

## 산·학·연 논문

# 노화 및 인간 노화 연구를 위한 최적의 모델 생물: 아프리카 터콰이즈 킬리피쉬

김 유 미

울산과학기술원 바이오메디컬공학과

## Aging and Model Organisms for Studying Human Aging: The African Turquoise Killifish

Yumi Kim

Biomedical Engineering, UNIST

### 서 론

노화는 생물의 탄생부터 일어나는 여러 동적인 변화로, 발달 이후 생물학적 과정에 부정적인 영향을 미치고 생체 현상의 불균형을 가지고 오며 결국은 죽음에 이르는 과정이다. 인간의 노화는 신체 활동의 저하, 피부 탄력 감소 등의 표면적 변화를 포함하여 암, 뇌졸중, 당뇨, 심장병, 치매 등의 다양한 질병에 걸릴 확률이 급격히 높아진다.

노화를 이해하고, 극복하고자 하는 노력은 우리 인류의 오랜 숙제였다. 하지만 노화 자체가 신체 전반에 광범위하게 나타나고 모든 인간에게 나타난다는 특성 때문에 노화는 나이가 들어감에 따라 자연적으로 나타나는 현상으로 받아들여져 왔다. 그러나 최근 세계보건기구(WHO)에서는 노화와 관련된 신체 능력의 저하(aging associated decline in intrinsic capacity)에 질병 코드(MG2A)를 부여하였다(1). 노화를 질병으로 분류/인식하는 것은 왜 중요할까? 노화를 질병의 측면으로 본다면, 노화 자체를 치료 및 예방하기 위한 기전 분석이 가능하며 이에 기반한 예방 및 치료를 위한 전략을 세울 수 있다. 노화가 진행되면서 발생하는 여러 질병을 동시에 예방할 가능성이 생기기에, 노화를 예방 및 치료하기 위한 막대한 연구와 스타트업 기업에 대한 투자로 이어지고 있다. 특히, 한국을 포함한 전 세계적으로 노령 인구가 꾸준히 증가하고 있고, 이에 따라 노령 인구의 건강 유지를 위한 비용이 사회문제가 될 정

도로 급증하고 있어 노년기 건강한 생활에 대한 열망은 시시각각 높아지고 있다. 또한 최근 급속도로 발전하고 있는 다양한 오믹스 등 생물학적 기술과 새로운 치료법의 발전으로 노화를 극복하고, 예방, 치료하기 위한 시도는 지속될 것으로 예상된다. 이러한 노력에도 불구하고 노화를 예방, 치료하는 것이 직접적으로 우리 산업에 적용되기에는 많은 어려움이 따른다. 특히 노화 연구의 역사는 오래되었으나, 질병으로 인식된 것이 최근이라 질병으로써 노화에 대한 기전과 경로의 규명이 미흡하다. 또한 질병에 대한 신약 개발에 평균 15~20년이 걸리는 것을 생각한다면 항노화 신약 혹은 건강기능식에 대한 효능을 확인하기 위해서는 노화 단계 혹은 생애 주기 전체를 대상으로 효과를 확인해야 하므로 물질의 효능 검증에 오랜 시간과 막대한 비용이 소요된다.

우선 질병으로써 노화를 예방, 치료하기 위해서는 노화 기전의 이해가 필요하다. 노화 기전 연구는 여러 방법을 통해 이루어진다. 장수하는 인간의 계통, 유전학적 연구나 인간 유래 세포를 이용한 세포 생물학적 연구, 그리고 인간 기반 노화 연구할 때 발생할 수 있는 윤리적 문제, 비용, 연구 기간의 장시간 소요에 대한 문제를 해결하기 위해 동물 모델을 이용하기도 한다. 모델 생물의 사용은 노화의 분자 기작과 노인성 질병에 대한 이해를 전반적으로 향상시키는 데 중요한 역할을 한다. 노화 연구를 위한 동물 모델이 되기 위해서는 몇 가지 요건이 필요하다. 짧은 수명, 잘 알려진 유전체, 인간과 잘 보존된 노화 표현형과 유전형질을 가져야 하며, 유전자 변형의 용이, 노화를 조절할 수 있는 분자

생물학적 환경과 기술이 발달하여야 한다. 또한 동물 실험을 함에 있어 발생할 수 있는 윤리적 문제가 낮은 것이 유리하다. 이에 기반하여 노화 연구 분야에서 가장 성공적으로 사용된 모델 생물에는 척추동물 모델인 효모, 예쁜꼬마선충, 초파리와 척추동물 모델인 쥐, 기니피그, 유인원 등이 포함된다.

효모, 예쁜꼬마선충, 초파리를 포함하는 노화 연구에 주로 사용되는 대부분의 척추동물 모델은 대부분 수명이 1년 미만으로 아주 짧고, 노화/수명을 조절하는 데 아주 유리하여 윤리 문제에도 쉽게 피해 갈 수 있어 노화 기전 연구에 많이 사용한다. 하지만 이들은 척추동물이 아니므로 인간이 가지는 장기에 관한 노화 연구는 불가능하여 인간 노화로의 번역이 몹시 어렵다. 반면, 척추동물 모델인 제브라피쉬, 쥐, 기니피그, 유인원 등은 인간이 가지는 기관과 조직을 대부분 가지고 있어 인간 노화로써 번역이 상대적으로 유리하다. 하지만 이들의 수명이 인간보다는 짧은 하나, 대부분 수년~수십 년에 이르러 항노화, 건강수명 증대에 대한 약물/물질 탐색에는 오랜 기간과 비용이 소요된다. 더 나아가 포유동물의 경우, 지속해서 동물 윤리에 대한 지적이 끊임없이 나오고 있어, 이 또한 동물 실험을 진행하는 데 있어 큰 걸림돌이 된다. 올해 초 FDA에서는 FDA Modernization Act 2.0을 발표(2)하여 1938년 이래 신약 개발에 동물 실험이 의무화되어 있던 것을 동물 실험 없이도 신약이 승인될 가능성을 열었다. 앞서 언급했듯이, 전통적인 동물 실험 방법은 시간이 오래 걸리고 비용이 많이 들며 동물에 대한 윤리 문제가 지속되어 왔다. FDA Modernization Act 2.0은 AI, 세포실험, 오가노이드 등의 활용으로 동물 실험에 대한 의존도 줄이고 더욱 안전하고 효과적인 의료 제품의 개발을 촉진하는 데 도움이 될 것이다. 하지만 AI, 세포, 오가노이드 등의 방법들도 전체 개체에서 나타나는 현상을 대변할 수 없어 동물 실험을 완벽히 대체하기에 한계가 있다.

따라서 이번 기고문에서는 노화 연구를 비롯한 항노화 및 건강수명 증대에 유리한 물질과 동물 실험을 줄이려는 현대 신약 개발 동향에 아주 적합한 동물 모델인 초단명 척추동물 모델 킬리피쉬(아프리카 터콰이즈 킬리피쉬)의 특징을 자세히 소개하고, 노화 연구와 항노화/건강 수명 증대 물질 개발의 게임체인저로써 킬리피쉬가 가진 잠재력을 논의하고자 한다.

## 야생 및 실험실에서의 킬리피쉬

야생에서 터콰이즈 킬리피쉬는 모잠비크와 짐바브웨

의 계절성 웅덩이에서 서식한다고 알려져 있다. 이 지역은 매년 건기와 우기가 뚜렷한 기후를 가지며, 우기 동안 비가 많이 내려 홍수가 발생하고, 이후 건기가 길게 나타난다. 이 우기 동안 강의 하구에 일시적 웅덩이가 생기고, 여기에서 부화하고 성장하는 물고기가 킬리피쉬이다. 건기 동안에는 이 웅덩이의 물이 말라버리기 때문에 킬리피쉬는 죽지만, 그 알은 물 없이 수개월~수년 동안 생존할 수 있어, 다음 우기가 올 때까지 살아 있을 수 있는 아주 특이한 특징을 가지고 있다.

실험실에서 사용되는 킬리피쉬 생태종은 Gonarezhou National Park에서 1968년에 수집된 GRZ와 이후에 모잠비크, 짐바브웨 일대에서 수집된 MZM, ZMZ, MZCS로 명명된 생태종 등이 있다. 특히, GRZ는 지금까지 수집된 모든 킬리피쉬 생태종 중 실험 조건에 따라 중간 수명이 9~16주로 가장 짧은 수명을 가지고 있다. 반면 킬리피쉬의 다른 생태종은 GRZ보다 더 긴 중간 수명을 가지고 있다고 알려져 있는데, 생태종에 따라 23~28주로 다양하다. 중요한 것은 이러한 수명의 차이는 킬리피쉬가 수집된 원래 장소의 강우량과 상관관계를 보인다(3). 강우량이 적어 우기의 임시 웅덩이 유지 기간이 짧은 곳에서 수집된 킬리피쉬는 수명이 짧고, 강우량이 많아 우기에 생긴 물웅덩이가 오랜 기간 유지되는 곳에서 수집된 킬리피쉬는 수명이 긴 것이다. 이렇게 다른 기후 조건에서 수집된 킬리피쉬를 실험실에 도입하여 수명을 측정하면, 야생에서 수집된 기후와 상관관계를 보인다. 이는 야생의 환경에 의해 결정되었던 킬리피쉬의 수명이 유전적으로 각인되어 진화했다는 것이다. 특히, 킬리피쉬의 생태 환경상, 킬리피쉬의 각 생태종은 아주 높은 순수한 계통을 가진다는 특성을 가진다.

## 킬리피쉬의 독특한 생활사

킬리피쉬는 매우 특이한 생활사를 가진다. 자연에서 킬리피쉬는 짧은 우기 동안 성장, 생식을 모두 마쳐야 하므로, 이 물고기는 매우 빠르게 성장해야 한다. 이에 따라 킬리피쉬는 실험실 조건에서 부화한 후로 2~3주 내 성적 성숙이 일어나고, 다시 알을 낳을 수 있는 생식 기간을 가진다. 본 연구실에서 GRZ 생태종의 경우, 부화 후 약 10주부터 자연사하는 개체가 생기게 되며, 약 15~16주의 중간 수명, 약 19~20주의 최대 수명을 가진다(4). 성숙한 킬리피쉬 암컷은 하루에 20~40개의 알을 낳으며, 최대 200개까지도 낳을 수 있다. 킬리피쉬 알에서 배아는 다시 부화하기까지 3~4주가 소요된다.

킬리피쉬 알은 자연에서 건기를 잘 견디도록 진화했기 때문에 물 없이도 알이 생존할 수 있는 독특한 발달 과정인 휴면기(diapause)를 가진다. 이 휴면기는 다시 3가지로 나누어지는데, 제1 휴면기는 피포(epiboly) 상태로 1~2주 이내, 제2 휴면기는 체절(somite)이 발생한 상태로 수개월~수년, 제3 휴면기는 충분히 발달한 상태로 1~2개월로 물 없이 생존할 수 있다. 알의 배양 조건에 따라 이 휴면기를 장기간 유지할 수도 있고, 휴면기 없이 바로 부화도 가능하다. 특히 다량의 킬리피쉬 알을 수집하여 실험에 사용 시, 임의로 휴면기를 가지게 하면 생태종 유지뿐만 아니라, 실험 수행 시 원하는 양의 물고기를 동시 부화하여 실험에 사용할 수 있다는 아주 강력한 장점이 있다.

### 킬리피쉬의 노화 표현형

지금까지 알려진 척추동물 모델로서 가장 짧은 수명을 가진 킬리피쉬는 짧은 수명이더라도 인간을 포함한 타 동물 모델이 가지는 노화 표현형이 잘 보존되어 있다. 인간의 머리카락이 탈색되는 것과 유사하게 킬리피쉬 수컷은 꼬리 및 몸의 색과 빛을 잃으며, 나이가 많이 들수록 허리가 휘는 것과 같이 킬리피쉬도 척추측만증이 생기며, 신경퇴화, 기억력 감퇴, 학습력 감퇴, 시력 감퇴, 세포 피사 증가, 노화 색소 침착, 노화에 따른 생식능력 감소, 심장 비대, 암 발생 증가, 텔로미어 단축, 노화 유전자 증가 등 동물 대부분이 가지는 노화 현상이 그대로 보존되어 있다(4). 이는 킬리피쉬의 짧은 수명으로 죽는 것이 어린 시기에 특정 질병에 의한 것이 아니라, 탄생-발달-성숙-노화-죽음의 전체 발달 과정을 정상적으로 거치는 타 동물이 수년에 이르러 전체

생애의 축소판이라 할 수 있다. 현재 실험실에서 킬리피쉬 GRZ 생태형의 중간 수명을 평균 16주라고 가정했을 때 한국인의 평균 수명인 약 80세와 비교하면, 사람의 18세까지 청소년기는 킬리피쉬의 4주까지, 사람의 청장년기인 30세까지는 킬리피쉬의 6주까지, 중장년기인 65세까지는 킬리피쉬의 13주까지, 노년기인 80세까지를 킬리피쉬의 16주까지와 비교할 수 있다. 즉, 킬리피쉬의 1주일만은 인간의 5년인 셈이다(그림 1).

좀 더 구체적으로 킬리피쉬의 노화를 측정할 수 있는 여러 마커가 개발되었다. 노화 색소인 리포푸신(Lipofuscin), 세포노화를 측정하는 베타 갈락토시데이즈( $\beta$ -Galactosidase), 신경퇴화를 측정하는 플루오로 제이드 B(Fluoro jade B), 알파시뉴클레인( $\alpha$ -Synuclein)의 축적이 노화에 따라 증가한다는 것이 알려져 있다. 또한 Bcl-2, cytokeratin-8, carcinoembryonic antigen, p53의 발현이 변화하며, 이는 종양 발생이 킬리피쉬 여러 조직에서 증가하는 것을 확인했다. 특히 간에서 노화에 따른 종양 발생률이 높았으며, GRZ 생태형이 다른 생태형보다 간에서의 신생물 발생이 일찍 일어나는 것으로 알려졌다. 킬리피쉬의 텔로미어 길이는 인간의 텔로미어 길이와 유사하고, 오래 사는 킬리피쉬 생태종에서 텔로미어의 길이는 노화에 따라 짧아진다고 알려졌지만, GRZ 생태종에서는 텔로미어의 길이가 크게 줄어들지 않아 킬리피쉬 단명종인 GRZ의 수명과 텔로미어의 길이에는 상관관계가 적었다. 한편, 킬리피쉬의 텔로머레이즈 돌연변이에서는 조기 생식 종료, 적혈구 및 백혈구 급감 등의 생체 변화가 일어나 킬리피쉬 생체 항상성 유지에 텔로머레이즈가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다(5). 또한 킬리피쉬의 뇌, 간 및 근육에서 미토콘드리아 DNA(mtDNA)의 양

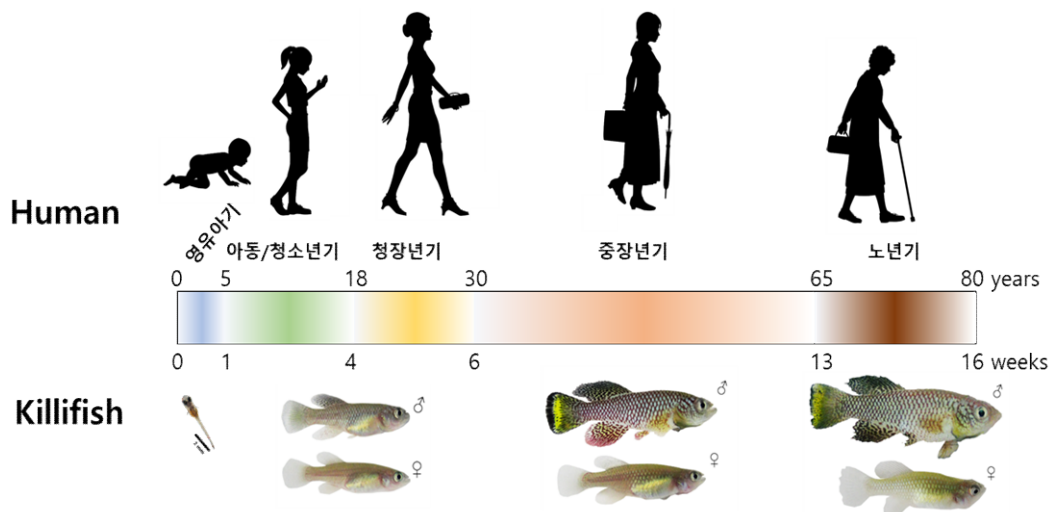


그림 1. 인간과 킬리피쉬의 생애 비교.

이 현저히 감소하였고, 근육에서는 생합성 또한 감소하였다(6). 조직의 꼬리지느러미의 손상 후 재생 정도도 노화에 따라 급격하게 감소하였다(7). 킬리피쉬의 행동 또한 노화에 따라 둔화하는 것으로 밝혀졌다. 이는 인간의 노령기에 근육 기능이 감소하고, 운동 능력이 급감하는 것과 일맥상통한다. 특히, 킬리피쉬의 행동으로 대변되는 일주기 리듬인 생체시계도 노화에 따라 그 리듬의 활성이 손상되어 리듬이 약화하는데, 이는 노년기에 수면 패턴이 변화하는 것과 큰 연관이 있다(8). 또한 여성이 출산, 폐경 이후 뼈 노화가 급격히 진행되는데 킬리피쉬 또한 이와 유사한 표현형을 가지고 노화와 산란 이후 뼈 노화가 급격히 진행되는 것이 암컷 킬리피쉬에서 아주 잘 관찰되었다(9).

### 킬리피쉬를 이용한 수명 조절

노화는 영양소, 약물, 온도 및 사회적 조건의 변화뿐만 아니라 유전적 변이를 통해서도 실험적으로 조절될 수 있는 현상이다. 식이 제한에 의한 수명 증대는 무척추동물에서부터 고등 포유류에까지 가장 잘 보존된 항노화 방법이다. 이는 킬리피쉬에서도 보존되어 있는데, 수명 증대뿐만 아니라, 신경 퇴행의 감소, 노화 색소인 리포푸신 누적 속도 감소, 학습 성능 향상 및 종양 발생 감소가 함께 동반되었다(10). 생물체의 대사와 생리에 큰 영향을 미치는 온도 또한 수명과 노화 조절에 큰 영향을 미치는데, 낮은 온도에서 노화 속도가 늦어지며 수명이 증대된다. 이는 킬리피쉬에서도 나타나는데, 원래의 생장 온도보다 3°C 낮은 조건에서 수명이 증대되었으나, 이 조건은 킬리피쉬의 생장 또한 저해하는 것으로 밝혀졌다. 하지만 리포푸신 축적과 운동성 및 학습력 대조군에 비해 의미 있게 개선되었다(11).

킬리피쉬는 항노화 약물 개발에도 잘 활용될 수 있음이 여러 논문에서 증명되고 있다. 특히 선충과 초파리에서 수명 증대 효과를 보인 레스베라트롤(resveratrol)을 킬리피쉬에 투여했을 때, 용량에 따라 중간 수명 및 최대 수명이 증대하였다. 이뿐만 아니라, 대조군에 비해 운동성, 학습력이 증대되어 건강수명이 증대하였음을 내포한다(12). 킬리피쉬 노화에 따라 감소하는 성장분화인자(GDF11)를 킬리피쉬의 다른 종인 *Nothobranchius guentheri*에 지속해서 먹였을 때 중간 수명 및 최대 수명이 증대하고, 노화 관련 증상이 완화하였다(13). 또한 경구용 항당뇨병제인 메트포민(Metformin)이 선충류뿐만 아니라, 설치류에서 수명을 연장한다고 알려져 있고, 더 나아가 인간에게서도 항노

화 수명 연장 효과가 있는지 대규모 연구가 진행 중이다. 이를 킬리피쉬에 투여했을 때, 킬리피쉬의 콜레스테롤 수치가 낮아질 뿐만 아니라, 염증반응도 낮추며, 성별 특이적으로 수컷 킬리피쉬의 중간 수명이 유의하게 증대하였다(14). 또한 킬리피쉬 피부의 전사체 분석을 통해 미토콘드리아 콤플렉스 I(Complex I)의 높은 활성이 짧은 수명과 연관성을 보고, 이를 저해할 수 있는 소분자 로테논(rotenone)을 처리했을 때, 낮은 농도의 로테논이 킬리피쉬 중간 수명을 15% 증대하는 것이 보였다(15). 이러한 연구 결과는 킬리피쉬의 노화 조절 분자 기전이 타 동물 모델과 잘 보존되어 있다는 것을 말한다. 더 중요한 것은 킬리피쉬를 이용하여 외부 환경의 변화나 식이, 약물 투여를 통한 항노화 및 수명 증대를 위한 물질을 찾는 척추동물로써는 가장 효율적인 플랫폼일 수 있다는 것이다.

### 킬리피쉬 돌연변이 제작

킬리피쉬의 염색체는 19개 약 1.5 Gb의 크기를 가지며, 인간과 유사한 XY 염색체에 의해 암수가 결정된다. 인간과 공통 유전자는 78%로 어류 동물 모델로 사용되는 제브라피쉬보다 인간과 진화적으로 더 가깝다(16). 킬리피쉬 유전체와 전사체는 모두 해독되어 공공 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 특히, 실험실에서 현재 사용하고 있는 GRZ 생태종은 수십 세대에 걸친 인브리드 라인으로 유전적 형질이 아주 균일하다.

킬리피쉬 유전체와 전사체 정보에 기반하여 돌연변이를 만드는 데에는 크게 두 가지 방법이 있다. 첫 번째는 Tol2 DNA 트랜스포제이스(Transposase)를 통한 유전자를 과발현시키는 방법이고, 두 번째는 CRISPR/Cas9 Nuclease를 이용한 유전자 편집이다(17). 이 두 가지 방법은 모두 미세주입을 통해 이루어지는데, 제브라피쉬나 쥐보다 안정적 돌연변이를 제작하는 데 걸리는 시간은 훨씬 짧다(4). 킬리피쉬를 이용한 돌연변이 제작은 다른 모든 기존 척추동물 모델보다 빠르고 효율적으로 이루어지기에 노화와 노화 관련 질병, 수명을 연구하기 위한 강력하고 확장할 수 있는 플랫폼으로 발전할 수 있다.

### 킬리피쉬의 항노화/건강수명 증대 물질 탐색 플랫폼으로서 잠재성

현재 존재하는 척추동물 모델 생물의 긴 수명은 항노화 혹은 수명 연장 물질 개발에 장시간 고비용을 유



발하는 최대 걸림돌 중 하나이다. 따라서 이를 극복할 수 있는 새로운 동물 모델의 개발이 절실했다. 킬리피쉬는 이 한계를 뛰어넘을 수 있는 최적의 동물 모델이다. 지금까지 기술한 바와 같이 킬리피쉬는 짧은 수명과 원래 서식지에서 유래한 독특한 생활사를 가지고, 척추동물 특유의 특징을 잘 보존하고 있는 활용도가 아주 높은 새로운 모델 생물이다. 특히 짧은 수명에도 불구하고, 노화 관련 질병 및 암 발생도가 높아 특별히 노화 관련 질병 모델 및 암 발생 모델을 임의로 제작하지 않아도 되어, 자연 노화에 따라 발생하는 질병이나 암 연구에 아주 유리하다. 이는 킬리피쉬가 항노화 및 수명 연장 물질 개발에 관련된 중요한 모델일 뿐만 아니라, 특정 질병, 예를 들면 암, 신경퇴화, 척추측만 등에 대한 질병 특이적 약물 개발에도 활용도가 높음을 말한다.

수명 증대 물질 발굴에는 수명이 아주 짧은 무척추동물 모델을 주로 사용하였다. 그러나 척추동물인 킬리피쉬는 무척추동물 모델인 초파리의 수명과 유사하기에 수명 증대 물질 발굴에 적극적으로 사용할 수 있으며, 인간과 유사성이 훨씬 높기에 그 활용도 또한 크다. 킬리피쉬에서 수명 증대 물질 탐색 대상은 약물 재창출(Drug repositioning)이나 새로운 화합물 신약, 바이오 신약, 천연물 신약 등 그 적용 범위가 아주 넓다(그림 2). 또한 경구투여, 주사제 등의 투여 방법을 다양화할 수 있기에 그 확장성은 무척추동물 모델에 비해 바가 되지 못한다. 기존 무척추동물 시험에서 밝혀진 여러 수명 증대 물질을 킬리피쉬에 시험하여 항노화/수명 증대 물질 발굴에 대한 확률을 높일 수 있을 것

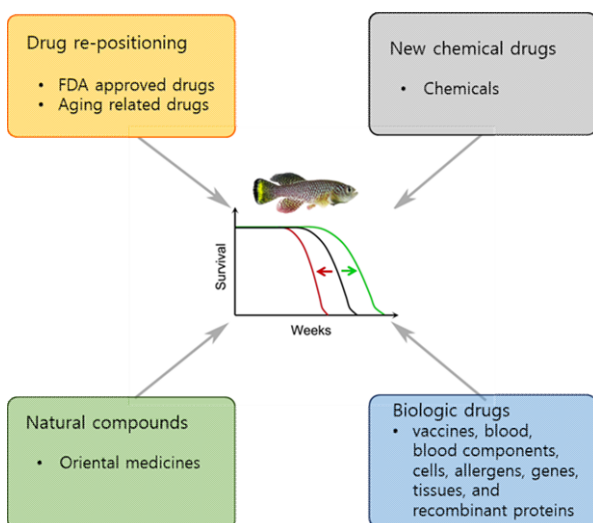


그림 2. 항노화 수명 증대 물질 스크리닝 플랫폼으로써 킬리피쉬의 활용.

이다.

킬리피쉬는 어류로서 다수의 자손을 생산하며, 킬리피쉬가 낳은 알은 물 없이 수년을 생존할 수 있기에 실험 계획 및 통제에 아주 유리하다. 킬리피쉬 알을 다량 저장하고, 실험 규모에 따라 원하는 개체를 부화하여 실험에 활용할 수 있다. 특히, 유전자 변형이 된 돌연변이도 알 상태로 장기간 보관할 수 있기 때문에 정자 냉동이나 지속적인 유지 관리의 노력이 상대적으로 적다. 이러한 이점에 따라 킬리피쉬는 새로운 수명, 노화에 기전을 밝힐 수 있는 유전자 시험 플랫폼으로도 활용할 수 있다. 예를 들면, 장수하는 생물 - 고래(Bowhead whale), 벌거숭이 두더지쥐(Naked Mole Rat), 히드라(Hydra) - 등에서 특이하게 발견되는 유전자를 킬리피쉬에 도입하여 그 유전자들이 실제로 수명 증대에 이바지하는지 증명할 수 있는 좋은 모델이 될 수 있다. 또한 무척추동물 모델인 예쁜꼬마선충, 초파리 등에서 노화 스크리닝을 통해 찾은 수명 증대 유전자들이 실제로 척추 동물에서도 유사한 기능을 하는지 확인할 수 있는 중간자로서도 킬리피쉬는 더할 나위 없는 좋은 모델 동물이다(그림 3).

킬리피쉬에서 항노화 및 수명 증대 효과를 보인 물질 혹은 유전자, 분자 기전에 대해서는 인간과 비교 분석을 진행한다. 킬리피쉬와 인간 유전자의 높은 보존성은 킬리피쉬와 인간 사이 물질 혹은 신약의 적용 가능성을 높인다. 특히 인간, 혹은 타 동물 모델에서 항노

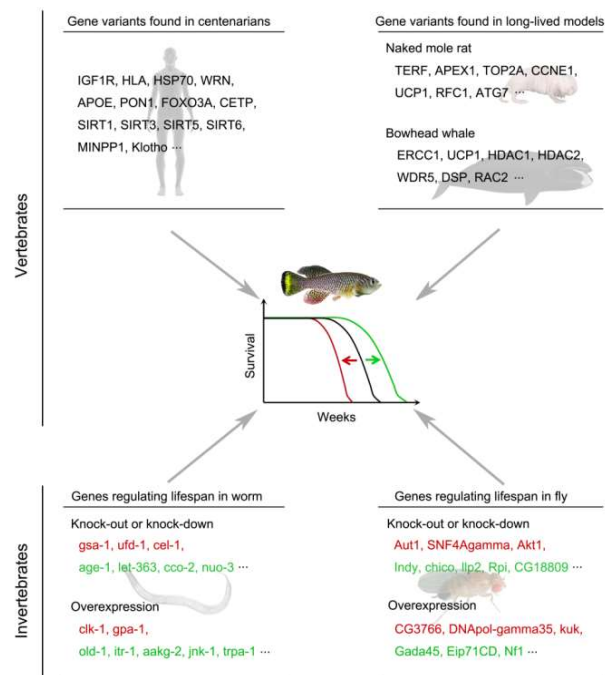


그림 3. 노화 기전 분석을 위한 플랫폼으로써 킬리피쉬의 활용.

화 및 수명 증대 효과를 보이는 물질이 킬리피쉬에서도 유사한 효과를 보였기에 앞으로 새로운 항노화 및 수명 증대 물질을 킬리피쉬를 이용하여 발견하고 인간으로 적용하면 같은 효과를 보일 가능성이 크다는 것이다. 더 나아가 노화나 수명 연장에 있어 물질의 작용 기전을 분석하는 데에도 킬리피쉬와 인간의 분자 기전을 비교 분석하여 실제로 인간에게 적용하기 전 *in silico*에서 작용을 예측해 볼 수 있다.

그리고 킬리피쉬 사육 공간과 비용은 쥐나 타 포유동물 모델과 비교하면 아주 저렴하지만, 개별 사육해야 한다는 특성 때문에 제브라피쉬보다 넓은 사육 공간이 필요하며, 이에 따른 초기 시설 구축에 대한 비용이 소요될 수 있다. 또한 킬리피쉬는 쥐나 제브라피쉬보다 상대적으로 아주 최근 개발된 동물 모델이기에 분자 유전학적 도구의 개발이 미비하다. 하지만 이는 최근 기술의 발달로 아주 빠르게 그 격차를 줄여가고 있다.

## 모델 동물로써 킬리피쉬의 한계

인간의 노화를 연구하기 위한 어떤 모델 동물도 완벽히 인간의 노화를 대변할 수는 없다. 킬리피쉬는 모델 동물로써 본질적인 한계를 가지고 있다. 특히 폐나, 골수과 같이 어류와 포유동물 사이에 명백한 차이가 있는 기관과 관련한 질병이나 분자 기전에 관한 연구는 불가능하다. 킬리피쉬 수컷은 자신의 영역을 지키는 경향을 뚜렷하게 보인다. 킬리피쉬를 이용하여 실험을 진행할 때는 여러 마리를 한 개의 사육장에서 키우게 되면 물고기 간 성장 방해로 초래한다. 따라서 잘 통제된 실험을 하기 위해서 킬리피쉬는 개별 사육해야 한다.

## 결론

지금까지 서술한 것을 요약하면, 척추동물로써 수명이 아주 짧은 킬리피쉬는 노화 생물학 분야에서 게임 체인저로써 항노화와 수명 연장 물질 개발의 시점을 단축하고 다양한 물질을 찾는 데에 큰 잠재력을 가진다. 특히, 노화와 관련된 질병의 생물학적 기전 연구에도 무척추동물과 포유동물, 인간을 연결할 수 있는 중간 매개체로 중요한 역할을 할 수 있다. 킬리피쉬는 노화의 근원 기전을 밝히는 중요한 모델 동물로 항노화 수명 연장 물질을 개발하는 아주 강력한 플랫폼으로 지속 성장할 것이다.

## 참고문헌

1. WHO. International classification of disease. 11th revision (The global standard for diagnostic health information). 2023 [2023 Dec 9]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/835503193>
2. FDA. Modernization in action 2022. 2022 [2023 Dec 9]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/reports/modernization-action-2022>
3. Terzibasi E, Valenzano DR, Benedetti M, Roncaglia P, Cattaneo A, Domenici L, et al. Large differences in aging phenotype between strains of the short-lived annual fish *Nothobranchius furzeri*. PLoS One. 2008. 3:e3866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003866>
4. Kim Y, Nam HG, Valenzano DR. The short-lived African turquoise killifish: an emerging experimental model for ageing. Dis Model Mech. 2016. 9:115-129.
5. Harel I, Benayoun BA, Machado B, Singh PP, Hu CK, Pech MF, et al. A platform for rapid exploration of aging and diseases in a naturally short-lived vertebrate. Cell. 2015. 160:1013-1026.
6. Hartmann N, Reichwald K, Wittig I, Dröse S, Schmeisser S, Lück C, et al. Mitochondrial DNA copy number and function decrease with age in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*. Aging Cell. 2011. 10:824-831.
7. Wendler S, Hartmann N, Hoppe B, Englert C. Age-dependent decline in fin regenerative capacity in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*. Aging Cell. 2015. 14:857-866.
8. Lee S, Nam HG, Kim Y. The core circadian component, Bmal1, is maintained in the pineal gland of old killifish brain. iScience. 2021. 24:101905. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101905>
9. Cho SH, Lee S, Park JI, La Yang Y, Kim SR, Ahn J, et al. Age-associated spinal stenosis in the turquoise killifish. iScience. 2023. 26:107877. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107877>
10. Terzibasi E, Lefrançois C, Domenici P, Hartmann N, Graf M, Cellerino A. Effects of dietary restriction on mortality and age-related phenotypes in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*. Aging Cell. 2009. 8:88-99.
11. Valenzano DR, Terzibasi E, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A. Temperature affects longevity and age-related locomotor and cognitive decay in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*. Aging Cell. 2006. 5:275-278.
12. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. Curr Biol. 2006. 16:296-300.

13. Zhou Y, Ni S, Song L, Wang X, Zhang Y, Zhang S. Late-onset administration of GDF11 extends life span and delays development of age-related markers in the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Biogerontology*. 2019. 20:225–239.
14. Wei J, Qi H, Liu K, Zhao C, Bian Y, Li G. Effects of metformin on life span, cognitive ability, and inflammatory response in a short-lived fish. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020. 75:2042–2050.
15. Baumgart M, Priebe S, Groth M, Hartmann N, Menzel U, Pandolfini L, et al. Longitudinal RNA-seq analysis of vertebrate aging identifies mitochondrial complex I as a small-molecule-sensitive modifier of lifespan. *Cell Syst*. 2016. 2:122–132.
16. Valenzano DR, Benayoun BA, Singh PP, Zhang E, Etter PD, Hu CK, et al. The African turquoise killifish genome provides insights into evolution and genetic architecture of lifespan. *Cell*. 2015. 163:1539–1554.
17. Harel I, Valenzano DR, Brunet A. Efficient genome engineering approaches for the short-lived African turquoise killifish. *Nat Protoc*. 2016. 11:2010–2028.