



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의과석사 학위논문

생체나이 지표 분석을 통한 노화의
군집 패턴 조사

Search for Pattern of Aging by Analysis
of Biomarker of Aging

2013 년 8 월

서울대학교 대학원
의과학과 의과학전공
이 계 화

A thesis of the Master' s degree

Search for Pattern of Aging by Analysis
of Biomarker of Aging

생체나이 지표 분석을 통한 노화의
군집 패턴 조사

August 2013

The Department of Biomedical Sciences,
Seoul National University
College of Medicine

KYE HWA LEE

초 록

서론 : 노화에 관한 연구는 주로 질환상태와 건강상태를 구별하여 정상 노화에서 발생하는 인체의 변화를 계측하려는 방향으로 진행되어 왔다. 기존 연구에서는 주로 노화에 대한 인체의 변화를 전역적인 것으로 보고 생체지표의 총합을 이용해 생리적인 기능을 측정하는 생물학적 연령을 산출하였다. 본 연구는 이러한 노화의 진행이 과연 전역적으로 진행되는지, 아니면 개개인의 특성에 따라 각 기관이나 시스템 별로 다른 속도로 진행되는지, 만약 그렇다면 이러한 패턴이 여러 사람에서 공통적으로 나타나는지를 알아보려고 하였다.

방법 : 우리 연구는 2003년부터 2007년까지 대한민국 서울의 한 대학병원 건강검진센터에 내원한 30세 이상, 75세 이하의 남성 26,085명과 여성 21,846명을 대상으로 하였다. 분석 변수로는 혈압, 체중, 시력, 청력 등 신체기능 지표와 혈액, 소변검사 등을 포함한 남성 82개, 여성 80개의 수치형 변수를 이용하였다. 남성과 여성에서 측정한 각 변수를 각 나이에 대한 정규분포값으로 변환한 후 이 변환한 값을 이용해 전체 샘플에 대해 SOM 군집분석과 계층적 군집 분석을 시행하였고 이를 토대로 기관별 노화 패턴 분석을 시행하였다.

결과 : SOM clustering으로 남, 녀 모두 각 3개의 뚜렷한 군집 패턴을 찾아낼 수 있었다. 남성에서 각 군의 특징은 “less fat-antimetabolic” , “muscular -better-audiovisual function” , “intermediate” 로 나눌 수 있었다. 여성에서 각 군의 특징은 남성만큼 뚜렷하지는 않았으며 대부분 60대와 70대에서 그 특성이 나타났다.

결론 : 우리는 나이를 보정한 각 변수의 값으로 대상자를 군집했을 때 노화의 기관별 군집 패턴을 확인할 수 있었으며 이 패턴은 각 연령별로 일정한 방향성을 가지고 유지되었다.

주요어 : 노화, 생체나이, 군집분석

학번 : 2011-23807

목 차

초록	i
목차	iv
표 및 그림 목록	v
서론	1
방법	3
결과	7
고찰	11
참고문헌	29

표 및 그림 목록

Figure 1	Selection flow of study participants	14
Figure 2	Age distribution of men and women.....	15
Figure 3	Missing rate, before and after filtering with 90% or more missed variables	16
Figure 4	Selection flow of study variables	17
Figure 5	Analysis flow of variables.....	18
Figure 6	SOM clustering result of both men and women.....	19
Figure 7	Hierarchical clustering of variables in men and women.....	20
Figure 8	Sorting variables by women' s hierarchical cluster result to compare gender difference of clustering pattern for the mean of Z scores.....	21

Figure 9 Heatmap of age-adjusted Z scores of
79 variables at each age group in men 22

Figure 10 Heatmap of age-adjusted Z scores of
79 variables at each age group in women 23

⚡ 1..... 24

서 론

노화에 관한 여러 연구 중 가장 흔히 알려진 연구 중 하나는 나이와 상관관계가 높은 바이오마커를 찾아 이를 토대로 생물학적 연령을 측정하는 것이다.(1-5) 이러한 생물학적 연령 측정 연구들의 기본 가설은 비교적 건강한 성인에서는 이렇게 측정한 생물학적 연령이 실제 나이보다 본인의 실제 건강상태를 더욱 잘 반영한다는 것이다.(6) 생물학적 연령을 측정하는데 사용되는 바이오마커들은 주로 나이가 들수록 점차 증가하거나 감소하는 회귀식을 만족시키는 마커들이다. (7) 그 중에 가장 많이 사용되는 마커는 수축기혈압, 혈색소, 폐기능지표, BMI, BUN 등이 있다. (8) 이러한 마커들은 각각의 마커들이 대표하는 신체 기관이 다양하다. 폐기능은 호흡기계의 기능상태를 반영하며 혈색소는 혈액조혈기관의 기능상태를 반영하고 수축기 혈압은 심혈관계의 기능상태를 반영하는 식이다. (2, 9) 따라서 기존의 생물학적 연령 측정 연구는 신체의 노화 속도와 상태가 시스템이나 기관별로 다르다고 할지라도 이의 영향을 총합해서 생물학적 연령을 산출한다.(10) 그렇지만 과연 신체의 노화란 여러 시스템이나 기관의 노화 속도를 총합해서 산출하는 것으로 적절히 측정될 수 있는 것인가? 질환의 발생은 노화가 진행됨에 따라 증가한다. 이러한 질환은 각 신체 기관 특이적으로 발생하게 된다.

질환이 노화의 스펙트럼안에 속한다면 신체의 노화는 기관별, 시스템별로 다양하게 진행되는 것이 아닌가? 만약 이러한 노화 속도의 기관별 차이가 사람들마다 다르다면 그 다름의 정도는 어느 정도일까? 신체의 기관별 노화 속도의 차이가 사람들마다 공통으로 나타나는 패턴이 있지 않을까? 우리는 이러한 질문에 대한 해답을 얻고자 이 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구대상자

우리 연구는 2003년 9월부터 2007년 10월까지 서울대학병원 강남 센터에 내원한 수검자를 대상으로 시행하였다. 이 기간 중 전체 수검자는 54,993명으로 남성은 29,131명, 여성은 25,532명이었다. 이 중 정상적인 노화에 관련된 생체 지표를 분석하기 위해 남성과 여성 모두 30세 미만 검사자 2,884명(남성1,327명과 여성 1,557명)을 제외하였다. 그리고 각 나이별 검사자수가 10명 내외로 적었던 76 이상 검사자(남성 329명, 여성 251명)을 추가로 제외하였다. 그리고 전체 변수의 90%이상을 결측치로 가진 남성 1,572명과 여성 1,878명을 다시 제외하였다. 따라서 최종 분석에 포함된 검사자는 남성 26,085명, 여성 21,846명이었다.(그림1, 2)

2. 생물학적 지표

시스템 별 노화를 측정하기 위해서 우리가 이용한 변수는 모두 수치형 변수였다. 전체 대상자의 검사 중 수치형 검사 결과치는 모두 228개였다. 연구 대상자는 건강 관리 및 질병 조기 발견을 위한 건강검진 수검자로 수행받은 검사 종류가 매우 다양하였다. 그리고 검사마다 결측치 비율도 매우 달라 결측치 비율이 높은 변수는 90%

이상이었고 낮은 변수는 10% 미만으로 분포가 다양하였다. (그림 3) 따라서 추후 분석을 위해 228개의 수치형 변수 중 남성과 여성 군에서 결측치가 각각 70% 이상인 변수를 제외하여 최종 연구에 포함된 변수는 남성 82개, 여성 80개였다. (그림 3,4, 표1)

3. Filtering outlier

각 변수별 분포도를 확인 후 다른 변수 값에서 멀리 떨어져 있는 나홀로 값을 가진 경우에는 결측처리 하였다. 이렇게 결측처리 된 값은 전체 대상자별 변수 값 중에 119개였다.

4. Z-transformation

나이를 제외하고 남성의 82개 변수와 여성의 80개 변수를 각 나이별 정규분포값으로 변환하였다. 즉, 특정 대상자 i 의 나이를 k , 변수를 j 라 하고 k 나이인 사람들의 j 변수에 대한 평균을 μ_{jk} , 그 변수의 표준편차를 σ_{jk} 라 할 때 정규분포 전환한 값을 Z_{jk} 라 하면 대상자 i 의 j 변수값 r 에 대한 정규분포값은 아래와 같은 공식에 의해 계산되었다.

$$Z_{jk} = \frac{r - \mu_{jk}}{\sigma_{jk}}$$

5. 상관관계의 방향성 반영

분석에 포함된 변수 중에 남성에서 나이와 양의 상관관계를 보인 변수는 39개, 음의 상관관계를 보인 변수는 43개였다. 이중 상관관계가 통계적으로 유의하지 않았던 변수는 5개였다. (RBC, TCO2, Basophil, ANC, MPV) 여성에서는 상관관계의 방향이 양인 변수는 54개, 음인 변수는 27개였다. 여성에서 나이와의 상관관계가 통계적으로는 유의하지 않았던 변수는 9개 (body_mineral, WBC, RBC, platelet, monocyte, eosinophil, TSH, CA19-9, AFP) 였다. 우리는 나이가 들수록 변수의 정규분포값도 증가하도록 변형된 변수의 테이블을 만들어 추후 분석에 이용하고자 하였다. 따라서 통계적 유의성에 상관없이 나이와 상관관계가 양의 값을 가진 변수는 그대로 정규분포 값을 이용하고, 나이와 음의 상관관계를 가진 변수값에는 -1을 곱하여 변수의 변화 방향을 역으로 취하였다. (그림 5)

6. Self Organizing Map clustering

우리는 앞의 과정에서 전체 환자의 각 변수에 대한 값을 자신의 나이에 대한 정규분포값으로 전환하였고 이후 각 변수의 유사도에 따라 계층적 군집 분석을 시행하여 그 결과대로 변수를 정렬하여

SOM(Self Organizing Map) 분석을 시행하였다. SOM은 신경회로망(neural network) 모델을 이용한 군집 분석 방법으로 중심값을 이차원 격자상에 배치하고 특정 객체를 임의로 선택하여 그 개체가 속한 중심값과 이웃 관계에 있는 중심값의 위치를 갱신하는 과정을 반복한다. 이 과정을 중심값의 좌표가 일정값에 수렴할 때까지 반복함으로써 군집분석을 시행하게 된다.(11) 적절하게 우리의 대상자를 표현할 수 있는 SOM cluster의 개수를 찾기 위해 2개에서 15개까지 여러 개의 군집으로 데이터를 분석해 보았다. 분석에 사용한 도구는 R package중 kohonen package를 이용하였다. (12) 최종적으로 우리 데이터를 가장 잘 표현할 수 있는 cluster의 수를 3개로 선택하였고 이후 남성과 여성 모두에서 3군으로 분석을 진행하였다.

7. Statistical analysis

SOM 분석을 통해 나눈 남, 녀 각 3개의 군에 대해 각 변수별 차이를 알아보기 위해 ANOVA test를 수행하였다. 그리고 어떤 군 사이에 실제 차이가 있는지 알아보기 위해 post hoc test로 TukeyHSD test를 이용하였다. 통계적으로 유의한 정도는 제 1종 오류가 0.05% 이하인 경우로 정의하였다. 모든 통계분석은 R version 3.0(13)을 이용하였다.

결 과

1. 변수의 계층적 군집 분석

남성의 82개 변수와 여성의 80개 변수에 대해 각 나이별로 표준화 한 값에 나이와의 상관관계를 반영한 표준화 점수를 이용하여 계층적 군집분석을 수행하였다. 남성과 여성에서 약간의 차이가 나타났다는데, 남성에서는 안압과 혈당이 근접한 관계를 보였으며 여성에서는 안압과 혈압이 근접한 관계로 나타났다. 또한 여성에서는 체지방과 혈당이 가까웠다면, 남성에서는 체지방과 혈압이 더 가까운 관계를 나타내었다. (그림 6)

2. 자기조직화 형상 지도(Self Organizing Map, SOM) 분석

SOM의 결과 3개의 군으로 나누었을 때 남성에서는 하나의 군에 약 46.4%(12,108명)의 대상자가 할당되어 주요 군이 있었으며 나머지 2군에는 각각 33.2%(8,655명)와 20.7%(5,411명)의 대상자가 분포되었다. 여성에서는 제 1군에 9,173명, 제 2군에 9,054명, 제 3군에 3,617명이 분류되어 각각 42%, 41.5%, 16.5%의 대상자 분포를 보였다. (그림 7)

남성과 여성의 변수에 차이가 있었기 때문에 두 성별의 SOM 군 집 결과를 비교하기 위해서 여성에서 남성에는 없었던 CA19-9 변수를 제외하고 남성에서는 PSA, PCT, MPV를 제외하여 각 79개의 변수에 대해 SOM 결과를 도식화하였다. (그림 8) 이때 도식화에 사용된 변수값은 표준화되고 나이 방향을 반영한 점수의 각 변수별 평균값이다. 남성과 여성 모두에서 두드러지는 특징을 보인 변수는 체성분 분석 중 근육량을 나타내는 지표인 body mineral, Basal metabolic rate, ICF, body protein, skeletal muscle mass, height, ideal body weight 였다. 또한 그리고 남성에서는 체지방과 내장지방을 나타내는 visceral fat과 body fat mass, BMI 지표와 대사지표인 TG, HDL cholesterol, glucose, HbA1C에서 특징을 보였는데 체지방 량이 적으면 대사 지표가 낮았다. 여성의 제 1 군은 근육량이 많고 지방량은 적으며 안압과 혈압이 높으며 청력이 좋지 않은 패턴을 보였다. 여성 제 2군은 혈압이 낮고, 간수치도 낮으며 청력이 좋고 근육과 지방량이 적은 패턴을 보였다. 여성 제 3군은 근육량과 지방량이 많으며 간수치가 높고 청력이 좋지 않으며 백혈구 수치가 높고 혈당이 높았다. 남성 제 1군은 안압은 높지만 혈압은 낮았으며 혈당이 낮고 지방과 근육이 적으며 시력과 청력이 좋지 않았다. 남성 제 2군은 백혈구 수치가 높았고 지방량이 많으며 청력이 좋지 않고 근육량은 많으며 대사지표가 좋았다. 남성 제 3군은

혈당과 혈압이 높고 체지방량과 근육량이 많으며 시력과 청력이 좋았다.

3군으로 나뉜 대상자의 변수 값의 실체는 나이에 따라 어떻게 달라지는지를 분석해보았다. 남성에서는 82개 변수 중 78개의 변수가 ANOVA에서 차이를 보였으며 여성에서는 80개 변수 중에서 74개의 변수가 차이를 보였다. 남성에서 각 군별 차이를 보이지 않는 변수는 CA19-9, auditory function test - 4000hz (left), AFP, pH 검사가 있었다. 여성에서 차이를 보이지 않는 6개 변수는 CA19-9, AFP, RBC, TSH, TCO2, pH변수였다. 우리는 이러한 구간 변수 값의 차이가 각 군을 구성하고 있는 여러 연령의 사람들 중에서 특정 연령군의 차이로 인한 것인지 알아보기 위해 각 군을 구성한 대상자를 10세 나이 단위로 나누어 각 나이별 평균 값에 대해 다시 Anova 분석을 시행하였다. 즉, 남성과 여성군을 각각 30~39세, 40~49세, 50~59세, 60~69세, 70~75세로 나누어 이 연령군이 SOM으로 나눈 3개의 군집안에서 어떻게 변수값의 차이를 보이는 지 확인하였다. 남성에서 각 연령군별 인원수는 30대 5,694명, 40대 8,710명, 50대 7,200명, 60대 3,767명, 70대 694명이었고 여성에서 각 연령군별 인원수는 30대 4,867명, 40대 6,817명, 50대 6,587명, 60대 3,060명, 70대 515명이었다. 그 결과 여성에서는 대부분의 구간 차이가 60~70대의 차이로 인한 것으로 나타났

다. (그림 9, 10)

고 찰

본 연구는 많은 환자와 변수의 군집 분석을 통해 노화에 따른 인구 집단의 특성이 뚜렷하게 구분되는지에 관한 연구이다. 우리의 분석 결과에 따르면 비교적 뚜렷한 패턴이 나타났다. 특히 남성의 대사지표와 간질환 지표에서 두드러졌으며 또한 혈색소와 면역세포 수치의 변화도 뚜렷했다. 가장 눈에 띄는 결과 중 하나는 시력과 청력 등 신경기능검사와 체성분 지표가 밀접하게 관련되었다는 사실이다. 특히 남성에서 체질량 지수가 높은 군에서 시력과 청력이 모두 좋았다. 그리고 여성에서는 전체 연령에서 모두 차이를 보이지는 않았지만 역시 근육량이 많은 군에서 시력과 청력이 좋았다. 이러한 결과는 신경계와 골격계의 발달과 노화가 함께 진행함을 알려준다. 추후 연구를 통해 기관별 노화의 연관성을 밝히려는 노력이 필요하다.

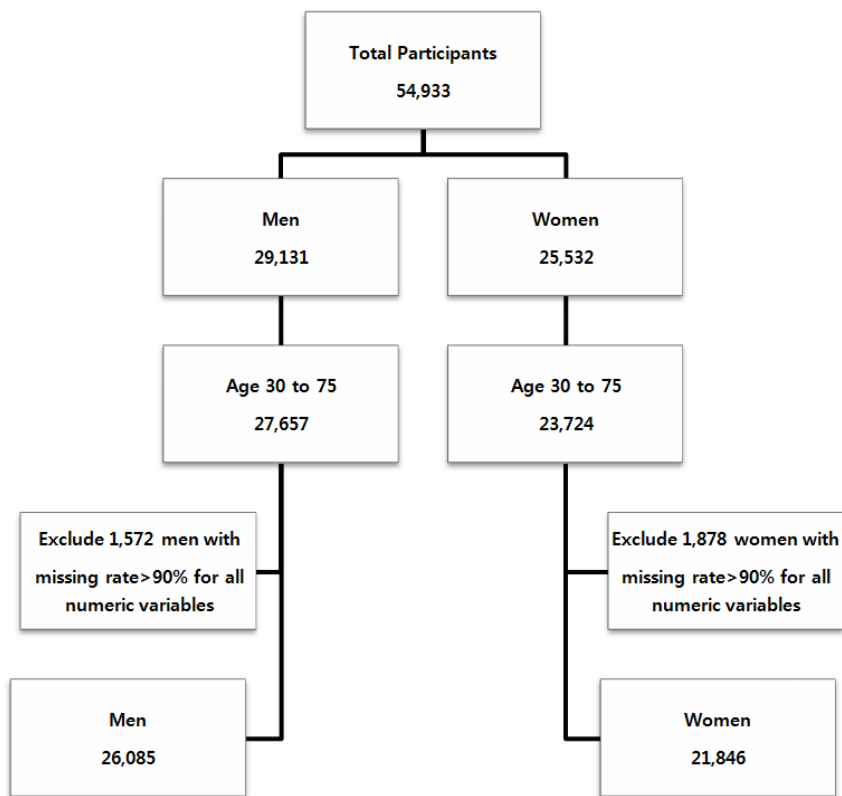
노화의 원리와 각 개체 별 노화의 속도의 차이에 대한 기존 연구에는 크게 2가지 가설이 있다. 하나는 노화가 이미 내재되어 있는 프로그래밍된(programmed) 과정이라는 가설이다.(14, 15) 이러한 가설을 지지하는 발견은 특정 유전자의 활성화나 억제에 수명에 영향을 주고(16), ROS 등의 oxidative stress 가 DNA에 손상을 주는 것이 노화의 원인이며(17), 칼로리 섭취 제한이 대사상태를 낮

추어 생식을 억제하고 수명을 연장시키며 칼로리 섭취가 늘어나면 다시 수명이 줄어든다는 것이다.(18) 두 번째 가설은 노화는 프로그램된 과정이 아니라는 것이다. (19) 이 두 번째 가설을 설명하는 여러 가설이 또한 많이 있다. 대표적으로 노화 현상은 많이 써서 닳은 신체의 반응이라는 가설(wear and tear theory)(20), 개체가 생식에 성공한 후에는 선택의 압력에서 자유로워지기 때문에 나이든 개체에서 발생하는 변이의 유전이 축적되기 때문이라는 가설(mutation accumulation theory)(21), 젊은 개체에는 유리한 쪽으로 작용하는 변이가 나이 든 개체에는 노화를 진행시키는 작용을 하여 노화를 일으킨다는 가설(trade-off theory)(22), 그리고 개체의 한정된 자원 이용으로 인해 생식과 생명유지 및 기능에의 투자가 변이의 수리, 젊음의 유지에 대한 투자보다 적기 때문이라는 가설(disposable soma theory)(23) 등이다. 이 두 가설 중 어떤 가설이 인체의 노화를 더 잘 설명하는지는 아직까지 명확하지 않다. 본 연구의 결과는 인구 집단에서 노화의 진행이 시스템 기관별로 특정 패턴을 보인다는 것을 보여주었다. 이는 프로그램된 노화의 진행을 시사하는 것이다. 즉, 신체의 발달이 프로그램되어 일어나는 것과 마찬가지로 노화 역시 내제된 프로그램에 따라 진행된다는 것이다.

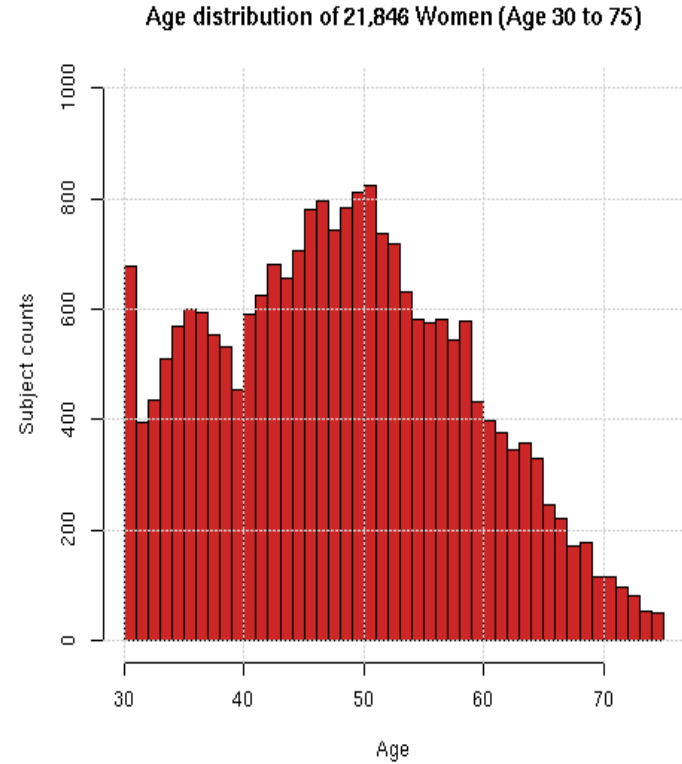
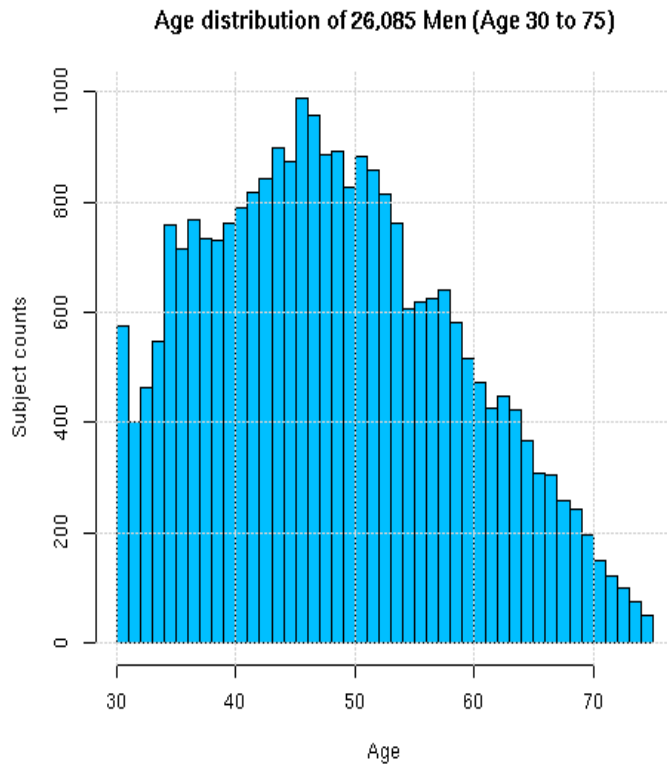
이 연구는 일개 대학병원의 건강검진 자료를 이용했기 때문에 전

체 인구 집단에 일반화 하기 어렵다는 한계가 있다. 또한 노화의 진행에 크게 영향을 줄 수 있는 경제력, 직업 등의 인구사회학적 요인 및 질환 및 치료이력, 여성의 경우 생식 및 폐경력 등을 같이 분석하지 않았기 때문에 해석에 매우 주의가 필요하다.

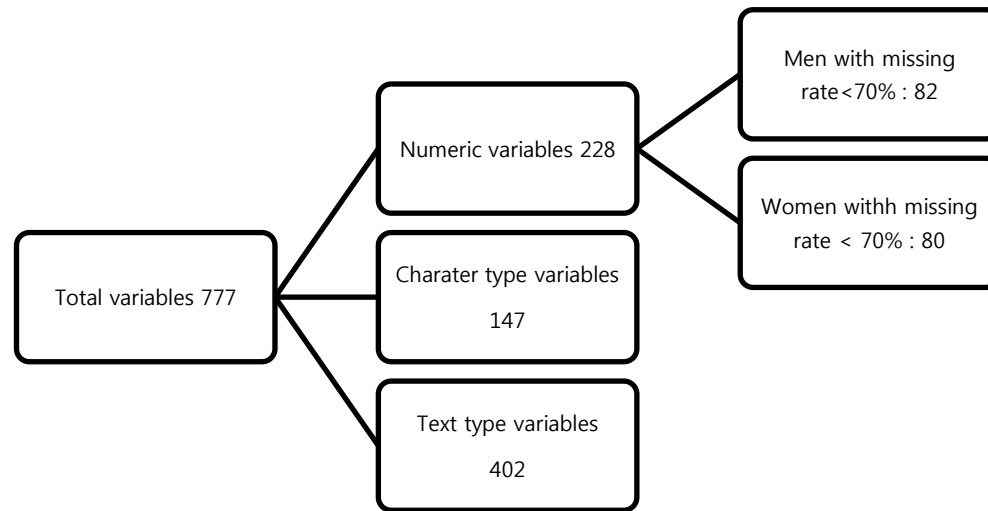
하지만 노화의 진행 패턴을 대규모 인구 집단에서 분석해 본 최초 연구로서 연구 자체에 의의가 있다고 할 수 있으며 추후 여러 인구 사회학적 요인을 보정하여 분석하여 실제 노화의 패턴이 지속되는지 알아볼 추가 연구의 초석이 되었다고 할 수 있다. 앞으로 전체 인구 집단을 대표할 수 있는 대상자를 분석하여 인간 집단 내의 노화 패턴이 어떻게 진행되는지 보는 것은 중요한 연구 분야가 될 것으로 기대한다.



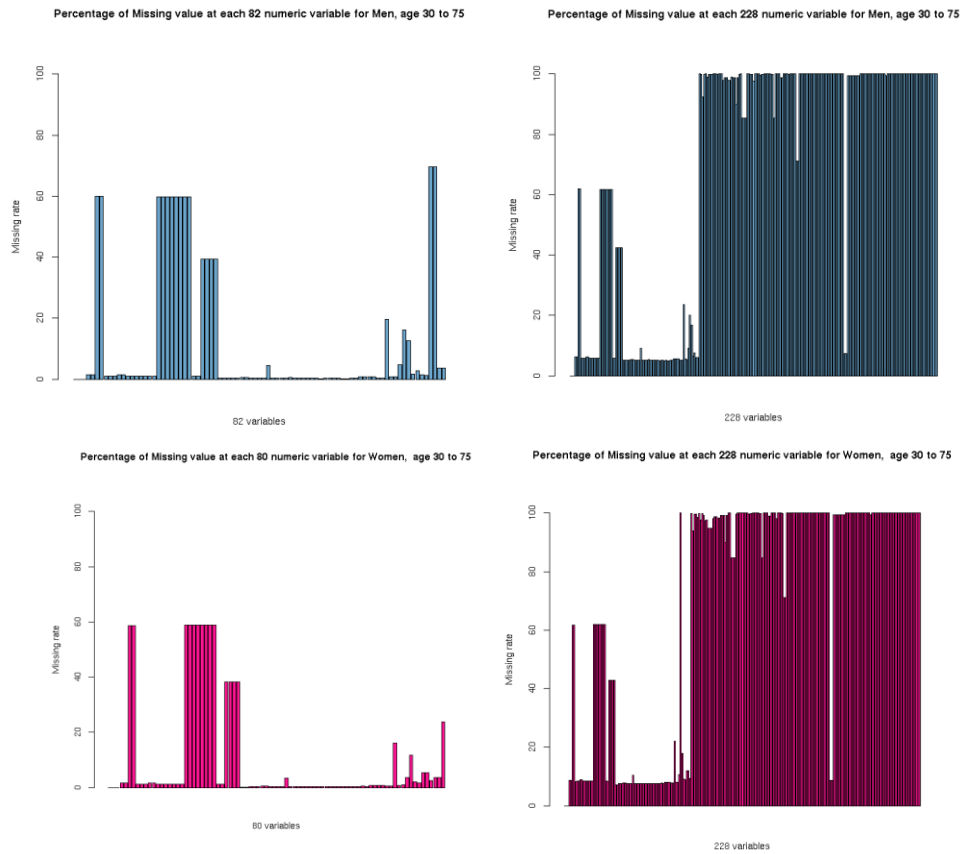
< Figure 1 > Selection flow of study participants



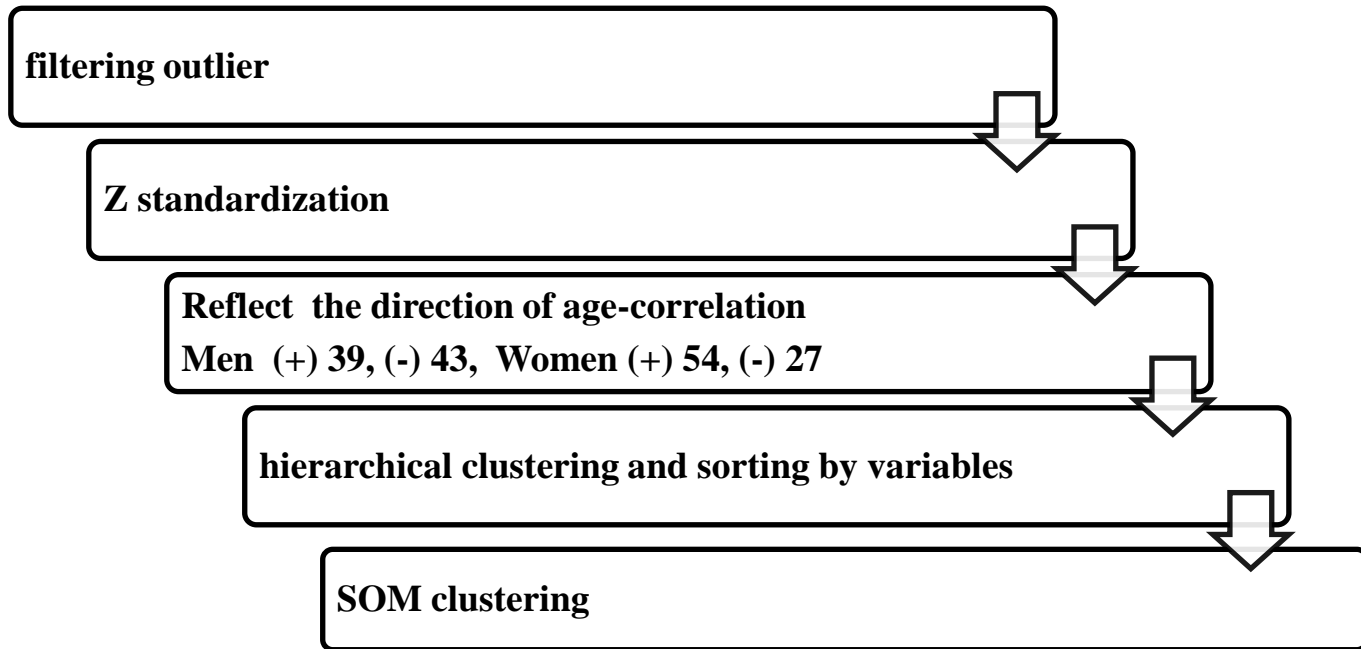
<Figure 2> Age distribution of men and women



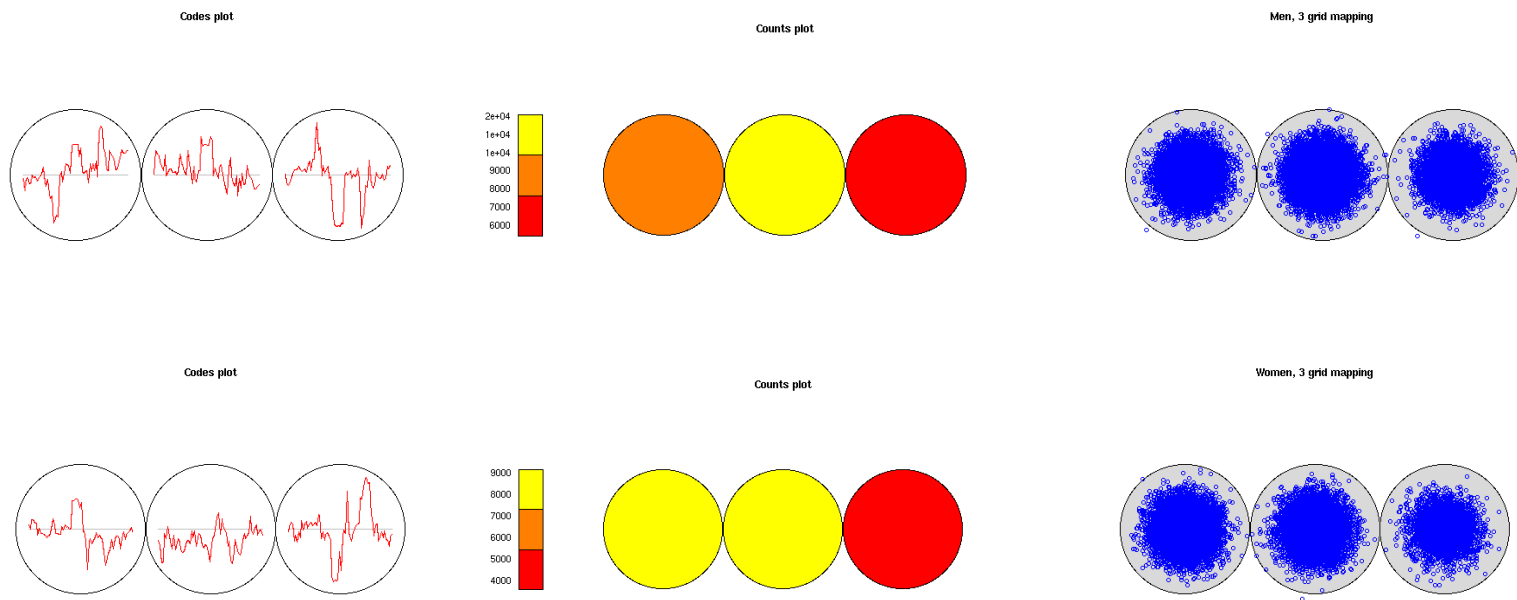
<Figure 3> Selection flow of study variables



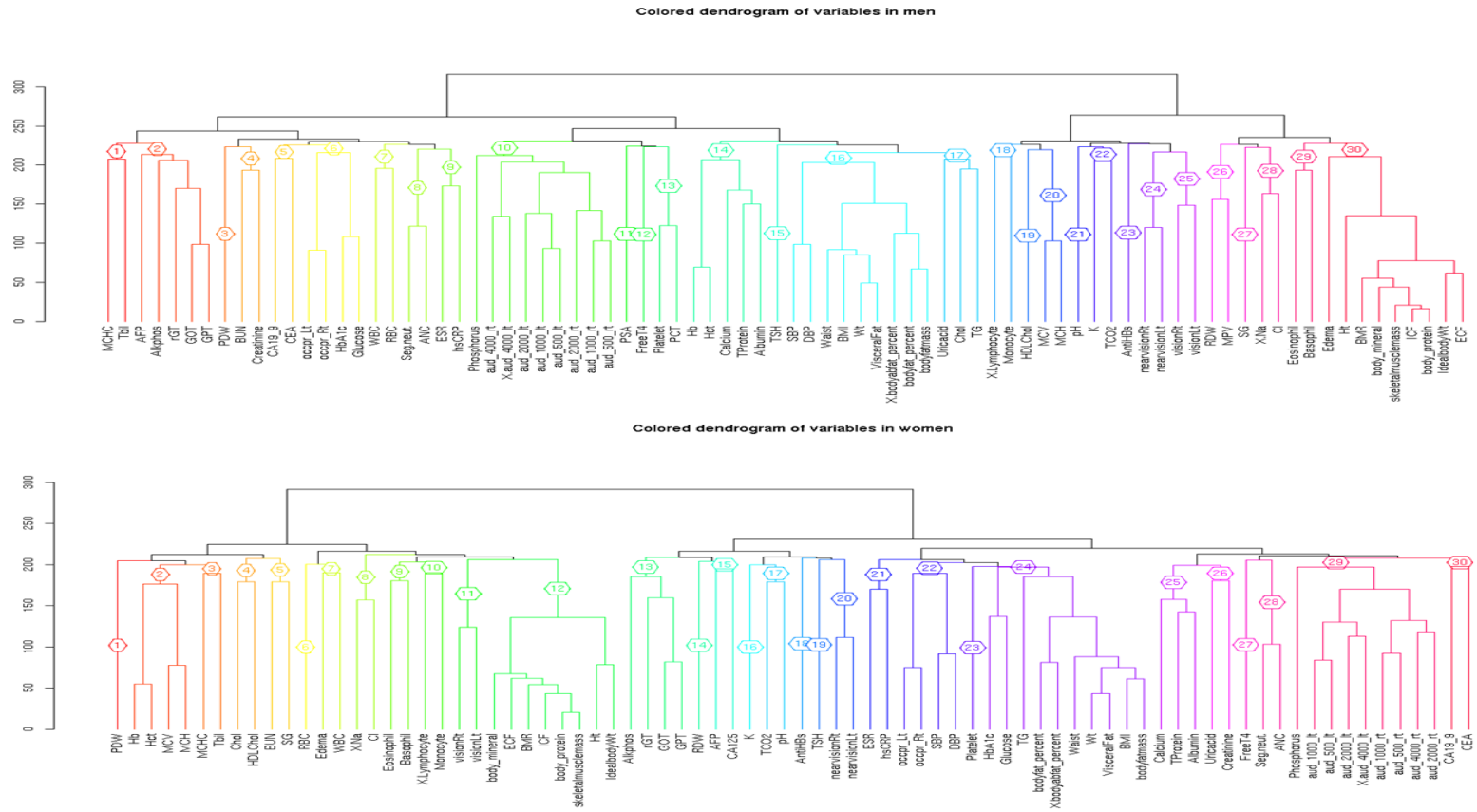
<Figure 4> Missing rate, before and after filtering by highly missed variables, both men and women



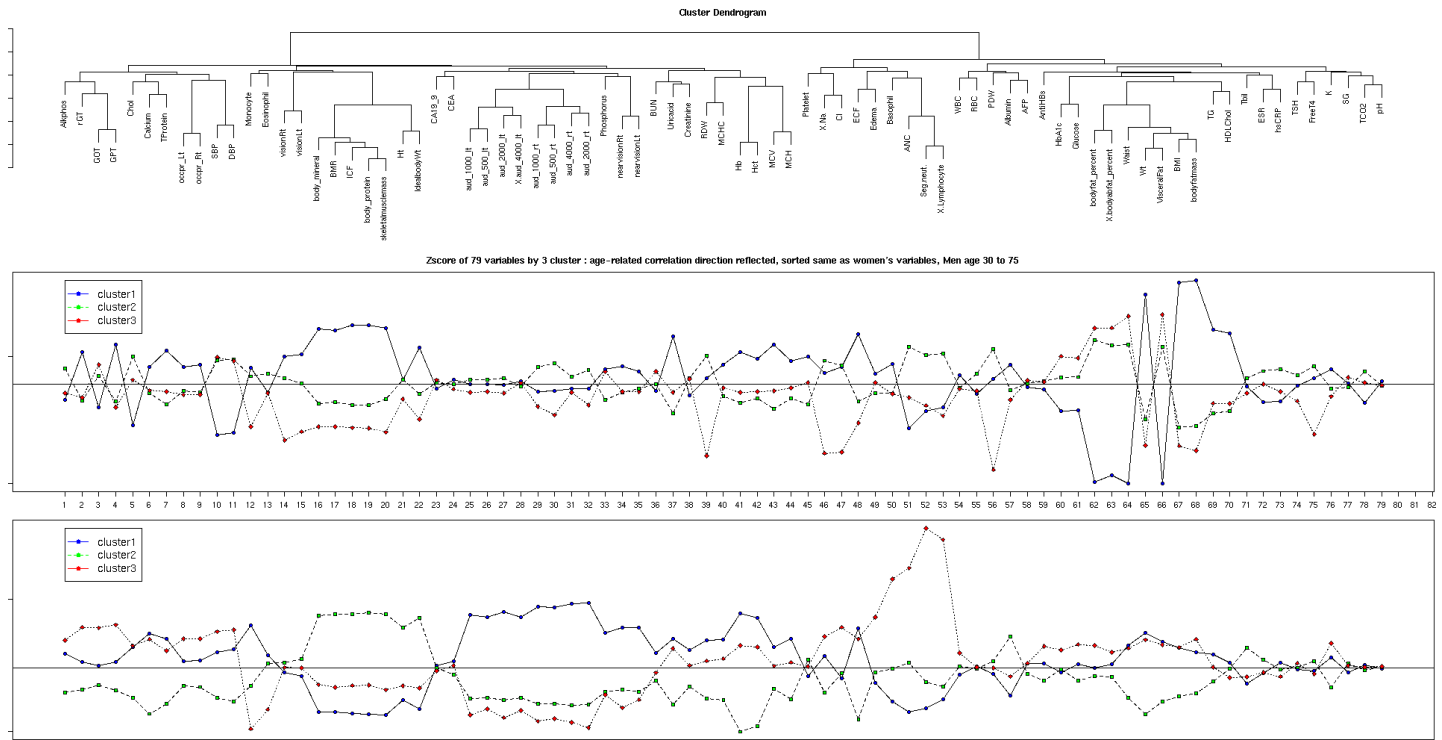
<Figure 5> Analysis flow of study variables



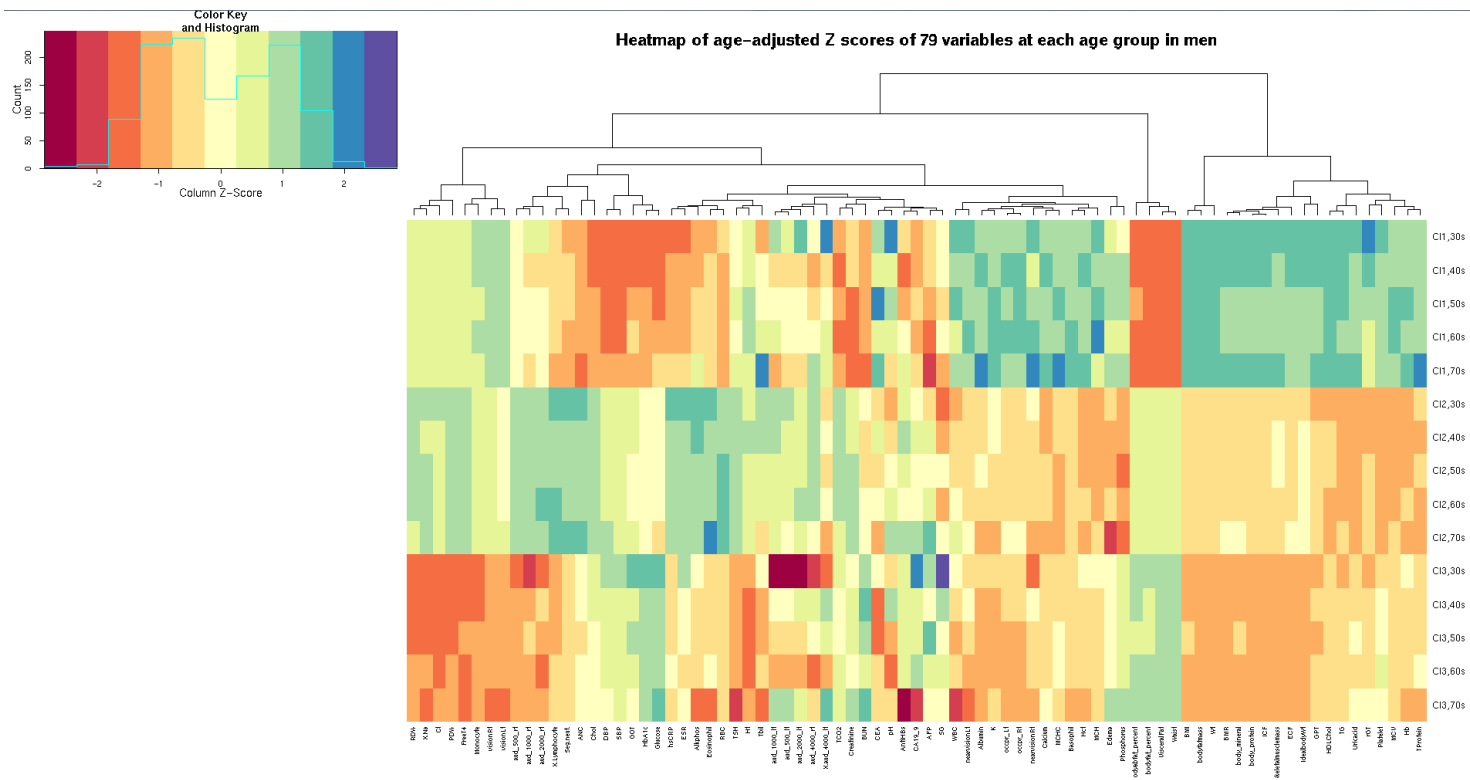
<Figure 6> SOM clustering result of both men and women



<Figure 7 > Hierarchical clustering of variables in men and women



<Figure 8> Sorting variables by women' s hierarchical cluster result to compare gender difference of clustering pattern for the mean of Z scores



<Figure 9> Heatmap of age-adjusted Z scores of 79 variables at each age group in men

Men				Women			
No	Variables	Mean	SD	No	Variables	Mean	SD
1	age	48.74	10.35	1	age	48.73	10.35
2	MCHC	33.69	1.04	2	RDW	12.8	1.22
3	Tbil	1.22	0.48	3	MCHC	33.01	1.23
4	AFP	5.35	67.09	4	Hb	13.16	1.15
5	Alkphos	66.72	19.97	5	Hct	39.85	3.10
6	rGT	46.17	50.30	6	MCV	92.91	5.10
7	GOT	26.75	16.47	7	MCH	30.69	2.19
8	GPT	32.01	28.61	8	Platelet	245.64	55.10
9	PDW	12.99	2.14	9	CA125	10.57	15.00
10	BUN	13.93	3.52	10	BUN	12.5	3.52
11	Creatinine	1.13	0.16	11	Uricacid	4.42	0.94
12	CA19_9	10.08	91.91	12	Creatinine	0.88	0.14
13	CEA	1.73	1.06	13	Alkphos	61.22	20.60
14	occpr_Lt	14.05	2.78	14	rGT	20.29	24.30
15	occpr_Rt	13.88	2.75	15	GOT	22.31	16.13
16	HbA1c	5.71	0.77	16	GPT	20.12	22.54
17	Glucose	103.5 8	22.80	17	Chol	194.12	34.71
18	WBC	2.78	3.28	18	Calcium	9.18	0.39

19	RBC	3.3	3.22	19	TProtein	7.19	0.40
20	Seg.neut.	54.54	9.09	20	occpr_Lt	13.14	2.59
21	ANC	3386. 22	1330.53	21	occpr_Rt	12.98	2.58
22	ESR	5.9	7.28	22	SBP	114.15	18.13
23	hsCRP	0.17	0.50	23	DBP	72.16	12.29
24	Phosphorus	3.6	0.60	24	CA19_9	11.54	50.79
25	aud_4000_rt	33.52	21.20	25	CEA	1.43	0.83
26	aud_4000_lt	35.49	21.52	26	aud_1000_lt	19.93	13.19
27	aud_2000_lt	21.94	15.26	27	aud_500_lt	18	12.17
28	aud_1000_lt	20.01	12.91	28	aud_2000_lt	21.6	13.87
29	aud_500_lt	17.93	11.98	29	X.aud_4000_lt	23.35	15.60
30	aud_2000_rt	22.92	14.57	30	aud_1000_rt	21.82	12.71
31	aud_1000_rt	21.21	12.81	31	aud_500_rt	18.69	11.71
32	aud_500_rt	18.06	11.80	32	aud_4000_rt	23.09	15.25
33	PSA	1.14	1.21	33	aud_2000_rt	23.56	13.25
34	FreeT4	1.29	0.31	34	Phosphorus	3.87	0.62
35	Platelet	233.2 6	51.24	35	nearvisionRt	0.27	0.23
36	PCT	0.23	0.05	36	nearvisionLt	0.28	0.25
37	Hb	15.55	1.07	37	Monocyte	6.97	1.90

38	Hct	46.16	3.01	38	Eosinophil	2.36	2.10
39	Calcium	9.34	0.39	39	visionRt	0.78	0.27
40	TProtein	7.26	0.40	40	visionLt	0.78	0.27
41	Albumin	4.43	0.26	41	body_mineral	2.8	0.29
42	TSH	1.89	4.11	42	BMR	1215.6 7	86.95
43	SBP	121.2 9	18.51	43	ICF	19.03	1.99
44	DBP	80.99	12.14	44	body_protein	7.61	0.76
45	Waist	86.97	7.72	45	skeletalmuscle mass	20.36	2.61
46	BMI	24.48	2.75	46	Ht	157.99	5.34
47	Wt	71.17	9.45	47	IdealbodyWt	53.46	4.05
48	VisceralFat	105.1 3	20.04	48	K	4.32	0.39
49	X.bodyabfat_ percent	0.89	0.21	49	X.Na	141.56	2.21
50	bodyfat_perc ent	22.52	4.57	50	Cl	105.48	2.23
51	bodyfatmass	16.37	4.84	51	ECF	9.88	1.05
52	Uricacid	6.2	1.25	52	Edema	0.34	0.01

53	Chol	196.4 4	33.49	53	Basophil	0.53	0.37
54	TG	136.5 3	89.16	54	ANC	3083.3 4	1241.3 2
55	Lymphocyte	33.97	8.02	55	Seg.neut.	55.96	9.43
56	Monocyte	7.59	1.96	56	X.Lymphocyte	34.18	8.45
57	HDLChol	49.41	11.62	57	AntiHBs	256.79	351.68
58	MCV	94.02	4.09	58	HbA1c	5.61	0.59
59	MCH	31.67	1.56	59	Glucose	95.44	15.73
60	pH	6.38	0.79	60	bodyfat_perce nt	29.07	5.11
61	K	4.44	0.38	61	X.bodyabfat_p ercent	0.86	0.06
62	TCO2	28.43	2.63	62	Waist	81.42	8.11
63	AntiHBs	214.3 7	323.04	63	Wt	55.76	7.29
64	nearvisionRt	0.32	0.27	64	VisceralFat	71.39	22.34
65	nearvisionLt	0.32	0.30	65	BMI	22.37	2.93
66	visionRt	0.84	0.27	66	bodyfatmass	16.39	4.63
67	visionLt	0.85	0.27	67	TG	92.49	54.35
68	RDW	12.62	0.79	68	HDLChol	59.26	13.81

69	MPV	10	1.48	69	Tbil	0.95	0.36
70	SG	1.02	0.01	70	ESR	9.84	10.15
71	X.Na	141.4 8	2.10	71	hsCRP	0.11	0.34
72	Cl	104.5	2.33	72	PDW	12.67	2.33
73	Eosinophil	3.35	2.88	73	Albumin	4.29	0.24
74	Basophil	0.54	0.36	74	AFP	4.51	17.45
75	Edema	0.33	0.01	75	TSH	2.26	3.94
76	Ht	170.4 2	5.75	76	FreeT4	1.16	0.34
77	BMR	1551. 07	139.28	77	WBC	4.22	4.33
78	body_mineral	3.68	0.36	78	RBC	3.64	4.78
79	skeletalmuscl emass	30.98	4.14	79	SG	1.02	0.01
80	ICF	26.91	3.02	80	TCO2	28.24	2.54
81	body_protein	10.76	1.20	81	pH	6.56	0.92
82	IdealbodyWt	66.25	5.98				
83	ECF	13.57	1.66				

<Table 1> Mean and standard deviation of each variable

참 고 문 헌

1. Jackson SHD, Weale MR, Weale RA. Biological age—what is it and can it be measured? Archives of gerontology and geriatrics. 2003;36(2):103–15.
2. Nakamura E, Lane MA, Roth GS, Ingram DK. A strategy for identifying biomarkers of aging: further evaluation of hematology and blood chemistry data from a calorie restriction study in rhesus monkeys. Experimental gerontology. 1998 Aug;33(5):421–43. PubMed PMID: 9762521.
3. Ingram DK, Nakamura E, Smucny D, Roth GS, Lane MA. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. Experimental gerontology. 2001 Jul;36(7):1025–34. PubMed PMID: 11404048.
4. Bae CY, Kang YG, Kim S, Cho C, Kang HC, Yu BY, et al. Development of models for predicting biological age (BA) with physical, biochemical, and hormonal parameters. Archives of gerontology and geriatrics. 2008 Sep–Oct;47(2):253–65. PubMed PMID: 17889950.
5. Jee H, Jeon BH, Kim YH, Kim HK, Choe J, Park J, et al. Development and application of biological age prediction models

with physical fitness and physiological components in Korean adults. *Gerontology*. 2012;58(4):344–53. PubMed PMID: 22433233.

6. Thompson HJ, Voss JG. Health–and disease–related biomarkers in aging research. *Research in gerontological nursing*. 2009 Apr;2(2):137–48. PubMed PMID: 20077975. Pubmed Central PMCID: 3025528.

7. Gleib DA, Goldman N, Lin YH, Weinstein M. Age–Related Changes in Biomarkers: Longitudinal Data from a Population–Based Sample. *Research on aging*. 2011 May 1;33(3):312–26. PubMed PMID: 21666867. Pubmed Central PMCID: 3109912.

8. Nakamura E, Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007 Oct;62(10):1096–105. PubMed PMID: 17921421.

9. Lin SC, Chou CC, Tsai MJ, Wu KH, Huang MT, Wang LH, et al. Age–related changes in blood lymphocyte subsets of Chinese children. *Pediatric allergy and immunology* : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and

Immunology. 1998 Nov;9(4):215–20. PubMed PMID: 9920221.

10. Nakamura E, Miyao K. Sex differences in human biological aging. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2008 Sep;63(9):936–44. PubMed PMID: 18840798.

11. Pages G, Fort JC. About the Kohonen Algorithm: Strong or Weak Self-organization? Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society. 1996 Jul;9(5):773–85. PubMed PMID: 12662562.

12. Zampighi LM, Kavanau CL, Zampighi GA. The Kohonen self-organizing map: a tool for the clustering and alignment of single particles imaged using random conical tilt. Journal of structural biology. 2004 Jun;146(3):368–80. PubMed PMID: 15099578.

13. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

14. Bredesen DE. The non-existent aging program: how does it work? Aging cell. 2004 Oct;3(5):255–9. PubMed PMID: 15379848.

15. Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):255–62. PubMed PMID: 11089983.
16. Lin YJ, Seroude L, Benzer S. Extended life–span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah. *Science*. 1998 Oct 30;282(5390):943–6. PubMed PMID: 9794765.
17. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):239–47. PubMed PMID: 11089981.
18. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2003 Sep;78(3):361–9. PubMed PMID: 12936916.
19. . !!! INVALID CITATION !!!
20. Daniel Fabian TF. The Evolution of Aging. *Nature Education Knowledge*. 2011;3(10):9.
21. Hughes KA, Reynolds RM. Evolutionary and mechanistic theories of aging. *Annu Rev Entomol*. 2005;50:421–45. PubMed PMID: WOS:000226708000019. English.
22. Flatt T, Promislow DE. Physiology. Still pondering an

age-old question. *Science*. 2007 Nov 23;318(5854):1255-6.
PubMed PMID: 18033874.

23. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Mechanisms of ageing and development*. 2002 Apr;123(7):737-45. PubMed PMID: 11869731.

Abstract

Introduction : Research on aging have been conducted mainly focused to distinguish between the disease and health status and estimate biological age. In this study, we were plan to find out whether the progress of aging is global in whole human organ system, or according to the individual characteristics of each organ or system by proceeding at different speeds. And if so, we were planned to find out these patterns are in common among general people.

Methods : Both 28,532 men and 24,810 women which were over the age of 26 and under the age of 83 who were admitted to Kangnam Health Examination Center of Seoul, Republic of Korea from 2003 to 2007, were enrolled in this study. We have selected 70 the numeric variables for men and 59 for women which represent physical function and blood and urine chemistry result.

Result : We normalized and transformed the variables at each age to analyze the age-adjusted variable rank of each subject. And we operated SOM clustering by these transformed values

and hierarchical clustering for each subject.

Conclusions : We identified the cluster pattern of each subject by age-adjusted value which show some cluster have distinct pattern of variables compared to their own age.

Keywords : aging , biological age, clustering analysis, self organizing map

Student Number : 2011-23807