

노화관련 질환에서 mTOR의 억제제의 임상적 적용과 가능성

신현영, 추상희¹, 이향규¹, 이지원

연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실, ¹간호대학 임상간호학과

mTOR Inhibitor as a Potential Drug of Age-related Disease

Hyun-Young Shin, M.D., Sang Hui Chu, M.D., Ph.D.¹,
Hyangkyu Lee, M.D., Ph.D.¹, Ji Won Lee, M.D.

Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,
¹Department of Clinical Nursing Science, Yonsei University College of Nursing, Seoul, Korea

mTOR (mammalian target of rapamycin) is a serine/threonine kinase belonging to the PI3K (phosphoinositide 3-kinase)-related family kinase. mTOR is known to regulate cell growth, proliferation, autophagy and protein synthesis in response to growth factor, nutrient, stress. mTOR inhibitor has been broadly used as an immunosuppressant for kidney transplant patients. Clinical results of the data have showed mTOR inhibitor as an anticancer agent to several kinds of cancers and many clinical trials are still undergoing. Recently, mTOR signaling pathway has been studied with, not only metabolic disease, neurodegenerative disease, cardiovascular disease, which are related to the ageing process, but also the possibility of direct prolongation of human life. However, the studies of mTOR pathway with age-related disease are still in the early stage, we need more studies about increasing infectivity after immunosuppression and other adverse events of mTOR inhibitor. In this article, we will review age-related disease with mTOR pathway and discuss mTOR inhibitor as a potential agent for extending healthy life in the future.

Key Words: mTOR, mTOR inhibitor, Ageing

서 론

mTOR (mammalian target of rapamycin)는 PI3K-related family kinase에 속하는 serine/threonine kinase로 성장인자 (growth factor)와 영양, 스트레스 자극에 의하여 세포의 성장과 증식, 자가포식 (autophagy), 단백질 합성을 조절하는 기능이 있는 것으로 알려져 왔다.¹⁾ mTOR는 mTOR complex 1 (mTORC1)과 mTOR complex 2 (mTORC2)의 두 종류의 kinase복합체로 구성되어 있고. Rapamycin에 반응성이 있는 mTORC1는 mTOR, raptor (regulatory associated protein of mTOR)^{2,3)}, mLST8/G βL (G-protein β-subunit-like protein)⁴⁾, PRAS40 (proline-rich AKT substrate

교신저자: 이지원, 서울시 서대문구 연세로 50, ☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 가정의학교실

Tel: 02-2228-2338, Fax: 02-362-2473, E-mail: indi5645@yuhs.ac

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 7-2011-0252).

40 kDa)⁵⁾, Deptor (DEP domain TOR-binding protein)⁶⁾로 구성되어 전위(translation)의 활성화, 자가포식 억제, 리보솜의 합성과 tRNA를 촉진하는 역할을 한다. 반면, mTORC2는 mTOR, rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR)⁷⁾, mLST8/G β L, Sin1 (stress activated protein kinase-interacting protein 1^{8,9)} and protor (protein binding Rictor)^{7,10)}, Deptor⁶⁾로 구성되어 Akt와 SGK (serum/glucocorticoid regulated kinase), PKC (protein kinase C)의 인산화 및 세포골격 재구성(cytoskeletal reorganization)과 세포수명에 관여하는 것으로 알려져 있고, rapamycin에는 반응성이 없지만¹¹⁾ 만성적으로 rapamycin을 투여할 경우에는 mTORC2 역시 억제되는 것으로 알려져 있다(Figure 1).^{12,13)}

Sirolimus (rapamycin)^{14,15)}와 everolimus¹⁶⁾로 대표되는 mTOR억제제는 고전적으로 세포의 분열 과정에서 G1-S 시기로의 전환을 억제하고, IL-2 매개성 T세포 증식 및 활성화를 차단하여 면역억제 작용을 나타냄으로써 장기이식이나 자가면역질환에 사용되어 왔다. mTOR억제제는 이식편 기능을 향상시킬 뿐 아니라, 이식 후 증가하는 암발생에 대한 항종양 효과의 장점으로 그 동안 주목받아 왔다. 즉, 세포분열 촉진으로 인한 세포의 성장과 증식, FOXO3 (subclass O of forkhead transcription factors 3)^{17,18)}의 억제를 통한 세포수명의 증가,

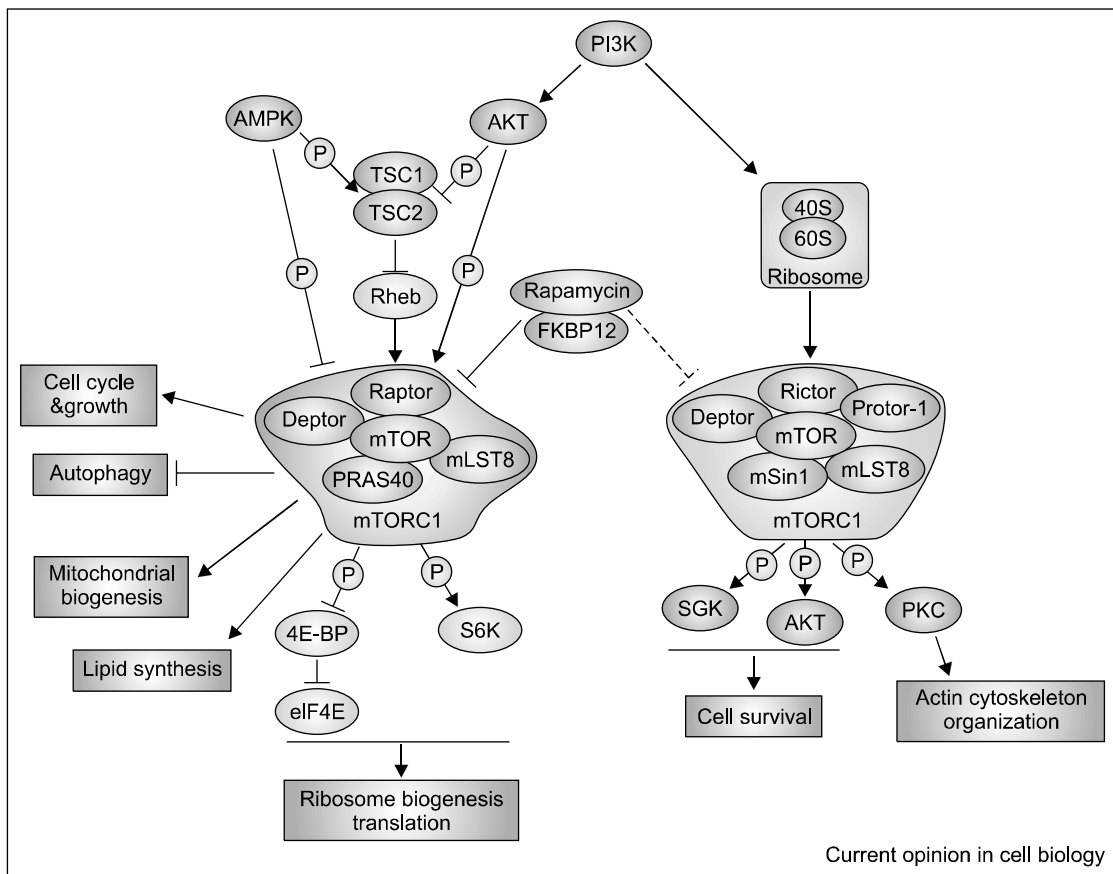


Figure 1. The mTOR signaling pathway. mTOR regulates many cellular activities through two distinct complexes; mTORC1 and mTORC2. mTORC1 is inhibited by the rapamycin-FKBP12 complex. mTORC2 is usually insensitive to rapamycin, but prolonged treatment decreases the mTORC2 activity in some cells. Arrows and bars represent activation and inhibition, respectively.¹³⁾

대사 및 신생혈관형성^{19,20)}을 통하여 암이 유발 될 수 있는데, 이와 반대로 mTOR 억제제는 세포 분열시기의 제한, 혈관 생성 억제, IL-10 생산을 감소시키고 종양 세포의 Jak/STATs (Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) 활성화도 및 PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt/mTOR²¹⁾를 억제하는 과정을 통해 항암효과를 나타낼 수 있다.

최근에는 mTOR 기전이 항암효과 뿐 아니라 지질대사를 비롯하여 당뇨, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환과 같은 노화관련 질병에 관여할 가능성이 있는 것으로 제시되고 있다.²²⁾ 이에 저자는 현재까지 진행된 mTOR 기전과 연관된 노화관련 질병을 요약하고, 향후 노화관련 질병을 극복할 치료제로써의 mTOR 억제제의 잠재적 가능성에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 암(Cancer)

Sirolimus는 초기 항암제로 개발되었으나, mTORC1의 부분적인 억제로 인한 항암효과의 제한성 때문에 항암제로써는 개발이 중단되고, 대신 항암효과를 가진 면역억제제로 널리 사용되어왔다. 이외에도 다양한 Rapamycin 유사체인 mTOR 억제제가 여러 암 치료 관련 임상시험 중에 있으며, 일부는 FDA에 승인 후 실제 임상에 사용되고 있다. 암치료의 근거 기전은 PI3K/Akt/mTOR pathway의 억제 및 mTOR의 HIF (hypoxia induced factor)와 VEGF (vascular endothelial growth factor)의 발현을 통한 신생혈관형성 억제를 들 수 있지만, mTOR 억제제의 항암효과는 세포독성(cytotoxic) 반응이 아닌 세포증식억제(cytostatic) 반응이라는 제한점이 있다. 최근 이를 극복하기 위해 dual PI3K/mTOR inhibitors²³⁾ 등이 새롭게 개발되고 있어 향후 mTOR 억제제가 항암제 개발에 큰 역할을 할 것으로 기대된다.²⁴⁾

1) 전이성 신장암(Metastatic renal cell carcinoma): mTOR 억제제 중 주사제인 Temsirolimus (Torisel)는 전이성 신장암의 1차 치료제로 2007년 FDA의 승인을 받았고^{24,25)}, EMEA (Europe, the Middle East and Africa)로부터 예후가 불량한 전이성 신장암 환자의 1차 치료제로 그 적응증을 받았다.²⁶⁾ 신장암 2차 치료제로써의 Temsirolimus의 임상효능 및 안전성은 아직 불명확하며²⁷⁻³⁰⁾, 현재 추가적인 3상 연구가 진행 중이다.³¹⁾ 경구제 제인 Everolimus (Afinitor)는 2009년 FDA로부터 sunitinib 또는 sorafenib 치료에 실패한 신장암 환자에게 승인을 받았고^{32,33)}, 현재 전이성 신장암의 VEGF-TKI-targeted therapy후의 2차 치료제로 실제 임상에서 사용되고 있다.³⁴⁾

2) 유방암 및 기타 고형암(Breast cancer and other solid tumors): 현재 유방암 환자를 대상으로 mTOR 억제제인 everolimus, temsirolimus, ridaforolimus³⁵⁾ 세 가지 약제가 임상시험 중에 있다. 1상, 2상 임상시험을 통해 neoadjuvant와 전이성 암에서 호르몬 제제 또는 항암 치료와 mTOR 억제제를 병용했을 때 효과 및 안정성이 입증 되어³⁶⁻⁴¹⁾ 현재 everolimus와 항암제 병용 투여 3상 임상시험이 진행 중에 있으며⁴²⁾, 향후 mTOR의 직접적인 억제에 효과가 큰 환자의 선별조건을 알아내고 mTOR 억제제와 병용할 때 항암효과를 극대화 할 수 있는 항암제의 선별연구가 진행될 것으로 기대된다.⁴³⁾ 이 밖에도 폐암⁴⁴⁾, 위암^{45,46)}, 방광암^{46,47)}, 전립선암⁴⁸⁾, 난소암⁴⁹⁾, 자궁경부암⁵⁰⁾ 같은 고형암을 대상으로 mTOR 억제제에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다.

3) 혈액암(Hematologic malignancy): 림프종, 백혈병, 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome), 다발성 골수종 등 다양한 혈액암에서 mTOR signaling관련 연구가 진행되어 왔지만⁵¹⁻⁵³⁾ mTOR 억제제는

mTOR 조절의 상위기전인 PI3K/Akt pathway의 활성화를 차단하지 못하여 mTOR 억제제의 저항성이 발생하는 한계를 보여왔다. 이에 최근 PI3K와 mTOR를 이중 억제하는 mTOR kinase inhibitors⁵⁴⁾ (PI-103^{55,56)}, NYPBEZ235⁵⁷⁾를 개발하여 혈액암에서 1상 임상시험이 진행되고 있다.⁵⁸⁾

2. 신경퇴행성질환(Neurodegenerative disease)

신경세포(neuron)에서 mTOR는 axon의 성장과 dendrites의 형성으로 시냅스 연결에 도움을 준다.⁵⁹⁾ mTORC1은 시냅스 가소성(synaptic plasticity)을 조절하여 학습과 기억력에 영향을 미치는데^{60,61)}, mTOR 신호가 증가하면 기억 저장 능력의 저하를 가져오고, rapamycin의 투여가 이를 교정해 줄 수 있을 것으로 기대된다.⁶²⁾ mTOR와 신경퇴행성 질환의 관련성은 rapamycin이 자가포식 기능이 있어 이상 단백 축적으로 인한 봉입체(inclusion body) 형성을 억제할 수 있고⁶³⁾, 다양한 신경퇴행성 질환들이 mTOR 신호에 조절 이상을 보이므로, rapamycin 투여가 이를 회복시킬 수 있다는 가능성에 근거한다. In vitro와 in vivo의 다양한 실험들에서 rapamycin 및 유사체 약물들이 Alzheimer's disease⁶⁴⁻⁶⁶⁾, Parkinson's disease^{67,68)}, Huntington's disease⁶⁹⁻⁷¹⁾에서 긍정적인 결과를 보이고 있으며, 향후 신경퇴행성 질환의 치료약물로서 개발의 가능성을 보여주고 있다.⁷²⁾

3. 허혈성 심질환(Ischemic cardiac disease)

허혈성 질환에서 mTOR 관련 기전은 아직까지 명확하지 않다.⁷³⁾ 일부 연구에서 rapamycin을 투여 할 경우 허혈성 재관류 손상(Ischemic/Reperfusion injury)의 보호 효과가 관찰되었고, mTOR가 허혈성 전처치(ischemic preconditioning)에 관련 있음을 보고하였으나^{74,75)}, 오히려 rapamycin 투여가 허혈성 전처치의 효과를 감소시킨다는 반대의 연구도 있었다.^{76,77)} mTOR가 억제제의 Akt-mTOR signaling은 심근의 자가포식작용을 활성화하여 허혈성 심질환, 심부전을 줄일 수 있다는 주장⁷⁸⁾과 함께 일부 연구에서는 오히려 mTOR 활성화가 신생혈관형성을 유도하여 경색의 크기를 감소시키는데 긍정적 영향을 주는 것으로 보고되고 있어⁷⁹⁻⁸¹⁾ mTOR의 활성화와 억제 중 어느 것이 허혈성 질환에 좋은 영향을 미치는 지에 대한 결론은 향후 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.⁸²⁾

4. 지질 대사(Lipid metabolism)

최근 mTOR signaling은 지질대사의 동화작용(anabolic pathway)⁸³⁾과 이화작용(catabolic pathway)의 중심 기전으로 주목 받고 있다. 식사 후 mTOR는 활성화되어 지방형성(lipogenesis)을 유도하고, 금식을 할 경우 mTOR의 활성화가 억제되지만⁸⁴⁾, 만성적으로 과식상태가 유지되면 mTOR의 과도한 활성화로 비만, 인슐린 저항성 등의 대사작용의 이상을 초래하게 된다.⁸⁵⁾ 지질대사의 동화작용에서 mTOR는 전사인자(transcript factor)인 SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein)⁸⁶⁾, PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma, an adipocyte specific nuclear receptor)⁸⁷⁾, C/EBP (CCAAT-enhancer-binding proteins)⁸⁸⁾, S6K1 (S6 Kinase 1)⁸⁹⁾에 작용하여 Acetyl CoA에서 유리 지방산을 합성하고, 이후 mTORC1는 lipin 1⁹⁰⁾의 인산화를 통해 유리 지방산의 에스테르화 과정과 이를 억제하는 mTOR2와의⁹¹⁾ 항상성을 유지하며 중성지방(triglyceride)을 합성하게 한다. 또한 rapamycin을 투여하여 중성지방에서 유리지방산으로, 유리지방산에서 Acetyl CoA로의 지방분해(lipolysis)⁹²⁾와 β -oxidation⁹³⁾이 유도됨이 일부 연구에서 확인되었다..

5. 비만(Obesity)

mTOR는 중추기관에서는 시상하부의 식욕 조절에 관여하고⁹⁴⁾, 말초기관에서는 근육의 산화적 대사(oxidative metabolism), 백색 지방 조직의 분화, 인슐린 분비와 관련이 있는 것으로 알려져 왔다. PI3K/Akt/

mTOR의 하위 표적 유전자(downstream target gene)인 S6K1이 인산화 될 경우 leptin으로 인한 식욕억제가 발생하고, rapamycin을 투여할 경우 leptin의 식욕억제 신호는 차단되게 된다.⁹⁴⁾ 또한 TORC1는 leptin의 positive regulator로 leptin의 합성에도 관여하는 것으로 알려져 있다.^{95,96)} Lee의 in vitro 연구에 의하면 TORC1가 백색 지방세포의 분화와 유지에 필수적이며, 지방의 분화와 항상성을 유지하는데 중요한 SREBP1과 PPAR α 를 발현하는데 mTOR1의 활성이 필요함을 보여주었다.⁹⁶⁾ 쥐를 대상으로 한 연구에서 mTORC1의 신호가 지방합성을 증진시키고, 지방분해를 억제하여 지방증(adiposity)을 증가시켰고^{97,98)}, Um의 연구에서 mTORC1의 과활성화로 인해 백색지방세포의 증식이 일어나고 인슐린 저항성이 발생하는 것으로 보아⁹⁹⁾ mTORC1의 활성이 대사항상성 및 비만에 중요한 역할을 한다는 것을 짐작할 수 있었다.^{100,101)} 과포화 영양상태에서 급성치료제로 rapamycin을 사용한 경우 인슐린 저항성을 예방하는 것으로 알려져 비만의 치료약제로 기대되었지만, 만성적으로 rapamycin을 투여한 경우 지방증은 감소하지만, 오히려 인슐린 저항성과 고지혈증이 발생하여, 향후 mTOR 억제제 사용기간과 비만관련 메커니즘 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.^{102,103)}

6. 제2형 당뇨병(Type 2 diabetes)

mTORC1는 β -cell mass의 positive regulator이며, β -cell의 증식과 인슐린 합성, 분비를 유도한다.^{101,104)} 몇몇 In vivo에서는, mTOR의 활성화가 β -cell mass를 증가 및 내당력(glucose tolerance)를 향상시키고¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾, rapamycin 투여가 오히려 β -cell의 증식과 세포자멸(apoptosis)을 억제하고 인슐린분비를 억제하여 고혈당을 악화시켰지만¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾, 반대로 일부 연구에서는 β -cell내에서 mTORC1가 만성적으로 활성화되었을 경우, 혈당의 항상성이 유지되는 상반된 결과를 보였다.¹⁰⁵⁾ 또한 mTORC1 뿐만 아니라 Anil의 연구에 의하면¹¹²⁾ Rictor-ablation한 쥐에서 인슐린 저항성과 지질대사 개선의 효과를 보여, mTORC2도 대사질환에 있어 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. Metformin은 mTORC1을 강하게 억제하는 것으로 알려져 있지만^{113,114)}, 아직까지 metformin과 mTORC1의 상호작용이 항당뇨 효과를 나타낸다는 명확한 근거가 부족한 상태이다. mTOR억제제는 당뇨 치료제로서 가능성은 충분하지만, 여전히 논란이 많은 상태로 앞으로 추가적인 연구들이 진행되어야 할 것이다.

7. 노화(Ageing)

최근 연구에서 mTOR 신호의 억제가 yeast¹¹⁵⁾, *C. elegans*¹¹⁶⁾, *Drosophila*¹¹⁷⁾에서 수명에 영향을 주는 것으로 발표되었다. 쥐를 대상으로 한 연구에서는 mTORC1의 활성 감소가 생명연장을 가져왔으며¹¹⁸⁾, S6K1를 결손(deletion)시킨 쥐에서도 칼로리 제한(caloric restriction)때와 유사하게 수명연장 및 age related pathology로의 진행이 감소하였다.¹¹⁹⁾ Harrison의 연구에서 노화된 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell)를 대상으로 rapamycin을 투여 후 줄기세포의 재생능력이 향상되어 노화의 진행을 더디게 하였음을 확인한다.¹²⁰⁾ 하지만 아직까지 어떻게 mTOR 신호가 노화를 억제할 수 있는지에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 현재까지는 mTOR 억제로 인한 자가포식력의 증진¹²¹⁾, 수명과 관련된 유전자의 활성화, 전위억제¹²²⁾, 활성 산소종(reactive oxygen species) 생산의 감소가 수명과 연관되어 있을 것으로 추측하고 있다.

결 론

mTOR 억제제는 현재 면역억제의 역할 때문에 신이식을 받은 환자들에게 널리 사용되고 있으며 일부 암에서 항암작용이 증명되어 항암제로 사용되거나 암 관련 새로운 임상시험이 널리 진행되고 있다. 최근에

는 mTOR기전과 관련한 노화 방지 가능성에 대해 많은 연구들이 진행되고 있다. 비만과 당뇨병을 포함한 대사질환, 허혈성 심질환, 신경퇴행성 질환 관련 연구 뿐 아니라, 직접적인 수명연장의 가능성을 제시하는 여러 연구들이 진행되어 왔다. 하지만 mTOR 메커니즘 연구는 아직 기초 단계에 머물러 있으며, 일관된 결과를 보이지 못하고 있는 실정으로 mTORC1의 하위표적(downstream target)을 구체화하고 mTORC2의 정확한 역할과 기능을 규명하는 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 또한 과도한 면역억제 관련 감염의 증가 및 mTOR 억제제와 관련된 부작용을 규명하는 연구들이 필요할 것이다. 이들 연구는 향후 mTOR 억제제가 인간의 건강한 수명연장을 위해 어떠한 도움과 역할을 할 수 있을지 구체적으로 밝히는 데 도움을 줄 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151-71.
2. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, King JE, Latek RR, Erdjument-Bromage H, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrientsensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 2002;110:163-75.
3. Hara K, Maruki Y, Long X, Yoshino K, Oshiro N, Hidayat S, et al. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell* 2002;110:177-89.
4. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, Latek RR, Guntur KV, Erdjument-Bromage H, et al. GbetaL, a positive regulator of the rapamycin sensitive pathway required for the nutrient-sensitive interaction between raptor and mTOR. *Mol Cell* 2003;11:895-904.
5. Oshiro N, Takahashi R, Yoshino K, Tanimura K, Nakashima A, Eguchi S, et al. The proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) is a physiological substrate of mammalian target of rapamycin complex 1. *J Biol Chem* 2007;282:20329-39.
6. Peterson TR, Laplante M, Thoreen C, Sancak Y, Kang SA, Kuehl WM, et al. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for the survival. *Cell* 2009;137:873-86.
7. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004;14:1296-302.
8. Yang Q, Inoki K, Ikenoue T, Guan KL. Identification of Sin1 as an essential TORC2 component required for complex formation and kinase activity. *Genes Dev* 2006;20:2820-32.
9. Frias MA, Thoreen CC, Jaffe JD, Schroder W, Sculley T, Carr SA, et al. mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s. *Curr Biol* 2006;16:1865-70.
10. Pearce LR, Huang X, Boudeau J, Pawlowski R, Wullschlegel S, Deak M, et al. Identification of Protor as a novel Rictor-binding component of mTOR complex-2. *Biochem J* 2007;405:513-22.
11. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin S, Ruegg MA, Hall A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004;6:1122-8.
12. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006;22:159-68.
13. Araki K, Ellebedy AH, Ahmed R. TOR in the immune system. *Curr Opin Cell Biol* 2011;23:707-15.
14. Satllone G, Infante B, Schena A, Battaglia M, Ditunno P, Loverre A, et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in Renal transplant patients *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3755-62.
15. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4:1869-75.
16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Macini D, Hannah A, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N ENGL J MED* 2003;349:847-58.
17. Myatt SS, Lam EW. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:847-59.
18. Weidinger C, Krause K, Klagge A, Karger S, Fuhrer D. Forkhead box-O transcription factors: critical conductors of cancer's

- fate. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:917-29.
19. Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett* 2010;584:1287-95.
 20. Wullschlegler S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-84.
 21. Bartlett JM. Biomarkers and Patient Selection for PI3K/Akt/mTOR Targeted Therapies: Current Status and Future Directions *Clin Breast Cancer* 2010;10:S86-S95.
 22. Soliman GA. The integral role of mTOR in lipid metabolism. *Cell Cycle* 2011;10:861-2.
 23. Mazzeletti M, Bortolin F, Brunelli L, Pastorelli R, Di Giandomenico S, Erba E, et al. Combination of PI3K/mTOR inhibitors: antitumor activity and molecular correlates. *Cancer Res* 2011;71:4573-84.
 24. Garcia-Echeverria C. Blocking the mTOR pathway: a drug discovery perspective. *Biochem Soc Trans* 2011;39:451-5.
 25. Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R, Mitchell SS, et al. FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2010;15:428-35.
 26. Torisel EMEA label.
 27. Bojanapally PR, Graham S, Rustine, Sacris LA, Dutcher JP. Temsirolimus for advanced renal cell carcinoma (RCC): compassionate versus commercial use. *J Clin Oncol* 2008;26 [suppl; abstr 16139].
 28. Schmidinger M, Vogl UM, Lamm W, Bojic M, Bojic A, Zielinski CC. Temsirolimus in heavily pre-treated patients with metastatic renal cell carcinoma: preliminary results from the Austrian Compassionate Use Program. *J Clin Oncol* 2008;26 [suppl; abstr 16125].
 29. Gerullis H, Bergmann L, Maute L, Ecke TH, Eimer C, Bagner JW, et al. Feasibility of sequential use of sunitinib and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2010;27:373-8.
 30. MacKenzie MJ, Rini BI, Elson P, Schwandt A, Wood L, Trinkhaus M, et al. Temsirolimus in VEGF refractory metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;1 [Epub ahead of print].
 31. Bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in treating patients with metastatic kidney cancer. NCT00378703. *ClinicalTrials.gov* Web site. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> [accessed 25.11.10].
 32. Afinitor FDA label.
 33. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56 (RECORD-1).
 34. Zustovich F, Lombardi G, Nicoletto O, Pastorelli D. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma *Oncology/Hematology* 2011, Sep 21. (Epub ahead of print).
 35. Sessa C, Tosi D, Viganò L, Albanell J, Hess D, Maur M, et al. Phase Ib study of weekly mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus (AP23573; MK-8669) with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010;21:1315-22.
 36. Yardley D, Seiler M, Ray-Coquard I, Melichar B, Hart L, Dieras V, et al. Ridaforolimus (AP23573; MK-8669) in combination with trastuzumab for patients with HER2-positive trastuzumab-refractory metastatic breast cancer: a multicenter Phase 2 clinical trial. *Cancer Research*: 2009;69. issue 24. Supplement 3 doi:10.1158/0008-5472.SABCS-09-3091.
 37. Dancy JE, Monzon J. Ridaforolimus: a promising drug in the treatment of soft-tissue sarcoma and other malignancies. *Future Oncol* 2011;7:827-39.
 38. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
 39. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, et al. Randomized Phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol* 2009;27:4536-41.
 40. von Minckwitz G, Bauerfeind I, Gerber B, Huober J, Eidtmann H, Solbach C, et al. Geparquinto: First planned safety analysis on 60 patients with HER2 negative primary breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy±bevacizumab or±RAD001 (GBG 44) *Cancer Research*: 2009;69. issue 24. Supplement 3 doi:10.1158/0008-5472.SABCS-09-1096.
 41. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Ditttrich C, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5314-22.
 42. Registry and results database of clinical trials <http://clinicaltrials.gov>.
 43. O'Regan R, Hawk NN. mTOR inhibition in breast cancer: unraveling the complex mechanisms of mTOR signal transduction

- and its clinical implications in therapy *Expert Opin. Ther. Targets* 2011;15:859-72.
44. Gridelli C, Maione P, Rossi A. The Potential Role of mTOR Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2008;13:139-47.
 45. Hashimoto I, Koizumi K, Tatematsu M, Minami T, Cho S, Takeno N, et al. Blocking on the CXCR4/mTOR signalling pathway induces the anti-metastatic properties and autophagic cell death in peritoneal disseminated gastric cancer cells. *Eur J Cancer* 2008;44:1022-9.
 46. Ching CB, Hansel DE. Expanding therapeutic targets in bladder cancer: the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Lab Invest* 2010;90:1406-14.
 47. Chiong E, Lee I-L, Dadbin A, Sabichi AL, Harris L, Urbauer D, et al. Effects of mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001) on Bladder Cancer Cells *Clin Cancer Res* 2011;17:2863-73.
 48. Mazzeletti M, Bortolin F, Brunelli L, Pastorelli R, Giandomenico SD, Erba E, et al. Combination of PI3K/mTOR Inhibitors: Antitumor Activity and Molecular Correlates. *Cancer Res* 2011;71:4573-84.
 49. Mabuchi S, Hisamatsu T, Kimura T. Targeting mTOR signaling pathway in ovarian cancer. *Curr Med Chem* 2011;18:2960-8.
 50. Faried LS, Faried A, Kanuma T, Sano T, Nakazato T, Tamura T, et al. Predictive and prognostic role of activated mammalian target of rapamycin in cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2006;16:57-63.
 51. Dancy JE. mTOR inhibitors in hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:419-23.
 52. Costa LJ. Aspects of mTOR biology and the use of mTOR inhibitors in non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:78-84.
 53. Drakos E, Rassidakis GZ, Medeiros LJ. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway signalling in lymphomas. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:1-21.
 54. Chiarini F, Fala F, Ricci F, Tazzari P, Astolfi A, Pession A, et al. PI-103, a dual inhibitor of class IA phosphatidylinositol 3-kinase and mammalian target of rapamycin, has cytotoxic activity in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells: a new therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia [abstract 1921]. Presented at: 50th ASH Annual Meeting and Exposition; 2008 December 6-9; San Francisco, CA.
 55. Park S, Chapuis N, Bardet V, Tamburini J, Gallay N, Willems L, et al. PI-103, a dual inhibitor of Class IA phosphatidylinositide 3-kinase and mTOR, has antileukemic activity in AML. *Leukemia* 2008;22:1698-706.
 56. Kojima K, Shimanuki M, Shikami M, Samudio IJ, Ruvolo V, Corn P, et al. The dual PI3 kinase/mTOR inhibitor PI-103 prevents p53 induction by Mdm2 inhibition but enhances p53-mediated mitochondrial apoptosis in p53 wild-type AML. *Leukemia* 2008;22:1728-36.
 57. Baumann P, Mandl-Weber S, Oduncu F, Schmidmaier R. The novel orally bioavailable inhibitor of phosphoinositol-3-kinase and mammalian target of rapamycin, NVP-BEZ235, inhibits growth and proliferation in multiple myeloma. *Exp Cell Res* 2009;315:485-97.
 58. Park S, Chapuis N, Tamburini J, Bardet V, Cornillet-Lefebvre P, Willems L, et al. Role of the PI3K/AKT and mTOR signaling pathways in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:819-28.
 59. Swiech L, Perycz M, Malik A, Jaworski J. Role of mTOR in physiology and pathology of the nervous system. *Biochim Biophys Acta* 2008;1784:116-32.
 60. Tang SJ, Reis G, Kang H, Gingras AC, Sonenberg N, Schuman EM. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:467-72.
 61. Hoeffer CA, Klann E. mTOR signaling: At the crossroads of plasticity, memory and disease *Trends in Neurosciences*. *Trends Neurosci* 2010;33:67-75.
 62. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nature Med* 2008;14:843-8.
 63. Wong E, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. *Nature Neurosci* 2010;13:805-11.
 64. Pei JJ, Hugon J. mTOR-dependent signalling in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2008;12:2525-32.
 65. Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β , and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem* 2010;285:13107-20.
 66. Spilman P, Podlitskaya N, Hart MJ, Debnath J, Gorostiza O, Bredesen D, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2010;5:e9979.
 67. Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Greene LA. Rapamycin protects against neuron death in vitro and

- in vivo models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010;30:1166-75.
68. Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Boya P, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010;30:12535-44.
 69. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, Davies JE, Luo S, Oroz LG, et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nature Genet* 2004;36:585-95.
 70. Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, Saiki S, O'Kane CJ, Rubinsztein DC. A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin. *Hum Mol Genet* 2008;17:170-8.
 71. Fox JH, Connor T, Chopra V, Dorsey K, Kama JA, Bleckmann D, et al. The mTOR kinase inhibitor Everolimus decreases S6 kinase phosphorylation but fails to reduce mutant huntingtin levels in brain and is not neuroprotective in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Mol Neurodegener* 2010;5:585-95.
 72. Bové J, Martínez-Vicente M, Vila M. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights *NATURE REVIEWS* 2011;12:437-52.
 73. Wang CY, Kim HH, Hiroi Y, Sawada N, Salomone S, Benjamin LE, et al. Obesity increases vascular senescence and susceptibility to ischemic injury through chronic activation of Akt and mTOR. *Sci Signal* 2009;2:ra11.
 74. Khan S, Salloum F, Das A, Xi L, Vetrovic GW, Kukreja RC, et al. Rapamycin confers preconditioning-like protection against ischemia-reperfusion injury in isolated mouse heart and cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:256-64.
 75. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 2008; 88:581-609.
 76. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase; cell survival signaling. *Circ Res* 2001;89:1191-8.
 77. Oudit GY, Penninger JM. Cardiac Regulation by Phosphoinositide 3-kinases and PTEN. *Cardiovasc Res* 2009;82:250-60.
 78. Ma H, Guo R, Yu L, Zhang Y, Ren J. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde. *Eur Heart J* 2011;32:1025-38.
 79. Zhang Y, Ren J. Autophagy in ALDH2- elicited cardioprotection against ischemic heart disease: slayer or savior? *Autophagy* 2010;6:1212-3.
 80. Zhang L, Yang Y, Wang Y, Gao X. Astragalus membranaceus extract promotes neovascularisation by VEGF pathway in rat model of ischemic injury. *Pharmazie* 2011;66:144-50.
 81. Vigneron F, Dos SP, Lemoine S, Bonnet M, Tariosse L, Couffinal T, et al. GSK-3 β at the crossroads in the signalling of heart preconditioning: implication of mTOR and Wnt pathways. *Cardiovasc Res* 2011;90:49-56.
 82. Hwang SK, Kim HH. The functions of mTOR in ischemic diseases *BMB reports* 2011;44:506-11.
 83. Laplante M, Sabatini DM. An emerging role of mTOR in lipid biosynthesis. *Curr Biol* 2009;19:1046-52.
 84. Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, Yoshimori T, Ohsumi Y. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell* 2004;15:1101-11.
 85. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing *Molecular Cell Biology* 2011;12:21-35.
 86. Brown NF, Stefanovic-Racic M, Sipula IJ, Perdomo G. The mammalian target of rapamycin regulates lipid metabolism in primary cultures of rat hepatocytes. *Metabolism* 2007;56:1500-7.
 87. Le Bacquer O, Petroulakis E, Paglialunga S, Poulin F, Richard D, Cianflone K, et al. Elevated sensitivity to diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking 4E-BP1 and 4E-BP2. *J Clin Invest* 2007;117:387-96.
 88. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes* 2004;53:2748-56.
 89. Carnevalli LS, Masuda K, Frigerio F, Le Bacquer O, Um SH, Gandin V, et al. S6K1 plays a critical role in early adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2010;18:763-74.
 90. Huffman TA, Mothe-Satney I, Lawrence JC Jr. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1047-52.
 91. Jones KT, Greer ER, Pearce D, Ashrafi K. Rictor/TORC2 regulates *Caenorhabditis elegans* fat storage, body size, and development through *sgk-1*. *PLoS Biol* 2009;7:60.
 92. Soliman GA, Acosta-Jaquez HA, Fingar DC. mTORC1 inhibition via rapamycin promotes triacylglycerol lipolysis and release of free fatty acids in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids* 2010;45:1089-100.

93. Peng T, Golub TR, Sabatini DM. The immunosuppressant rapamycin mimics a starvation-like signal distinct from amino acid and glucose deprivation. *Mol Cell Biol* 2002;22:5575-84.
94. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 2006;312:927-30.
95. Maya-Monteiro CM, Patricia T. Bozza Leptin and mTOR Partners in metabolism and inflammation. *Cell Cycle* 2008;7: 1713-7.
96. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:1230-8.
97. Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR Complex 1. *Mol. Cell* 2010;39:171-83.
98. Chakrabarti P, English T, Shi J, Smas CM, Kandror KV. Mammalian target of rapamycin complex 1 suppresses lipolysis, stimulates lipogenesis and promotes fat storage. *Diabetes* 2010;59:775-81.
99. Um SH, Frigerio F, Watanabe M, Picard F, Joaquin M, Sticker M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004;431:200-5.
100. Binder CE, Cota D. mTORC1 signaling in energy balance and metabolic disease. *Int J Obes* 2011;35: 751-61.
101. Howell JJ, Manning BD. mTOR couples cellular nutrient sensing to organismal metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:94-102.
102. Chang GR, Wu YY, Chiu YS, Chen WY, Liao JW, Hsu HM, et al. Long-term administration of rapamycin reduces adiposity, but impairs glucose tolerance in high-fat diet-fed KK/HJ mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:188-98.
103. Houde VP, Le SB, Festuccia WT, Blanchard PG, Bellmann K, Deshaies Y, et al. Chronic Rapamycin Treatment Causes Glucose Intolerance and Hyperlipidemia by Upregulating Hepatic Gluconeogenesis and Impairing Lipid Deposition in Adipose Tissue. *Diabetes* 2010;59:1338-48.
104. Leibowitz G, Cerasi E, Ketzinel-Gilad M. The role of mTOR in the adaptation and failure of beta-cells in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:157-69.
105. Kumar A, Lawrence JC Jr, Jung DY, Ko HJ, Keller SR, Kim JK, et al. Fat Cell-Specific Ablation of Rictor in Mice Impairs Insulin-Regulated Fat Cell and Whole-Body Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes* 2010;59:1397-406.
106. Mori H, Inoki K, Opland D, Muenzberg H, Villanueva EC, Faouzi M, et al. Crucial roles for the TSC-mTOR pathway in bcell function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:1013-22.
107. Shigeyama Y, Kobayashi T, Kido Y, Hashimoto N, Asahara S, Matsuda T, et al. Biphasic response of pancreatic b-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. *Mol Cell Biol* 2008;28:2971-9.
108. Fu A, Ng AC, Depatie C, Wijesekara N, He Y, Wang GS, et al. Loss of Lkb1 in adult beta cells increases beta cell mass and enhances glucose tolerance in mice. *Cell Metab* 2009;10:285-95.
109. Zahr E, Molano RD, Pileggi A, Ichii H, San Jose S, Bocca N, et al. Rapamycin impairs beta-cell proliferation in vivo. *Transplant Proc* 2008;40:436-7.
110. Azzariti A, Porcelli L, Gatti G, Nicolin A, Paradiso A. Synergic antiproliferative and antiangiogenic effects of EGFR and mTor inhibitors on pancreatic cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2008;75:1035-44.
111. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:945-57.
112. Rachdi L, Balcazar N, Osorio-Duque F, Elghazi L, Weiss A, Gould A, et al. Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 9250-5.
113. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-12.
114. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642-6.
115. Kaerberlein M, Powers RW, Steffen KK, Westman EA, Hu D, Dang N, et al. Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients. *Science* 2005;310:1193-6.
116. Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, Kovacs AL, Orosz L, Muller, F. Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature* 2003;426:620.
117. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes

- in the TOR signaling pathway. *Curr Biol* 2004;14:885-90.
118. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460:392-5.
119. Selman C, Tullet JM, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury A, et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science* 2009;326:140-4.
120. Chen C, Liu Y, Zheng, P. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells. *Sci Signal* 2009;2:ra75.
121. Toth ML, Sigmond T, Borsos E, Barna J, Erdelyi P, Takacs-Vellai K, et al. Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans*. *Autophagy* 2008;4:330-8.
122. Hansen M, Taubert S, Crawford D, Libina N, Lee SJ, Kenyon, C. Lifespan extension by conditions that inhibit translation in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 2007;6:95-110.

= 국문요약 =

mTOR (mammalian target of rapamycin)는 PI3K-related family kinase에 속하는 serine/threonine kinase로 성장 인자(growth factor)와 영양, 스트레스 자극에 의하여 세포의 성장과 증식, 자가포식(autophagy), 단백질 합성을 조절하는 기능이 있는 것으로 알려져 왔다. mTOR 억제제는 현재 면역억제의 역할 때문에 신이식을 받은 환자들에게 널리 사용되고 있으며 일부 암에서 항암작용이 증명되어 항암제로 사용되고 있으며 다양한 암질환에서 임상시험이 진행되고 있다. 최근 mTOR 기전은 비만, 당뇨병을 포함한 대사질환, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환 등의 노화관련 질환과 관련이 있다고 알려졌을 뿐 아니라, mTOR 억제제의 직접적인 수명연장 가능성이 제시되어 많은 연구들이 진행 중에 있다. 하지만 노화와 관련된 mTOR 메커니즘 연구는 아직 기초 단계에 머물러 있으며, 면역억제를 할 경우 생길 수 있는 감염의 증가 등 mTOR 억제제 관련 부작용을 규명하는 연구들이 필요하다. 향후 mTOR 억제제 관련 연구는 건강한 수명연장을 위해 기반 연구에 도움을 줄 것으로 기대한다.

중심 단어: mTOR, mTOR 억제제, 노화