

스타틴의 면역조절 기능과 천식에서의 효과

김세훈

분당서울대학교병원 알레르기내과

Immunomodulatory functions of statins and effects on asthma

Sae-Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

스타틴(statins)은 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzyme A) 환원효소를 억제하여 콜레스테롤을 생성을 억제하는 약물로 고지혈증 및 심혈관계 질환의 치료의 핵심약물이다. 스타틴은 콜레스테롤 억제 기능 이외에도 항염증 및 면역조절 효과들이 알려져 있어 여러가지 염증성 질환의 치료제로의 가능성 측면에서도 많은 연구가 있어왔다.¹ 대표적인 만성기도염증성질환인 천식에서도 스타틴의 효과 관련하여 *in vivo*, *in vitro* 연구를 통해 천식의 병태 생리와 관련한 여러가지 세포에 대한 작용을 통해 스타틴이 천식을 제어할 수 있는 효과가 있을 수 있음이 보고되었다.^{2,3} 스타틴은 여러가지 염증세포에서 nuclear factor-kappa B의 생성을 억제하여 염증유도 물질의 생성과 호산구의 활성화 침윤을 억제하는 것으로 보고되었고, 염증과 기도 개형의 병태 생리에 중요한 mitogen-activated protein kinases의 활성화는 감소시키는 것으로 알려졌다.^{4,5} 또한 천식동물모델에서 type 2 조력 T세포의 활성화 및 Th2 사이토카인, interleukin (IL)-17 생성 분비를 억제하여 점액 분비 및 기도 염증을 감소시키는 것으로 나타났다.⁶ 면역세포 이외에도 기도상피세포 및 기관지평활근세포와 같은 천식의 병태생리에 중요하게 관여하는 기도 내 조직 구성 세포들에도 영향을 미치는데 RhoA 기관지평활근세포의 증식과 수축을 억제하는 효과도 보고되었으며, 기도상피세포에서 IL-13에 의해 유도되는 eotaxin 등의 케모카인의 생성을 억제하고, MUC5AC 유전자 발현을 억제하여 기도 상피에서의 점액 과형성도 감소시키는 것으로 보고되었다.^{7,8}

이번 호에서는 난황을 이용한 천식동물모델에서 atorvastatin을 경구 투여하여 천식 억제 효과를 확인하고, 이러한 항천식 효과가 대식세포의 활성화 및 분화의 방향에 영향을 통해 이루어짐을 확

인하는 연구 결과가 보고되었다. 기존 연구에서 스타틴이 다른 종류의 면역세포나 기도 내 조직세포에 작용을 통한 천식 억제 효과는 여러 *in vivo*, *in vitro* 연구가 있었으나 대식세포에 대한 효과에 관련 연구 보고는 많지 않았다. 대식세포는 선천면역 기능을 담당하는 대표적인 세포로 면역학적인 자극에 대해 초기 반응 역할과 이어 나타나는 선천면역, 후천면역 반응을 발생하도록 하는 다양한 역할을 수행하고 있다.⁹ 대식세포는 말초혈액에서 단핵구 형태로 존재하기도 하지만 조직이나 장기에서 다양한 형태로 존재하면서 항원 인식과 제시, 침입한 외부 미생물과 유해물질의 제거, 조직 내 면역학적 항상성 유지를 위한 사멸 세포 잔재의 제거, 염증 유도 및 조절 물질의 생산, 등 여러 기능을 수행한다.^{9,10} 폐에서도 폐포 대식세포(alveolar macrophage), 간질 대식세포(interstitial macrophage), 폐혈관 및 조직에 침윤된 단핵구(monocyte) 등 다양한 대식세포 및 단핵구 집단과 세부 아형이 존재하는데, 면역학적인 환경이나 자극에 따라 활성화되어 다양한 기능을 수행한다.^{10,11} 활성화된 대식세포는 lipopolysaccharide, tumor-necrosis factor- α , interferon- γ 와 같은 전통적인 염증유발 자극에 의해 활성화되어 염증을 유도하고 활성화하는 방향으로 작용하는 M1 대식세포와 IL-4, IL-13과 같은 Th2 사이토카인에 의해 유도되어 면역반응의 종료, 상처의 치유 및 조직 재형성 등을 유도하는 M2 대식세포로 구분된다.^{9,10} 천식 및 알레르기질환에서는 일반적으로 M2 대식세포의 활성화가 관여되는 것으로 알려져 있는데 M2 대식세포는 항염증 작용에 관여하는 것으로 알려져 있지만, 알레르기성 염증의 심화 및 섬유화, 기도 개형 등의 병적인 반응에도 관여함이 알려져 있다.¹⁰ 저자들은 이번 연구에서 스타틴에 의한 항천식 효과의 기전

Correspondence to: Sae-Hoon Kim  <https://orcid.org/0000-0002-2572-5302>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7046, Fax: +82-31-787-4052, Email: shkrins@gmail.com

Received: November 13, 2020 Revised: November 20, 2020 Accepted: November 20, 2020

© 2021 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

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/).

<https://www.aard.or.kr>

으로 대식세포의 M2 표현형으로의 분화 억제 및 면역반응의 방향을 Th2에서 Th1으로 변화시키는 형태로 작용함을 천식동물모델과 폐포대식세포를 이용한 실험적 연구로 증명하여 스타틴에 의한 새로운 면역조절 효과를 보여주었고, 이를 통한 천식치료제로서의 잠재적 활용 가능성을 보여주었다.

하지만 스타틴은 천식 환자를 대상으로 한 여러 전향적 임상시험 연구에서 일부 객담 내 호산구 감소 등 기도 염증 감소 효과는 확인되었지만 폐기능 및 천식 증상 개선 등의 임상적 지표 측면에서는 대부분의 연구에서 유의한 효과가 확인되지 않았다.^{2,3} 동물모델이나 세포를 이용한 실험적 연구와 달리 임상연구에서 스타틴의 효과가 나타나지 않는 부분에 대해서는 몇 가지 요인이 있을 수 있다. 먼저 실험적 연구에서는 Th1, Th2 등 좀 더 특정한 방향으로 분화가 유도된 모델이 가능한데 특정 실험 조건에서는 효과가 있지만 임상시험에는 다양한 표현형의 천식 환자들이 포함되어 있으므로 일치된 결과가 나타나지 않을 수 있다. 이 연구의 결과처럼 atorvastatin은 대식세포의 M2 세포로의 분화나 Th2 염증은 감소시키나, 실제 임상현장에서의 알레르기성 또는 호산구성 제2형 염증반응이 뚜렷하지 않는 환자들이 상당수 존재하므로 이러한 표현형의 환자에서는 스타틴 효과가 다르게 나타날 수 있다. 또한 대부분의 임상연구에서 4-8주간의 스타틴 치료 효과를 평가하였으나 기간이나 용량이 실험실적 연구와 달리 임상적 효과가 나타나기에는 충분치 않을 수 있다.² 아울러 스타틴은 항염증 효과가 주된 작용이라기 보다는 지질대사 조절을 통해 부수적으로 항염증 및 면역조절 효과를 나타내는 약물이므로 임상에서 단독으로 효과를 나타내기 보다는 흡입스테로이드 등 다른 항염증약물과 같이 사용 시 부가적 또는 상승효과를 보일 수 있다. 일례로 흡입스테로이드와 함께 simvastatin을 사용하였을 때 항염증에 관여하는 indoleamine 2,3-dioxygenase 활성도를 높이고, IL-10 분비를 촉진시켜 흡입스테로이드 효과를 상승시켰다는 연구 결과가 있다.¹² 이러한 부분을 감안하면 특정 천식 표현형을 대상으로 한 스타틴의 임상적 효과나 다른 항염증치료제와의 상호작용, 장기 치료 시 효과 등은 매우 흥미로운 연구 주제일 것으로 생각되며, 지속적인 후속 연구들이 기대된다. 아울러 이번 연구에서 확인된 스타틴의 대식세포 분화 및 활성화

에 관한 영향이 세포 내 어떠한 기전으로 작용하는지, 그리고 M2 대식세포 중 어떤 아형에 작용하는지도 향후 연구를 통해 확인이 필요할 것으로 보인다. 스타틴이 지질대사에 작용하는 약물임을 감안할 때 최근 각광받고 있는 면역학 연구 분야인 면역대사(immunometabolism) 측면에서 대식세포 및 기타 면역세포에 작용 기전을 확인을 통해 이러한 대사성 질환 치료제의 천식 및 면역질환 치료에의 잠재적 활용 가능성을 모색할 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology* 2018;154:69-75.
2. Bhattacharjee D, Chogtu B, Magazine R. Statins in asthma: potential beneficial effects and limitations. *Pulm Med* 2015;2015:835204.
3. Al-Sawalha NA, Knoll BJ. Statins in asthma: a closer look into the pharmacological mechanism of action. *Pharmacology* 2016;98:279-83.
4. Kim DY, Ryu SY, Lim JE, Lee YS, Ro JY. Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. *Eur J Pharmacol* 2007;557:76-86.
5. McKay A, Leung BP, McInnes IB, Thomson NC, Liew FY. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol* 2004;172:2903-8.
6. Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, Nakagome K, Harada H, Tanaka R, et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax* 2009;64:44-9.
7. Takeda N, Kondo M, Ito S, Ito Y, Shimokata K, Kume H. Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:722-9.
8. Zeki AA, Thai P, Kenyon NJ, Wu R. Differential effects of simvastatin on IL-13-induced cytokine gene expression in primary mouse tracheal epithelial cells. *Respir Res* 2012;13:38.
9. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 2013;496:445-55.
10. Fricker M, Gibson PG. Macrophage dysfunction in the pathogenesis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1700196.
11. Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology* 2015;144:541-8.
12. Maneechotesuwan K, Ekjitrakul W, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Statins enhance the anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in asthmatic patients through increased induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:754-62.e1.