

노쇠 질환 예방으로서 면역력과 운동중재

곽이섭

동의대학교 운동생리학 연구실, 체육학과

서론

면역의 노쇠란 연령의 증가에 따라 인체 면역시스템이 점진적으로 감소하거나 퇴화하는 현상을 말한다. 연령의 증가에 따라 인체의 면역 기능에 노화 현상이 나타나며, 이 시기에 건강관리를 통하여 면역의 노쇠로 전환되지 않도록 하는 것이 중요하다.

한편, 노화는 나이가 들면서 신체의 구조와 기능이 점차적으로 저하되고 질병에 대한 감수성이 증가하지만 이는 지극히 정상적인 과정이라고 할 수 있다. 하지만 노쇠는 노화와는 다른 개념으로, 신체 기관의 기능이 심하게 떨어져 취약한 상태가 나타나며, 일상생활에 지장을 줄 정도로 신체 기능이 심하게 저하된 상태를 말한다. 80세가 되어서도 활발하게 활동하는 사람과, 60대 입에도 옆에서 누군가가 도와주지 않으면 일상생활이 어려운 대상의 차이는 노화가 아닌 노쇠에 있다.

전노쇠를 지나 노쇠가 심각하게 진행되면 정상적인 일상생활이 어렵게 되고, 이 시기엔 근력의 약화와 보행기능의 약화 등으로 일반적인 운동수행 조차도 어렵게 된다. 즉, 일반적인 개념의 운동중재 참여를 통하여 다시 전노쇠 단계의 회복과 정상적인 노화 회복이 어렵다는 것이다. 따라서 기능퇴행의 노쇠단계에서도 운동중재를 통하여 근력과 신체기능을 유지 혹은 회복하는 것이 가능할 수는 있지만, 이 보다는 전노쇠 단계 혹은 노쇠에 도달하기 전의 노화시기에 운동습관화를 통하여 예방하는 것이 효과적인 전략이라 말할 수 있다.

이처럼 인체의 면역반응인 초기면역반응과 적응성 면역반응도 연령의 증가에 따라 기능이 모두 감소하게 되고, 노년기에 운동중재를 통한 건강관리를 통하여 면역기능이 면역학적 노쇠(Immune Senescence)로 가지 않게 하는 것이 중요하다고 볼 수 있다.

인체의 일반적인 현상을 살펴보면, 연령이 증가함에 따라 순환하는 단핵구의 감소는 식균력의 감소를 일으키고, 항원전달 세포에서 MHC

II 분자발현의 감소, 활성산소의 감소로 인한 항원의 전달력 감소 및 면역세포가 분비하는 단백질, 즉 면역체계 신호전달 물질인 사이토카인 등의 감소를 일으킨다. 연령증가에 따른 수지상 세포의 감소 역시 항원전달에 문제와 T 림프구 사이에 보조신호 전달물질의 생성 감소를 일으켜 T 림프구를 통한 면역반응의 감소를 나타낸다.

즉, 연령증가에 따른 T 림프구에 대한 수지상 세포의 항원전달 능력의 감소, 순환하는 대식세포와 호중구의 식균 능력 감소, T 림프구와 B 림프구의 다양성 능력의 제한, 만성적으로 나타나는 염증 등 림프구 조절능력의 감소와 더불어 면역기능의 감소가 나타나게 된다. 사실상 호중구는 병원균 방어에 중요한 초기면역 반응으로 주된 식균 세포들 중 하나이다. 연령의 증가에 따라서는 크게 변화하지 않으나, 기능적인 감소가 비 균형적인 식균작용이나 화학주성을 나타내게 한다. 감염된 부위로 가장 먼저오는 림프구이지만 연령의 증가에 따라 호중구에 의해 일어나는 화학주성 작용이 손상되는 것으로 알려진다. 따라서 상처 치유도 더 늦어지는 것이다.

세포매개 면역반응에서 가장 중요한 T 림프구에서 흉선의 퇴화에 따른 T세포 수용체의 감소, 기능적으로 비활성화되는 노화된 T 림프구의 축적, T 림프구의 기능 감소 등은 연령의 증가에 따른 면역력의 감소를 주도적으로 이끌게 한다.

결국 림프구들의 감소는 바이러스 감염 등을 포함하는 만성적인 염증 감염으로 인한 염증성 CD8 T 림프구의 증가를 유도하며, 연령증가에 따른 면역노화와 더불어 연관된 동맥경화증, 심장혈관 질환, 감염성 질환 및 노인성 치매 등 다양한 질환 등을 나타내게 한다. 따라서 운동중재를 통한 면역력의 유지는 다른 노인성 질환들과 중요한 관련이 있는 것이다.

한편, T 림프구의 항상성에는 IL-17이 중요하게 작용을 하는데, 일반적으로 노화에 따른 싸이토카인은 다른 면역기능에 비해 비교적 유지

Corresponding author: Yi-Sub Kwak Tel +82-51-890-1546 Fax +82-505-182-6915 E-mail ysk2003@deu.ac.kr

Keywords 노쇠 질환, 면역력, 면역의 노쇠, 운동중재

Received 8 Feb 2020 Accepted 14 Feb 2020

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

되는 것으로 알려져 있다. 하지만 노화에 따른 흉선의 퇴화는 염증을 야기하는 결합성 T 림프구를 생성하게 하고, naïve T 림프구 보다는 노화 T 림프구와 염증성 T 림프구를 증가 시키는 결과를 나타낸다. 그리고 노화가 진행됨에 따라 단핵구와 림프구 등에서 톨유사 수용체의 감소(TLR1)는 싸이토카인과 케모카인 생성을 변화하여 면역세포의 균형된 조절을 못하게 한다. 이러한 면역세포들의 노화는 TIM-3, CTLA-4, PD-1과 같은 수치를 증가 시키고, 면역의 노쇠를 야기하게 된다. 결국 이러한 면역 노쇠는 장기적으로 뇌질환, 심장혈관질환, 만성질환과, 염증 질환 및 다양한 암을 일으키게 된다.

한편, 항체매개 면역반응에서도 연령의 증가는 B 림프구 수용체의 다양성 제한, 감소된 항체 생성력, B 림프구의 항상성 등에 다양한 문제를 야기하게 된다. 비균형적인 싸이토카인의 조절을 통한 정상적인 항체들의 클래스 스위치를 유도하지 못하게 하여, 생체에 적합한 정확한 항체반응을 잘 조절하지 못하게 한다.

순환하는 naïve T와 B 림프구의 감소, 제한된 B 림프구 수용체의 다양성 능력의 감소 등은 감염질환을 더욱 잘 일으키며, 새로운 항원에 대한 항원-항체반응에도 문제를 일으키고, 결국 백신의 효용성마저 감소시킨다. 노화된 연령의 골수에서는 B 림프구의 생성이 줄어들며, 생성된 항체의 질도 감소된다는 연구결과도 보고되고 있다.

이러한 연령의 증가에 따른 면역의 노쇠는 영양상태, 스트레스 상태, 질병 및 장애의 유무 등 여러가지 내적 외적 요인에 따라서 다양하게 나타나지만 이러한 면역 노쇠도 운동의 경험과 운동활동 등에 따라서 다르게 나타나게 된다. 그동안 수 많은 연구 들에서 규칙적인 운동수행습관은 초기면역 반응, 적응성 면역 반응, 세포매개 면역반응, 및 항체매개 면역반응 등을 활성화 시키는 것으로 알려져 있으며, 암에 대한 면역반응과 자가면역질환 등 다양한 면역조절과 면역반응의 항상성을 유지하는 데에 큰 도움을 주는 것으로 알려져 있다.

이제까지 수많은 연구들에서 규칙적인 운동은 운동빈도, 운동강도, 운동기간 및 개인의 건강상태 등에 따라 다르게 연구결과들이 보고되고 있지만, 림프구들의 증식과 분화를 도와주고 연령증가에 따른 감소된 기능을 회복시켜 주는 알려주고 있다. 실제로 운동과 면역에 관한 초기연구들은 이미 1900년도에 시작되었고, 1979년까지 주로 운동을 통한 면역세포 수의 변화와 기능의 변화를 함께 연구하였으며, 1980년도에는 AIDS가 밝혀짐으로, AIDS의 진단을 위하여 많은 대학병원에서는 유세포 분석기를 이용한 림프구들의 변화 연구들이 진행되었다. 운동과 더불어 유세포 분석기를 활용한 연구들은 면역학과 더불어 현대의 운동과 면역 분야를 발전 하는 계기를 마련하게 되었고, 1989년도까지 이러한 연구들이 주를 이루었으며, 규칙적인 운동에 대한 감염보호작용에 대한 연구들도 주를 이루었다.

한편, 이 시기에 강하고 격렬한 운동이 스트레스로 작용하며, 염증인자들을 일으키고 일시적인 면역감소를 유발하여 상기도 감염률을

증가 시킨다는 연구들도 밝혀졌다. 실제로 강하고 격렬한 운동이 지속되면 초기면역에 중요하게 작용하는 타액의 IgA 수치가 감소하고, T 림프구와 B 림프구의 기능이 감소하며, NK 세포의 세포 용해 기능도 감소하는 것으로 나타났다. 종양세포나 바이러스에 감염된 세포를 공격하는 NK 세포의 활성화는 연령의 증가에 따라 현저하게 감소하므로 연령증가에 따른 충분한 수면, 영양소 섭취관리(단백질섭취)와 복합운동을 꾸준히 하여 관리하는 것이 필요하다.

1990년도부터 약 20여년간 운동면역 분야가 영양섭취 상태 및 영양소의 투여와 더불어 연구되어져 왔고, 연령의 변화 등에 따른 연구들이 함께 진행되었다. 그리고 이러한 연구들은 최근에 와서 운동을 통한 면역력의 증진이 암과 심장혈관 질환에 대해 어떻게 반응하는지, 노화에 대해 어떻게 반응하며, 특히, 면역에 대한 노쇠에 어떻게 반응하는가에 대한 관심을 가지고 진행되고 있다.

면역의 노쇠는 연령의 증가 등에 따라 나타날 수 있는 면역 감소로 감염, 자가면역질환, 종양형성, 대사질환, 골다공증 및 신경질환에 대한 민감성이 증대되는 것으로도 정의되어지고 있다. 이러한 면역반응은 노화시기를 거치며, 스트레스, 생활습관, 영양상태, 및 운동활동 등에 따라서 계속해서 리모델링 되어진다고 보면 된다.

많은 연구 들에서 규칙적인 운동그룹은 비운동그룹에 비하여 T 림프구와 수지상 세포반응 및 NK 세포의 기능을 증진하여 노화시기에도 수많은 면역반응을 증진하는 것으로 알려져 있다. 이러한 이유는 노화시기에 규칙적인 운동이 백신의 반응을 증진시키며, 노화된 T 림프구의 수를 줄이고, 오히려 T 림프구의 증식을 증가 시키며, 염증성 싸이토 카인의 비율을 줄이고, 호중구의 식세포 활동을 늘이며, 박테리아에 대한 낮은 염증성 활동, NK 세포의 세포 독성력을 증진하며, 수지상 세포의 항원 전달력과 항암능력을 촉진하는 등, 백혈구의 텔로미어 길이를 길게 유지하기 때문으로 밝히고 있다.

암세포에 대응하는 NK 세포도 운동을 통하여 증식하는데, 순환하는 NK 세포는 자기 표면에 있는 다양한 수용체로 바이러스에 감염된 세포나 암세포와 정상세포를 구분한 뒤 암세포 발견 시 분열과 증식하여 암세포를 공격하게 된다. 그리고 동시에 암 줄기세포를 제거하여 암의 증식과 재발 및 전이를 막게 하며 순차적으로 순환 종양세포들을 제거하게 한다. 이 과정에서 운동활동의 중요성이 밝혀지는데 꾸준한 운동활동은 NK 세포의 균형과 활성화를 유지하며, NK 세포에서 ITIM (Immunotyrosine -based inhibitory motive)과 ITAM (Immunotyrosine -based activatory motive)의 전환을 용이하게 하고 다양한 수용체 조절을 잘 하게 하는 것으로 알려져 있다. 더욱이 암세포를 공격할 때, 사용하는 퍼포린과 그랜자임과 같은 과립물질의 활용과 막공격물질(MAC)의 형성에 중요한 보체반응(Complement)의 활성화에도 운동활동이 중요한 것으로 밝혀져 있다. 역시 암세포의 재발방지에 중요한 후천면역에서 다양한 세포신호 전달물질(IFN-gamma, TNF- α -

pha 등)을 분비하여 수지상세포를 활성화 시킨 후 (암세포 항원처리에 따른 T세포 전달) T 세포와 B 세포를 활성화 시키게 된다. 수지상 세포가 암 면역반응에 중요한 이유도 여기에 있다. 따라서 규칙적인 운동은 특히, 노화 시기에 NK 세포의 균형과 정확한 조절 및 분화에 중요한 것으로 여겨진다. 이러한 메커니즘은 혈관건강과도 연계되어 있는데, 운동을 통한 HDL 콜레스테롤의 증가가 깨끗한 혈관을 유지하게 하고, 영양소, 산소의 이동 및 공급과 더불어 세포의 활성화로 이어지기 때문이다. 운동중재가 더욱 중요한 이유는 림프구들의 적응능력까지 성숙시키는 림프절과 병원균 침입시 림프구들을 순환하는 림프관의 동원이 스트레스나 건강상태에 따라 다르게 나타나기 때문이다. 따라서 운동중재는 근육과 골격의 수축을 통한 림프계의 활성화를 도모하게 된다.

노화시기에 면역조절 반응 실패로 과도한 면역반응이 일어나거나 Interleukin (IL)-17 증가에 대한 Treg의 기능저하, 면역반응의 활성화 시기에 비 활성화나 혹은 면역관용(면역무시)이 나타나거나, 면역관용이 일어나야 하는 시기에 면역반응이 일어나거나 하는 것은 면역노쇠의 진행과정에 있다고 볼 수 있다. 실제로 노쇠시기엔 염증반응이 활성화 되어 염증 환경이 되므로 Treg의 조절이 잘 일어나지 않는다는 연구 보고들이 있다. 운동중재를 통한 정상적인 면역반응의 유지는 노화시기에 이러한 면역조절 실패를 정상적으로 이끌어 낼 것이다.

따라서 노인에게서의 낙상예방이 2차 노쇠의 위험요인들을 예방하는 지름길 이듯이, 규칙적인 운동활동은 면역노쇠를 예방 및 중재하며 동시에 노화와 면역에 관련된 수많은 질병들을 예방할 것으로 생각된다.

신종코로나 바이러스 감염증의 확산으로 온 나라가 힘든 상황이며, 면역체계강화의 필요성을 여러 전문가들이 언급하고 있다. 물론 노인에게서 근감소증 및 낙상예방 등을 통하여 노쇠의 위험요인을 예방하는 것이 좋은 건강 전략 중 하나이듯, 규칙적인 운동습관을 통하여 면역노쇠를 예방하고 강한 면역체계를 가질 수 있도록 노력하는 것은 이러한 감염증의 위기를 극복하는 좋은 방법임과 함께, 면역관련 다양

한 질병들을 예방하는데 기여할 것으로 생각된다.

지금 대한민국에 직면한 신종코로나 감염증의 사태가 하루빨리 퇴치되기를 바라는 마음과 함께, 국제적으로 우수한 운동과학 저널을 활용한 면역력 강화에 관련하는 수 많은 연구들을 통해 건강한 대한민국을 건인할 수 있는 여러 해법이 제시되기를 기대해본다.

아울러, 본 운동과학 저널에서는 이 분야에 관한 수많은 연구들을 통하여 이러한 문제들의 해답을 제시할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

ORCID

Yi-Sub Kwak <https://orcid.org/0000-0003-4545-7250>

REFERENCES

1. Jeong-Ok Yang, Yi-Sub Kwak. The exercise -based analysis of the frail prevention in the elderly. *Exerc Sci.* 2019;28(3):205-10.
2. Jung NC, Lee JH, Chung KH, Kwak YS, Lim DS. Dendritic cell-based immunotherapy for solid tumors. *Transl Oncol.* 2018;11:686-90.
3. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8:201-17.
4. Soo-Jin Oh, Jae Kyung Lee, Ok Sarah Shin. Aging and the immune system: the impact of immunosenescence on viral infection, immunity and vaccine immunogenicity. *Immune Netw.* 2019;19:e37.