



The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

거의 모든 진행성 노화 과정을 제거한 모델에서도 체세포 돌연변이는 사고실험을 끝냈다

이 모델은 인간이 194 세까지 살 수 있다고 말하지 않는다. 배경 사망을 30 세 수준으로 고정하고 거의 모든 다른 진행성 노화 메커니즘을 제외한 뒤, 네 모델 조직에서 돌연변이로 인한 세포 손실이 언제 고장을 일으키는지 묻는다. 큰 숫자들은 조건부 출력이지 도달 가능한 나이 또는 치료 예측이 아니다.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, *npj Aging* (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

거의 모든 진행성 노화를 제거한 모델에서도 체세포 돌연변이가 결국 한계가 됐다

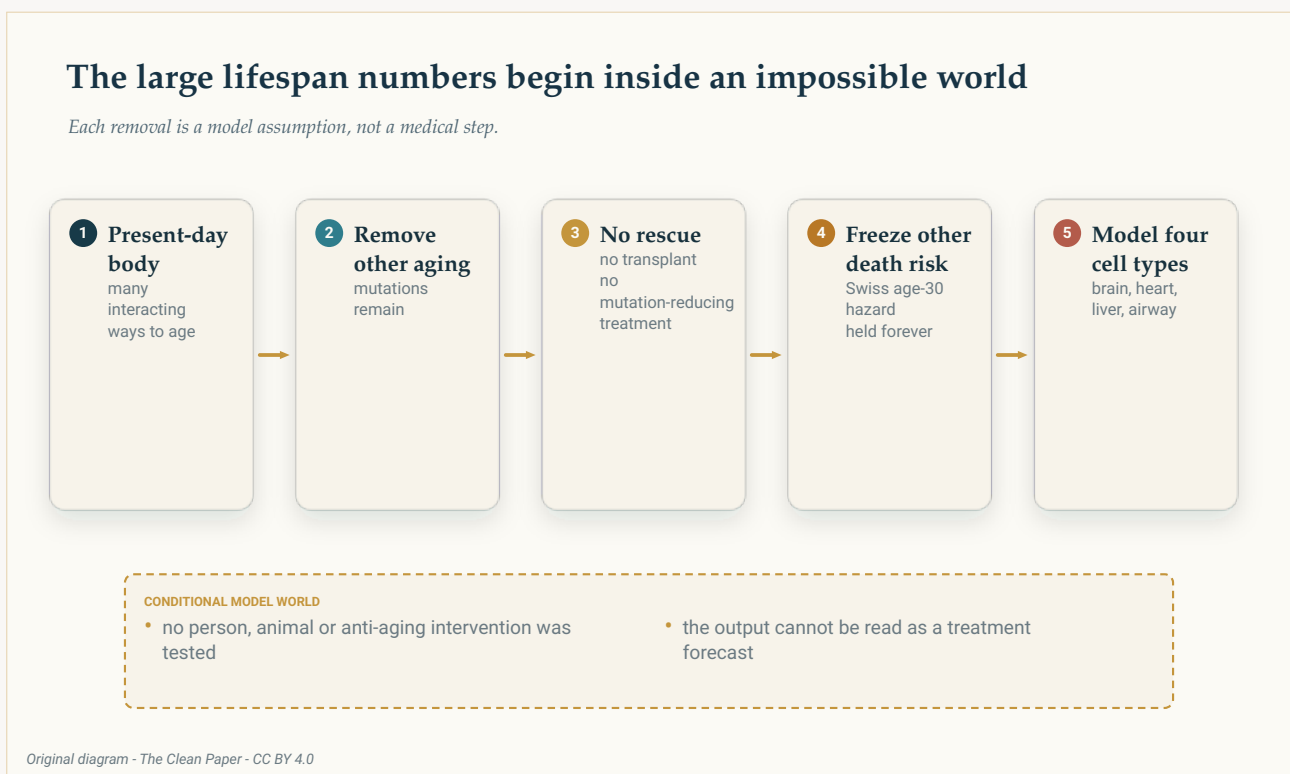
우리에게 익숙한 거의 모든 노화 과정이 꺼져 있는 인간의 몸을 상상해 보자. 혈관은 나이가 들수록 점점 손상되지 않는다. 단백질의 품질도 꾸준히 떨어지지 않는다. 염증, 암, 그 밖의 연령 관련 고장도 나이와 함께 증가하지 않는다. 장기 이식은 없고, 세포 내부에 DNA 변화가 쌓이는 속도를 늦추는 치료도 없다.

그렇다면 다음에는 무엇이 고장 날까?

새로운 계산 모델링 연구는 수학적 인구 생존곡선과 네 조직에서 돌연변이로 인한 세포 손실을 모사한 컴퓨터 시뮬레이션을 결합했다. 그 결과 하나의 조건부 답을 내놓는다. 해로운 **체세포 돌연변이 (somatic mutations)** 이후 세포가 서서히 사라지는 과정이 결국 병목이 될 수 있으며, 특히 뇌와 심장에서 그렇다는 것이다. 체세포 돌연변이는 살아가는 동안 몸의 한 세포가 후천적으로 얻는 DNA 변화다. 난자나 정자를 통해 유전되지 않으며, 대부분의 변화는 세포를 죽이지도 질병을 일으키지도 않는다.

가장 인용되기 쉬운 결과는 네 조직의 고장이 서로 얼마나 의존한다고 허용하느냐에 따라 모델의 중위수 수명이 **146~194 년**으로 나온다는 것이다. 그러나 이는 오늘날 사람이 얼마나 오래 살 수 있는지에 대한 추정이 아니다. 어떤 치료의 예상 결과도 아니다. 사람, 동물, 항노화 개입은 하나도 시험하지 않았다.

이 숫자가 성립하는 것은 의도적으로 현실과 동떨어진 가정을 둔 세계에서뿐이다. 어떤 가정을 한 세계인지 이해해야 이 결과의 의미도 보인다.



이 모델은 돌연변이로 인한 세포 손실이 무엇을 일으킬지 묻기 전에 거의 모든 진행성 노화 과정을 제거한다. 이는 조건을 걸어 만든 모델 세계이지 치료 계획이 아니다.

먼저, 거의 늙지 않는 인구를 만든다

저자들은 스위스 사망률 자료에서 시작했다. 연간 사망 위험을 30 세 무렵에 관측되는 수준으로 고정한 뒤, 그 낮은 위험이 영원히 변하지 않는다고 가정했다. 실제 삶에서는 사망률이 나이에 따라 급격히 올라간다. 이 기준 모델에서는 그렇지 않다.

이 단순화된 인구도 여전히 **배경 사망 (background mortality)** 때문에 사람을 잃는다. 여기서 배경 사망은 모델링하는 돌연변이 과정 이외의 모든 사망 원인을 뜻한다. 그러나 그 위험이 전혀 증가하지 않기 때문에 계산은 비현실적으로 긴 시간까지 뻗어 간다. 모델에서 남은 수명의 중위수는 **1,759 년**이다. 처음 인구 100,000 명 가운데 단 한 명만 살아남는 지점은 **29,221 년**에 온다.

어느 숫자도 생물학적 주장 자체는 아니다. 젊은 성인의 낮은 연간 위험을 끝없이 연장하면 어떤 계산이 나오는지 보여 줄 뿐이다.

논문에는 서로 합쳐서는 안 되는 여러 종류의 “시계”가 나온다.

- 스위스 기준 인구에서 **관측된 중위수**는 79 세였다.
- 논문이 사용한 인간 최장수 관측 기록은 122 세였다.
- **모델 중위수**는 시뮬레이션 인구의 절반이 사망하는 시점이다.
- 논문이 모델의 **최대값**이라고 부르는 것은 가능한 최고령자를 뜻하지 않는다. 생존율이 0.001%, 즉 시작한 100,000 명 중 한 명으로 떨어지는 시점이다.

Three clocks that must not be merged

Observed lifespan and modeled survival markers answer different questions.

OBSERVED MEDIAN

79 years half of the Swiss reference cohort had died

79

MODELED MEDIAN

156 years four tissues assumed mutually independent

156

MODELED TAIL MARKER

470 years survival falls to one person in 100,000

470

THE 470-YEAR VALUE IS NOT

- an observed record age
- a predicted oldest person
- a hard biological ceiling

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

관측 수명, 모델 중위수, 모델의 10 만 명 중 1 명 생존 지표는 서로 다른 질문에 답한다. 470 년이라는 값은 예측된 최장수 기록도, 단단한 생물학적 상한도 아니다.

왜 100,000 명 중 한 명이 살아 있는 시점을 “최대” 라고 부를까?

매끄러운 생존곡선을 쓰는 시뮬레이션은 정확히 0에 도달하지 않을 수 있다. 그래서 저자들은 매우 작은 생존 비율인 0.001%를 운용상의 종료점으로 정했다. 서로 다른 모델 실행을 일관되게 비교할 수 있게 해 준다. 생물학적으로 그 나이에 벽이 있다는 뜻도 아니고, 가능한 최고령 개인을 가리키는 것도 아니다.

쉽게 보충되지 않는 세포가 먼저 병목이 된다

다음 모델에서는 돌연변이에 의한 세포 손실을 추가한다. 돌연변이가 충분한 양의 필수 유전 물질을 손상시켜 세포가 기능하지 못하게 만들 때만 치명적인 돌연변이로 센다. 그런 일이 일어날 확률은 불확실하며, 모든 세포에서 직접 측정한 값이 아니라 모델 매개변수다.

저자들은 먼저 두 종류의 **분열 후 (post-mitotic) 세포**, 즉 일상적인 세포분열로 자주 대체되지 않는 성숙 세포를 고려했다. 예시는 대뇌피질 뉴런과 심장을 수축시키는 근육세포인 심근세포였다.

뉴런 손실을 고정된 배경 사망 위험에 더하면 모델 인구의 중위수는 **194 년**, 10 만 명 중 1 명 생존 지표는 **557 년**이었다. 심근세포 손실을 더하면 각각 **208 년**, **868 년**이었다. 배경 사망을 더하기 전 장기만의 중위 고장 시간은 약 198 년과 212 년이었다.

이 결과는 실제 뇌나 심장에 카운트다운 시계가 들어 있다는 뜻이 아니다. 모델 안에서 거의 모든 다른 진행성 문제가 제거되면, 평소 교체가 거의 없는 세포 집단에서 세포를 잃는 문제가 낮고 일정한 배경 위험보다 훨씬 먼저 중요해진다는 뜻이다.

세포 보충 능력이 계산을 바꾼다

분열하는 조직은 잃은 세포를 다시 채울 수 있기 때문에 다르게 움직인다.

전구세포 집단의 지원이 없는 간세포 모델에서는 장기 고장 중위수가 **37,664 년**이었다. 하지만 고정된 배경 위험을 다시 더하면 인구 중위수는 **1,755 년**으로, 거의 노화하지 않는 기준값과 비슷해졌다. 돌연변이 때문에 간이 고장 나는 시점이 너무 늦어 그 전에 배경 사망이 지배하게 된 것이다.

간에 세포를 보충할 수 있는 전구세포 집단을 모델에 넣자 **100,000 년의 시뮬레이션 창** 안에서는 어느 간도 고장 임계값에 도달하지 않았다. 이는 불멸의 간이라는 뜻이 아니다. 우측 검열 (right-censored) 결과다. 모델 고장이 일어나기 전에 관찰 기간이 끝났다는 뜻이다.

기도 내벽을 보충하는 데 관여하는 호흡기 기저세포는 모델 장기 고장 중위수 **4,359 년**, 장기만의 10 만 명 중 1 명 지표 **7,617 년**에 도달했다. 배경 사망을 더하면 중위수는 약 1,755 년, 꼬리 지표는 **7,132 년**이었다.

이 수천 년짜리 수치는 폐나 간에 대한 예측이 아니다. 실제 조직에서는 염증, 섬유화, 혈관 손상, 암, 감염, 다른 장기와의 상호작용이 일어나지만 이 단순화 모델에는 그런 요소가 없다.

Replacement changes the model's failure time

Organ-only clocks are kept separate from population survival after background mortality.

LARGELY NON-DIVIDING CELLS

Cortical neurons
population median 194 years
tail marker 557 years
Heart muscle cells
population median 208 years
tail marker 868 years
lost mature cells are not routinely replaced

REPLENISHING CELL POPULATIONS

Liver without progenitor support
organ-only median 37,664 years
Airway basal cells
organ-only median 4,359 years
replacement and replicative capacity delay failure

SIMULATION-WINDOW BOUNDARY

- With progenitor support, no modeled liver failed within 100,000 years: right-censored, not immortal.

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

대부분 분열하지 않는 세포와 보충되는 조직은 모델링된 세포 손실에 서로 다르게 반응한다. 장기만의 고장 시간과 배경 사망을 추가한 뒤의 인구 생존을 구분해 표시한다.

The Clean Paper CC BY 4.0

네 조직을 합쳤을 때 156 년이 나오는 것은 독립성을 가정했을 때뿐이다

저자들은 이어 뉴런, 심근세포, 간세포, 호흡기 기저세포를 합쳤다. 몸은 **신뢰성 시스템 (reliability system)** 으로 표현했다. 필요한 구성요소 하나라도 고장 나면 모델 생명체 전체가 고장 난다고 보는 방식이다. 30 세 수준으로 고정한 배경 위험도 그대로 유지했다.

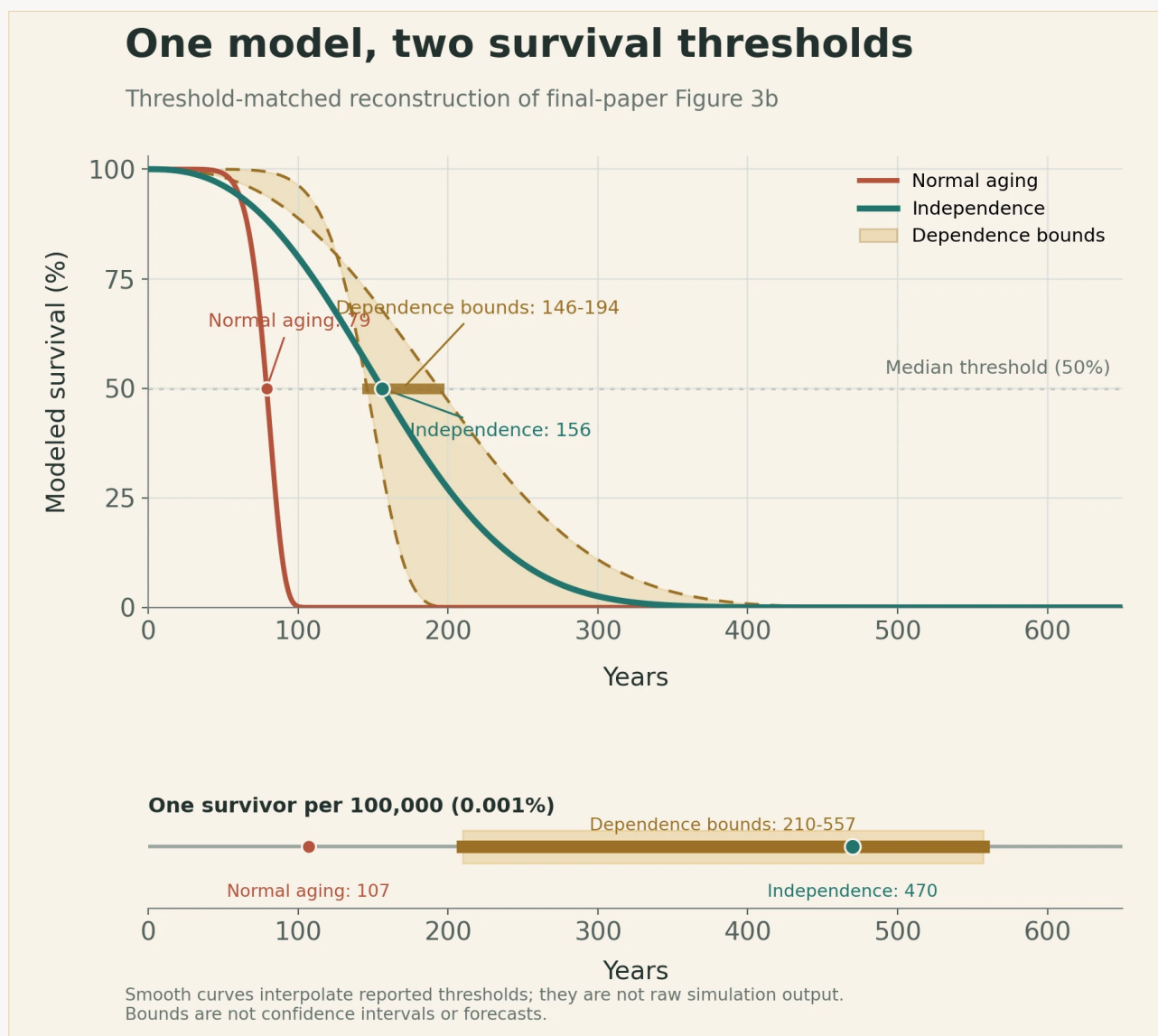
네 조직 모델을 결합할 때 저자들은 몸을 직렬 시스템으로 취급했다. 즉 모든 필수 조직 구성요소가 작동하는 동안에만 모델 생명체가 생존한다고 본다. **상호 독립 (mutual independence)** 을 가정하면 한 조직의 고장 시점을 아는 것이 다른 조직의 고장 확률을 바꾸지 않으므로 네 생존확률을 서로 곱할 수 있다. 이 가정 아래에서 모델 중위수 수명은 **156 년**, 10 만 명 중 1 명 생존 지표는 **470 년**이었다.

독립성은 수학적으로 편리하지만 장기는 서로 독립적인 기계가 아니다. 혈액 공급, 염증, 호르몬, 신경, 전신 스트레스를 공유한다. 하나의 고장이 다른 장기의 조건을 바꿀 수 있다.

알 수 없는 의존성이 답을 얼마나 바꿀 수 있는지 보여 주기 위해 저자들은 **프레셰 경계 (Fréchet bounds)** 를 계산했다. 각 구성요소의 생존곡선은 알고 있지만 서로의 의존관계를 모를 때, 결합 생존곡선이 가질 수 있는 수학적 외곽 한계다. 그 결과 중위수 범위는 **146₁₉₄ 년**, 10 만 명 중 1 명 범위는 **210₅₅₇ 년**이었다.

이 범위는 예측치 주변의 신뢰구간이 아니다. 상단 값은 고장 시점들이 완벽하게 맞물리는 경우에 해당하는

다. 구성요소가 둘보다 많으면 하단 프레셰 경계는 실제로 가능한 어떤 공동 패턴에도 대응하지 않을 수 있다. 이 경계는 모델이 각 부분은 알고 있지만 고장이 함께 움직이는 방식은 모를 때 답이 얼마나 이동할 수 있는지 보여 준다.



청록색 곡선은 네 조직이 독립이라고 가정한 결과다. 황갈색 영역은 수학적 의존성 경계에서 보고된 임계값에 맞춰 재구성한 곡선 사이를 연결하며, 적갈색 곡선은 논문의 정상 노화 기준을 나타낸다. 최종 원자료의 곡선 데이터가 공개되지 않았기 때문에 부드러운 선은 보고된 50%와 0.001% 교차점을 보간한 것이며, 시뮬레이션을 다시 실행한 결과가 아니다. 경계는 수학적 한계이지 신뢰구간이나 예측이 아니다.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE

four organ-failure times assumed
mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS

same component curves; unknown
joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY

300 sampled parameter sets;
uncertain chance that one mutation
kills a cell
some organ clocks can shift by one
or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

독립성 결과는 하나의 기준 사례일 뿐이다. 의존성 경계는 수학적 외곽 한계이며, 300 개의 매개변수 세트는 돌연변이 하나가 세포를 죽일 확률에 대한 추가 불확실성을 보여 준다.

The Clean Paper CC BY 4.0

의존성 경계란 무엇인가?

네 구성요소가 각각 특정 시점까지 작동할 확률은 알고 있지만, 서로 함께 고장 나는 경향이 있는지는 모른다고 하자. 프레셰 경계는 특정한 의존 패턴을 선택하지 않고도 결합 결과가 가질 수 있는 가장 넓은 수학적 범위를 준다. 이는 의존관계를 모를 때 가능한 범위를 감싸는 수학적 경계이지, 사람을 반복 관찰해 얻은 오차범위가 아니다.

치명적 돌연변이 확률은 큰 불확실성이다

모델 입력값 하나는 특히 어렵다. 새로운 돌연변이 하나가 세포에 치명적일 확률이다.

보충자료에서는 **300 개의 매개변수 세트**로 분석을 다시 실행했다. 단일 염기 변화와 짧은 삽입·결실 모두에서 돌연변이 하나가 세포를 죽일 확률의 공통 하한은 1.94×10^{-7} 이었다. 세포별 상한은 뉴런 2.25×10^{-4} , 심근세포 1.08×10^{-4} , 간세포 1.02×10^{-4} , 간 전구세포 1.60×10^{-4} , 기도 기저세포 1.77×10^{-4} 였다. 값은 로그 척도에서 독립적으로 샘플링했으므로 몇 퍼센트 정도가 아니라 자릿수 단위로 달라질 수 있었다.

이 불확실한 입력을 바꾸면 일부 조직 고장 나이는 대략 10~100 배까지 이동했다. 그래도 시험한 모든 매개변수 세트에서 큰 순서는 유지됐다. 분열하지 않는 조직이 보충되는 조직보다 더 일찍 돌연변이 한계에 걸렸다. 이 안정적인 순서는 조직 유형 간 비교를 뒷받침하지만, 정확한 수명 추정치 중 어느 것이 맞는지

는 알려 주지 않는다.

민감도 분석이 답하는 질문은 “불확실한 입력이 움직여도 결론이 살아남는가?” 다. 어떤 입력값이 실제로 참인지는 밝혀 주지 않는다.

모델은 실제라면 먼저 나타날 생물학을 제거한다

시나리오에는 세포 집단 네 종류만 들어간다. 치명적 돌연변이를 서로 독립적인 세포 수준 사건으로 취급하고, 장기 고장은 선택한 세포 수 임계값으로 표현한다. 세포가 살아 있지만 기능이 나빠지는 준치명적 기능장애는 제외한다. 손상된 클론이 늘어나 건강한 세포를 밀어내는 현상도 빠져 있다. 장기 사이의 상호작용도 단순화돼 있다.

암도 따로 제외한다. 악성 형질전환은 면역 감시로 제거된다고 가정하기 때문에 암 위험이 나이와 함께 증가하지 않는다. 진행성 염증, 내분비, 혈관, 신경 피드백도 없다.

더 근본적인 반사실적 문제도 있다. 돌연변이율은 실제로 늘어 가는 몸의 실제 조직에서 추정했다. 그런데 모델은 그 비율을 산화 스트레스와 다른 진행성 노화 과정이 사라진 몸에 넣는다. 이 두 전제를 함께 만족하는 인간 집단은 존재하지 않으므로 직접 검증할 수 없다.

빠진 고장 경로를 추가하면 제안된 상한은 더 일찍 올 수밖에 없다. 보고된 나이에 도달하기가 더 쉬워지는 방향은 아니다.

큰 숫자들은 실제로 무엇을 위한 것인가

앞에서부터 읽으면 논문은 1,759 년에서 156 년으로 내려오는 것처럼 보인다. 뒤에서부터 읽으면 목적이 더 분명해진다.

1,759 년 기준값은 의도적으로 터무니없다. 나이가 들어도 대부분의 위험이 올라가지 않는 세계를 만든다. 그런 다음 모델의 뇌와 심장에서 돌연변이로 인한 세포 손실을 추가하면, 여전히 관측된 인간 생존을 훨씬 넘지만 인공적인 기준선보다는 훨씬 낮은 범위까지 다시 내려온다.

이 격차는 좁은 아이디어 하나를 지지한다. 다른 많은 진행성 노화 과정이 사라지더라도 체세포 돌연변이 축적은 여전히 의미 있는 제약이 될 수 있다는 것이다. 돌연변이가 노화의 유일한 원인이라는 뜻은 아니다. 돌연변이를 제거하면 보고된 나이에 도달한다는 뜻도 아니다. 이 연구는 개입 자체도, 돌연변이율을 바꿀 때 생길 피해와 절충도 모델링하지 않는다.

이 사고실험의 가치는 극단적 장수를 약속하는 데 있지 않다. 눈에 띄는 고장 원인들을 하나씩 없앤 뒤에도 무엇이 마지막 한계로 남는지를 묻는 데 있다.

핵심 요약

이 연구는 거의 모든 다른 진행성 노화 과정을 제거한 반사실적 세계에서 돌연변이로 인한 세포 손실이 수명을 어떻게 제한할 수 있는지 묻기 위해 인구통계와 조직 신뢰도 모델을 사용했다. 배경 사망은 현대 스위스의 30 세 수준으로 영원히 고정했다. 네 개의 모델 세포 집단만 결합했으며, 장기이식이나 돌연변이 감소 개입은 허용하지 않았다. 독립성을 가정하면 모델 중위수 수명은 156 년, 10 만 명 중 1 명 생존 지표는 470 년이었다. 조직 고장 사이에 수학적으로 가능한 모든 관계를 허용하면 외곽 한계가 각각 146~194 년과 210~557 년으로 넓어졌다. 뉴런과 심근세포는 모델의 간과 기도 세포 집단보다 더 이른 병목이 됐다. 이는 조건부 시뮬레이션 출력이지 관측된 인간 한계, 치료 예측, 사람이 실제로 그 나이까지 살 수 있다는 증거가 아니다.

과장 없이 보면

논문이 보여 주는 것: 의도적으로 단순화한 모델에서, 대부분 분열하지 않는 세포의 돌연변이가 유발 손실은 낮고 고정된 배경 사망 위험보다 훨씬 먼저 중요한 병목이 된다. 정확한 출력은 장기 모델, 의존성 가정, 치명적 돌연변이 매개변수에 따라 달라진다.

유용하지만 조건부인 것: 상호 독립 아래 통합 중위수는 156 년이다. 같은 구성요소 곡선을 쓰되 의존성을 모르면 수학적 외곽 경계는 146~194 년을 준다. 모델의 10 만 명 중 1 명 생존 지표는 독립 가정에서 470 년이고 경계 전체에서는 210~557 년이다.

보여 주지 않는 것: 사람이 194 세나 557 세까지 살 수 있다는 것, 그 나이가 단단한 생물학적 한계라는 것, 체세포 돌연변이가 노화의 유일한 원인이라는 것, 어떤 치료가 다른 노화 과정을 제거할 수 있다는 것, 돌연변이를 줄이면 모델 결과가 실제로 나온다는 것.

주요 한계: 네 세포 집단이 몸 전체를 대신한다. 배경 사망은 30 세 수준에 영원히 고정된다. 암과 다른 진행성 노화 메커니즘은 가정으로 제거된다. 장기 상호작용은 단순화된다. 돌연변이율은 실제 노화 조직에서 가져온다. 여러 고장 임계값과 치명 확률은 모델 선택이다. 핵심 반사실은 같은 조건의 인간 집단에서 시험할 수 없다.

일반 독자는 얼마나 신뢰해야 하는가? 보고된 숫자가 명시된 모델과 매개변수 선택에서 나온다는 점에는 높은 신뢰를 가져도 된다. 그 가정 안에서 분열하지 않는 조직과 보충되는 조직의 질적 차이에는 중간 정도의 신뢰가 적절하다. 어떤 제목 속 나이가 실제 도달 가능한 인간 수명을 예측한다는 주장에는 매우 낮은 신뢰가 맞다.

출처

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press

<https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6>

Computational Aging Lab, model and analysis code

<https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation>