성에도 불구하고 수십 년 동안 생존해 왔다. 암이 바로 생명 일반에서 생길 수 있는 “변체 합생”으로 볼 수 있다는 점에서 출발한다. 진화사 측면에서 암 혹은 암 유형은 모든 다세포 생명체(버섯, 산호, 알제아 수초에서 곤충이나 포유류, 야생동물이나 가축이나 동물원 동물이나)에 수반하는 필연의 존재라고 액티피스는 말한다(Aktipis 2020)

앞서 말했듯이 암세포의 진화론적 기원은 20억년 이상의 다세포 형성기 때부터라서 암세포와 정상세포 사이의 관계는 근연인 외에 궁극원인(궁극인)을 이해하는 것도 중요하다. 근연인 방식의 치료는 전쟁 메타포에 전적으로 의존한다. 암과의 전쟁은 개인의 전쟁만이 아니라 인류 전체의 전쟁이며 다세포 생명체 전체의 전쟁이기도 하다. 대형 전쟁은 되도록 피하는 전략이 실질적일 수 있다. 암과의 전쟁에서도 궁극인을 찾는 암치료 방식이 실제로 유의미하다. 물론 모든 궁극인은 자체로 해명되기 어려운 기원을 가지고 있다. 마찬가지로 암의 궁극인을 진화사 측면에서 추측할 수 있으나 당장의 치료요법으로 사용하기 쉽지 않다. 궁극인 접근법으로 개별 암환자의 치료를 당장 개선시키기 쉽지 않다는 뜻이다. 그럼에도 불구하고 근연인 지향의 암을 이해하는 방식과 궁극인 지향의 암을 이해하는 방식을 결합함으로써 더 나은 치료가 기대될 수 있다.

## 8. 노화와 질병에 인문학적 이해

죽음은 필연적이지만 노화와 질병은 필연적인 원인에 의해 특정적으로 결정되지 않는다. 질병을 포함한 노화는 자연적이지만, 문명화된 현대사회에서 노화속도는 가변적이다. 지금까지 노화란 피할 수 없으며(inevitable), 노화란 필연적이라는(necessary) 관념이 지배적이었다. 그러나 이러한 관념은 통상적이기는 하지만 생물학적 진리라고 할 수 없다는 것이 노화학의 선구자인 커쿠우드의 주장이다. 인체의 노화를 피할 수도 없고 필연적이라는 생각이 임상적으로나 이론적으로 결정적인 오류임을 지적함으로써 유명해진 커쿠우드는 노화를 막는 절대적인 법칙이 없지만 그렇다고 해서 노화에 대하여 인간이 할 수 있는 것이 아무것도 없다는 기존의 생각을 거부한다(Kirkwood 1999, 52).

문명화와 더불어 인간은 자신의 몸을 더 많이 조절할 수 있게 되었다. 그 중에서 외부의 물질적 영향력을 관리할 수 있게 되었는데, 현대인의 외부 물질적 영향력은 크게 (i) 섭생, (ii) 자연환경, (iii) 사회적 조건 그리고 (iv) 의료조건을 들 수 있다. 산업혁명 이후 이미 이런 물질적 영향력은 상당한 정도로 개선되었으며, 이에 따라 노화속도와 평균수명의 변화가 두드러졌다. 물질적 영향력으로, 첫째 섭생은 어떤 음식을 어떤 방식으로 섭취하느냐 문제이다. 혹은 자연 상태의 독성물질에 대한 노출여부도 중요하다. 둘째 자연환경으로는 호흡하는 공기의 상태나 위도 및 해와 바람 등의 날씨 관계, 그리고 거주지의 지리적 조건 등이다. 셋째 사회적 조건으로서 노동환경에서 오는 각종의 스트레스는 인체 체계에 큰 영향력을 끼친다. 심리적 스트레스는 뉴런을 포함한 모든 세포의 활동과 기능에 변화를 줄 수 있으며, 후성유전학 epigenetics 입장에서 유전자의 메틸기 변화를 촉발하여 이상 노화현상으로 이어질 수 있다. 넷째 의료조건은 보건위생의 환경에서부터 첨단 생의학에 기반 한 의료복지의 범위를 포함한다. 현대 문명시대 만큼이나 고대사회조차도 의료조건은 노화를 결정하는 중요한 영향력으로

인식되었다. 민속의료인류학에서 말하는 주술치료에서부터 오늘의 국민건강보험제도에 이르기까지 의료사회적 조건은 노화속도 조절에 상당한 영향력을 미치고 있음을 부정할 수 없다. 외부 조건인 섭생, 자연환경, 사회적 조건 그리고 의료조건이 신체 노화에 주요한 영향력을 준다는 점은 거꾸로 말해서 앞의 네 가지 조건을 개선하면 건강노화에 도달할 수 있다는 뜻과 같다.

문명에 의존한 노화속도 조절이 어떻게 중요한지, 나아가 자연에 의존한 자연치유와 문명화된 대사성 질병의 자기관리가 얼마나 중요한지는 우선 자기 몸의 개방성을 이해하는 데서 가능하다. 몸의 이해는 나의 몸이 나만의 소유물이 아니라 타자에게 열려 있다는 것을 깨닫는 것에서 시작된다. 열린 세계에 나의 몸을 던지면서(기투) 그동안 익숙했다고 생각했던 외부 세계가 거꾸로 생소해진다. 이런 생소함을 거부하지 않고 받아들이는 자세가 바로 건강노화의 핵심이다. 통상적으로 노화되는 몸은 (i) 관념을 현실로 오해하거나 (ii) 편향에 빠지기 쉽고 (iii) 새로운 것을 거부하며 (iv) 자신의 노화를 지나간 젊음과 철저히 단절시킴으로써 고립된 불행이라고 생각한다. 그러면서 노화는 오히려 더 노화되며, 자신의 몸은 타자와 고립된 채 자기 안에 갇혀진다. 한국의 대표적인 의철학자 강신익은 ‘늙어감’을 익숙해지다가 다시 낯설어지는 과정이라고 표현했다. 다시 말해서 살아가는 삶의 전개 자체가 노화라는 것이다. 노화는 인생이며 삶 자체이다. 노화는 젊음과 단절된 질병이 아니라 삶의 연속된 여정이다.(강신익 2010)

노화이론 하나 하나는 과학적 탐구과정의 일환이지 그 이론 자체가 노화방지의 실천적 임상결과를 제공하는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고 그런 이론들이 상업화의 물결 속에서 ‘한방에’ 노화를 해결한다는 의료 비즈니스의 도구로 오용되기도 한다. 도구화의 위험은 나와 내가 속한 공동체에 밀착된 마법의 욕망과 깊이 연관되어 있다. 의료 부문에서 마법의 욕망은 4가지 주체의 욕망이 결합되어 드러난다. 첫째 돈을 더 벌려는 기업의 자본욕망, 둘째 다른 나라보다 앞선 기술을 먼저 개발해야 한다는 정책압력에 밀린 국가기관의 상위욕망, 셋째 임상데이터와 비보험 치료를 선호하는 의료기관의 확장욕망 그리고 넷째 어차피 아프다면 이러거나 저러거나 마지막 마법에 도전해보겠다는 환자의 기대욕망이 결합되어 노화방지의학은 더 번성해가면서, 그 부작용과 피해도 더 커지게 된다. 거꾸로 노화방지의학의 피해를 축소하려면 앞서 말한 모든 주체가 자신의 욕망을 버리면 된다고 간단히 말할 수 있을까? 그렇지 않다.

질병과 노화에 대해 불안해하는 문화적 증상은 삶과 죽음이 단절되는 데 있다. 그런 단절 속에서 생명의 소외가 나타난다. 생명은 죽음을 인지하고 있을 때 생명다위지며, 생명이 죽음과 단절되면 그 소외의 깊이는 더 깊어진다. 마찬가지로 노화를 인정하면서 생명은 더 생명다위지며, 노화를 거부하면서 생명은 소외되어 간다. 그래서 노화하는 나는 나의 몸에 대한 주체적 자각을 요청한다. 나의 몸을 타자에 맡기지 않고 나 자신의 것으로 되찾는 일이 노화를 이해하는 첫 단계이다. 노화를 타자화시켜 그렇게 대상화된 몸을 찾는다는 뜻이다. 예를 들어 텔로미어 관련하여 개별화된 생의학 이론에서는 텔로미어 감소로 인한 개별 세포 하나하나 마다의 세포죽음 과정을 노화라고 하지만, 삶의 실존에서는 생명의 존속, 삶의 전개가 작동되는 피드백 전체과정을 노화라고 부른다. 생의학 이론은 질병과 노화되어지는 신체를 분석하기 위한 이론 중심적 입구 전략으로 비유된다면, 삶의 실존은 우리의 몸이 어떻게 행동하고 실천해야 노화를 방지할 수 있는지에 대한 전체적인 인간중심적 출구 전략으로 비유될 수 있다. 이론중심 전략은 타자의 실존에 나의 실존을 묻어버리고 가는 타자화 된 순환을 낳는다. 반면

실존 중심 전략은 나의 몸이 노화되건, 질병에 닥쳤건, 죽음에 이르렀건, 혹은 건강하건 관계 없이 나의 몸에 대해서 나 스스로 주인이라는 자아의 자각을 낳는다. 실존의 삶이란 구체적으로 말해서 첫째 내가 태어나면서 이미 나의 노화가 시작되어 가고 있음을 인정하며, 둘째 나의 삶과 죽음이 별개의 세상이 아니라 내 생명성의 하나임을 자각하는 일이다. 이런 나의 실존을 구체적으로 인지하는 것이 바로 질병과 노화의 인식론적 시선이다. <끝>

#### 참고자료1 : 야생종과 문화종의 수명

야생 포유류에서는 늙음이 없는 듯한 늙음과 죽음의 관계가 어느 정도 유지된다. 특히 연어와 같은 회유성 어종에서는 늙음과 죽음의 근접현상이 두드러진다. 쉽게 말해서 수명 전체 시간 중에서 늙음의 시간이 매우 짧다는 점이다. 반면 가축동물이나 인간종은 죽음에 닿는 늙음의 시간이 상대적으로 길다. 늙음과 죽음의 관계에서 이러한 차이는 당연한 듯 여겨질 수 있다. 그러나 이러한 차이를 주목하는 것이 노화과학을 위한 구체적인 철학적 방법론을 제공할 수 있다.

건강한 늙음이 생명 연장 혹은 수명 연장을 의미하지 않는다. 다시 말해서 건강한 늙음은 장수를 위한 필요조건이지만 충분조건은 아니다. 또한 건강한 늙음에는 유전적 요소의 작용이 필요하지만 환경요소들 혹은 사회적 요소들의 작용도 필수적이다. 건강한 늙음의 사회적 요소 중에서 생활습관이 가장 중요한 필요조건이라고 현대의학은 말하고 있다. 건강한 늙음을 위해서 어느 특정 요인이 충분한 조건을 갖추는 것은 없다. 마찬가지로 장수를 위해서 어느 특정의 요인이 충분한 조건을 충족한다고 말하기 어렵다.

늙음과 죽음은 어디까지 그리고 얼마나 상관적인가? 늙음 현상은 호르몬 분비의 변화와 밀접하지만, 동시에 내외적 원인에 의해 면역체계에 이상 때문이기도 하다. 심장활동이 원만하지 않으며, 체온 항상성 유지가 점점 어렵게 되며 신장과 폐의 여과 능력도 떨어지고, 관절 윤활성이 감소하고 동맥경화가 시작되기도 한다. 쉽게 말해서 주름살이나 흰머리가 늘어나고, 혹은 2형 당뇨와 고혈압이 생기고 근력과 관절이 약해지면서 결국 죽게 될 것이라는 점을 우리는 누구나 알고 있다. 다시 말해서 점점 늙어가다 마지막에 죽음을 맞게 된다는 생각이 상식적이며 일상적이기도 하다. 이런 경우 늙음은 죽음을 향한 선형적 관계라고 말할 수 있다.

사람이나 가축의 경우 늙어가는 모습들이 시간의 계기에 따라 적나라하게 드러난다. 사람이 허리가 꼬부라지고 눈이 잘 안 보이고 기력이 없어서 걸지도 못하게 되듯이, 집에서 키우는 반려동물도 나이가 많이 들면 털이 빠지고 물골이 흉해지고, 신부전증에 관절통으로 잘 걸지도 못하기는 거의 사람이나 마찬가지로이다. 사람과 더불어 사는 소 같은 가축의 경우에서도 늙어가는 소의 모습을 거의 사람이나 마찬가지로 볼 수 있다. 그러다가 언젠가는 애처롭게 죽고 만다. 이런 경우 죽음에 가까워질수록 늙음의 정도는 더한다. 점점 더 늙어지다가 마지막에 죽게 된다는 뜻이다. 이렇게 인간의 노화나 문화적으로 길들여진 가축동물의 노화를 나는 '문화종의 노화'라고 표현했다.(최종덕 2011)

반면 늙음의 증상이 크게 드러나지 않은 상태에서 죽음을 맞는 경우도 많다. 다시 말해서 연속적으로 늙는 자연적 현상이 자연적인 죽음의 특정 계기에 필요조건이기는 하지만 충분조건

이 아니다. 논리적으로는 늙는 이유와 죽는 이유가 질적으로 동일하지 않을 수도 있다. 예를 들어 야생동물은 사람이나 가축처럼 서서히 늙어가다가 죽는 것이 아니라 갑자기 죽는 것처럼 보인다. 야생동물 역시 늙어가겠지만 그런 늙음 현상이 장애증상으로 쉽게 노출되지 않는다. 단순히 그런 야생동물의 늙은 모습이 사람들에게 드러나지 않아서가 아니라, 노화의 행동장애 기간이 아주 짧기 때문에 늙은 모습이 안 보일 수 있다. 겉보기에는 성체로서 정상적인 활동을 하다가 어느 특정 계기에 이르러 갑자기 죽음을 맞는 것처럼 보일 수 있다.

포유류를 제외한 많은 동물에서 후손으로 유전자를 이어주는 생식활동인 산란 과정을 마치면서 얼마가지 않아 죽음을 맞이하는 경우가 많다. 예를 들어 산란 목적으로 자신의 탄생지로 돌아오는 회귀성 어류 대부분은 자신이 부화한 원래의 하천 상류로 회귀하여 산란 목적을 이룬 이후 즉시 죽음을 맞이한다. 회유 어종에서 노화 현상은 일생에 한번 하는 산란 전후 아주 짧은 기간 동안 (노화에 해당한다고 여겨지는) 비늘 색깔이 변하는 것처럼 외형상 특이현상이 발생한 후 곧 죽음을 맞는다. 그들의 죽음 직전 발생하는 신체적 변화는 전해질 농도저하 및 체액 삼투압 증가에 따른 생리적 결과로 유추되지만, 그러한 생리적 변화가 생물종마다 다른 기대수명 막바지에 치우쳐서 급격히 나타난다. 나는 이러한 노화를 '야생종의 노화'라고 표현한다.(최종덕 2011)

문화종의 노화가 야생종의 노화와 다른 점을 면밀하게 관찰하고 분석한다면 인간의 건강장수에 도움이 될 것이다. 야생종의 노화와 문화종의 노화 사이 차이는 죽음에 이르는 노화가 급격히 발생하는지 아니면 서서히 발생하는 지에 대한 것이며, 이렇게 관찰된 거시적 차이를 분자적 차원에서 분석하는 일은 노화를 이해하는 데 중요하다. 인간이나 가축동물과 같이 문화종의 노화는 문화종이 속한 문화환경에 의해 자신의 원래 기대수명이 증가하는 방향으로 영향을 받는다. 반면 야생종은 기대수명에서 늙음으로 인한 활동장애 기간이 차지하는 비율이 아주 적다. 문화종의 노화는 물리적 환경과 영양학적 환경에 의한 문화적 영향력을 많이 받기 때문에 기대수명의 연장이 가능하다는 뜻이다.

문화종으로서 인간의 경우 생식가능 시기 이후에도 연장된 기대수명의 결과는 장구한 시간동안 거쳐 온 문명진화의 소산물이다. 생명종의 대부분을 차지하는 야생종의 자연생명은 자연선택의 진화압력을 통해 개체의 신체 보존 그 자체보다는 성장과 증식에 더 많은 투자를 하도록 진화해왔다. 개체유지보다는 생명의 후손번식을 중요하게끔 진화해 왔다는 뜻이다. 개체 번식이 끝나면 개체 유지에 사용하는 에너지를 감소하도록 진화되었다는 뜻이며, 결국 번식활동 이후 얼마가지 않아 죽음을 맞이하게 된다는 점이 야생종 노화의 진화적 특징이다.

한편 인간과 같은 문화종에서는 증식과 후손번식에 드는 에너지를 절약하여 개체유지 및 보수에 많은 에너지를 들인다. 이렇게 개체번식과 개체유지 사이에는 서로 트레이드오프trade-off 관계가 유지된다. 개체유지와 보수에 소모되는 에너지와 성장과 증식에 드는 에너지는 서로에게 상쇄적 관계라는 뜻으로 노화의학의 선구자인 커크우드Tom Kirkwood는 트레이드오프라는 표현을 사용했다. 트레이드오프 개념은 진화의학 챕터에서 충분히 설명했는데, 커크우드는 트레이드오프 개념을 노화과학에 적용하여 노화 현상의 많은 것을 설명했다.(Kirkwood 2010, 29)

기대수명은 진화적으로 늘어났지만 후손을 번성시킬 수 있는 생식가능한 건강수명은 기대수명에 미치지 못한다. 그 결과가 늙음의 시간이 상대적으로 길게 된 이유이다. 기대수명과 생식기간의 차이는 문화종과 야생종의 차이이며, 그 차이의 의과학적 의미를 파악할 수 있다면 문화종의 대표자인 인간에게 발현되는 노화와 질병을 설명하는 또 다른 의학적 개념장치가 생성될 수 있을 것이다.

## 참고자료2 : 노화방지의학에서 노화의학으로

사람들은 장수와 노화방지에 관한 과학뉴스에 귀가 솔깃해진다. 그러나 장수와 노화방지에 관한 절대적인 정답은 없으며, 이론적 연구 성과물도 실제로 우리 몸에 적용될 정도로 입증된 것은 많지 않다. 노화 관련 과학이론들은 그 하나하나마다 이론적 비중이 매우 크지만, 의생명 자본에 농락되어 사람(환자)에 적용하는 임상적 모험을 함부로 할 수 없다. 예를 들어 한국 식약처 허가를 받고 2017년부터 퇴행성 관절염 치료로 출시된 모 기업의 유전자 치료제는 결국 의사와 환자에게 부작용의 트라우마를 안겨주었다. 세포 치료제는 유전자라는 이상화된 이름으로 마법의 약으로 오해될 수 있어서 그 트라우마는 더 깊어질 수 있다.

우리는 간혹 몸의 세포가 내 몸과 다른 물리적 구성물로만 착각하곤 한다. 세포는 그 자체로 살아있는 것이어서 세포 하나하나의 시간에 따라서 발생학적 변화의 경로를 발현시킨다. 소위 유전자 치료는 세포 생성에 도움이 되는 것은 분명하지만 그 새로 형성된 세포가 발생학적으로 어떻게 발현될지에 고나한 지식은 여전히 미흡하다. 사람들은 매체에서 등장되는 과학뉴스의 소식들을 획기적이고 혁신적인 해결책으로 오해하기도 한다. 과학연구의 논문들은 치열한 실험실 현장에 몸을 바친 연구자들이 이뤄낸 결실이지만, 그 논문의 내용은 연구자의 손에서 떠나가고 기업자본에 종속되면서 자칫 ‘이상화된 과학이론’, 즉 과학의 신화화가 될 잠재성을 품고 있다. 노화이론도 마찬가지다.(최종덕 2012)

노화이론에서 이상화 현상은 노화방지의학이 자본권력에 종속될 때 나타난다. 노화방지의학(Anti-Aging Medicine)이라는 표현 자체에서 우리는 이런 종속의 우려를 엿볼 수 있다. 노화방지의학의 개념은 1993년 미국 노화방지의학회(American Academy of Anti-Aging Medicine)가 창립되면서 사용되기 시작했다. 물론 1960년대부터 노화방지치료anti-aging treatment라는 임상용어는 있었으나, 1993년 앞의 학회창립을 주도하고 초대 회장이었던 클라츠(Ronald M. Klatz) 박사가 “노화방지의학”Anti-Aging Medicine이라는 개념을 처음 만들었다. 이후 노화방지 관련 비즈니스는 더 확장되었고 관련 연구개발도 촉진되었다.

노화방지의학은 기본적으로 자연적인 노화 과정과 현상을 인위적으로 조절하여 노화 속도와 노화 증상을 늦추거나 완화시킨다는 목적과 방법을 수반한다. 노화방지의학은 질병이나 노화를 오로지 부정적인 것으로 간주하여 그런 부정적 사태나 사건을 지연시키거나 제거함으로써 건강과 장수를 기대한다는 방법론적 기초 위에 성립한다. 이와 관련하여 미국 노화방지의학회는 노화방지와 장수 요건은 아래의 5가지 키워드로 설명된다고 2001년에 발표했다. 발표내용은 2001년 시점에서 볼 때 상당히 획기적이었는데, 다섯 가지 키워드는 (i)배아줄기세포를 이용한 유전공학 (ii)단백질에서 장기기관에 이르는 복제기술과 이식기술 (iii)인체생물학에 적용될 나노기술 (iv)인공장기 (v)신경세포연구이다.(International Longevity Center 2001)



인위적인 방법을 통하여 질병과 노화를 방지하고 건강과 장수를 촉진하려는 관련 연구는 목적 의식은 강하지만 유의미한 성과를 얻기가 가장 어려운 임상영역이다. 올스키와 칸느 그리고 헤이플릭 한계이론으로 유명해진 헤이플릭은 한창 유행을 타고 있던 노화방지의학에 대하여 제동을 걸었다. 이들은 자신들의 연구논문 제목으로서 그 유명한 “젊음의 샘은 없다” No truth to the fountain of youth라는 문구를 그대로 사용하면서, 노화는 방지하는 것이 아니라 노화의 질을 높이는 것이 실질적인 노인의학의 핵심이라고 주장했다(Olshansky, Hayflick and Carnes 2002). 이후 ‘노화방지의학 전쟁’(the war on anti-aging medicine)이라는 이름으로 치열한 논쟁이 있었다. 이미 그 이전부터 노화방지의학이라는 우상화된 의학의 이름으로 각종 관련 약제들이 시장에 몰려들었고, 상업광고의 피해가 속출하면서 미국 상원 위원회는 2001년 노화특별위원회The U.S. Senate Special Committee on Aging를 구성하고 관련 청문회까지 열었을 정도였다. 미국립보건원은 안티에이징 관련 기적의 약제들에 miracle drugs 대한 경고를 보냈으며 국민들에게 속지 말도록 안내했다.(Binstock 2004)

이후 노화방지의학이라는 용어 외에 장수의학(Longevity medicine), 성공적인 노화 (successful aging), 건강노화(healthy aging), 최적화 노화(optimal aging), 품격의 노화 (aging gracefully)라는 용어를 긍정적으로 도입하여 노화방지의학에 대한 전쟁의 칼끝은 무뎌지게 되었다. 노화를 방지하는 의학을 완전히 부정하는 것이 아니라 노화방지라는 이미지를 자본의 수단으로 노화방지의학이 노화산업 비즈니스로 되는 것을 방지하자는 뜻을 실현하려는 의철학의 연구들이 늘어났다. 이런 연구의 큰 틀은 노화의 질을 높이는 데 목적을 둔다. 이 책에서는 산업화의 종속되지 않는 노화 관련 의학연구 범주를 노화의학(medicine of aging) 이라고 따로 정의한다.

#### <참고문헌>

- 강신익 2010, 「노화의 과학과 나이듦의 철학」, 『의철학연구』 10집: 29-60
- 류재현 2017, “장내 미생물에 대한 이해와 기능성 장질환에서 프로바이오틱스의 유용성”, Ewha Med J 2017; 40(1): 22-28
- 최종덕 2011, 「노화의 과학: 우상이론에서 상식이론으로」, 『의철학연구』 11집: 57-79
- 최종덕 2012, “진화에서 인과성과 우연성의 통합적 설명: 역사적 제한”, 『과학철학』 15권1호
- 최종덕 2017, “싸울 것인가 도망갈 것인가, 면역학의 진화의학적 구조, 그 철학적 의미”, 『과학철학』 20(1)
- 최종덕 2014/2022, 『생물철학』 생각의 힘
- 최종덕 2020, 『의학의 철학』 씨아이알
- 홍은영 2013, 「우리 시대의 죽음담론에 대한 시론」, 『의철학연구』 16집: 87-114
- Aktipis, Athena 2020, The Cheating Cell: How Evolution Helps Us Understanding and Treat Cancer. Princeton University Press.
- Armanios, Mary, Jonathan K. Alder, Vidya Sagar Hanumanthu, Margaret A. Strong, Amy E. DeZern, Susan E. Stanley, Clifford M. Takemoto, Ludmilla Danilova, Carolyn D. Applegate, Stephen G. Bolton, David W. Mohr, Robert A. Brodsky, James F. Casella, Carol W. Greider, J. Brooks Jackson. 2018, “Diagnostic

- utility of telomere length testing in a hospital-based setting”, PNAS March 6, 2018; 115 (10): E2358-E2365.
- Axelrad, M. D., Budagov, T., Atzmon, G. 2013, "Telomere Length and Telomerase Activity; A Yin and Yang of Cell Senescence", J. Vis. Exp. (75)
- Ujvari, Beata, Roche, Benjamin and Thomas, Frédéric(eds.) 2017, Ecology and Evolution of Cancer, Academic Press.
- Binstock, Robert H. 2004, "Anti-Aging Medicine: The History: Anti-Aging Medicine and Research: A Realm of Conflict and Profound Societal Implications", The Journals of Gerontology: Series A, 2004; 59(6): B523-B533
- Chen and Podlevsky 2016, "Telomeres and Telomerase", Encyclopedia of Cell Biology Volume 1: 418-425
- Coyte, Katharine Z., Jonas Schluter, Kevin R. Foster, 2015, "The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability", Science 06 Nov 2015; 350(6261): 663-666
- Germain, Pierre-Luc 2012, "Cancer cells and adaptive explanations", Biology & Philosophy, November 2012; 27(6): 785-810
- Gluckman and Hanson 2007, Mismatch: Why Our World No Longer Fits Our Bodies, Oxford Univ. Press
- Herron and Freeman 2014/2016, Evolutionary Analysis, 5th ed. (김원 외 옮김, 진화적 분석, 바이오사이언스, 2016)
- Ibrahim-Hashim, Arig, Robert J. Gillies, Joel S. Brown, Robert A. Gatenby 2017, "Coevolution of Tumor Cells and Their Microenvironment: "Niche Construction in Cancer", in Ecology and Evolution of Cancer, 2017, Chap.8
- Im, Joo-Young, Kang-Woo Lee, Kyoung-Jae Won, Bo-Kyung Kim, Hyun Seung Ban, Sung-Hoon Yoon, Young-Ju Lee, Young-Joo Kim, Kyung-Bin Song, Misun Won 2016, "DNA damage-induced apoptosis suppressor (DDIAS), a novel target of NFATc1, is associated with cisplatin resistance in lung cancer", Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research 1863: I (January 2016) pp. 40-49.
- International Longevity Center, 2001. Workshop Report: "Is There an "Anti-aging" Medicine?" New York: International Longevity Center-USA.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. 1972, "Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics", British Journal of Cancer. 26(4): 239-57
- Kim MJ, Bae SH, Ryu JC, Kwon Y, Oh JH, Kwon J, Moon JS, Kim K, Miyawaki A, Lee MG, Shin J, Kim YS, Kim CH, Ryter SW, Choi AM, Rhee SG, Ryu JH, Yoon JH. 2016, "SESN2/sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages", Autophagy. 2:12(8):1272-91.
- Kirkwood, Tom 1999, Time of our lives: The Science of Human Ageing, Weidenfeld & Nicolson, London

- Kirkwood, Tom 2010, "Why can't we live forever?", Scientific American, Sep.2010
- Lee, Jun Hee Lee, Uhn-Soo Cho, and Michael Karin 2016, "Sestrin regulation of TORC1: Is Sestrin a leucine sensor?", Science Signaling. Vol. 9(431): 5.
- Lee, Jun Hee, Andrei V. Budanov, Eek Joong Park, Ryan Birse, Teddy E. Kim, Guy A. Perkins, Karen Ocorr, Mark H. Ellisman, Rolf Bodmer, Ethan Bier, and Michael Karin. 2010, "Sestrin as a Feedback Inhibitor of TOR That Prevents Age-Related Pathologies". Science Vol. 327(5970): 1223-1228.
- Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. 2002, "No truth to the fountain of youth", Sci Am. 2002;286:92-95.
- Potten, Christopher S., Andrew G Renehan, and Catherine Booth 2001, "What is apoptosis, and why is it important?", BMJ. 2001 Jun 23; 322(7301): 1536-1538.
- Potton,C. and Wilson J. 2005/2006, Apoptosis: the life and death of cells. Cambridge Univ. (한국어판, 김형룡/채한정 역, 2006)
- Radosevich, James Andrew 2018, Apoptosis and beyond : the many ways cells die, Wiley-Blackwell.
- Stearns, S.C. 2012, "Evolutionary Medicine: its scope, interest and potential", In: Proceeding of the Royal British Society 279: pp.4305-4321