

## 코로나바이러스19 감염증과 안지오텐신전환효소2

한양대학교 의과대학 내과학교실

신진호

### Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus 2 Infection: Role of Angiotensin-converting Enzyme 2

Jinho Shin

*Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

A role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the coronavirus disease 2019 pandemic has been suggested, because it is the molecular receptor for severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV2). ACE2 is known to provide a protective effect for cardiac and vascular tissues, because it generally counteracts angiotensin II (Ang II) activity. ACE2 downregulation has been implicated in the pathogenesis of cardiovascular disease. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers may enhance ACE2 mRNA expression and enzyme activity. However, this has not been demonstrated in lung tissue. In the lungs, Ang II induces vasoconstriction to prevent ventilation perfusion mismatch, while also increasing vascular permeability (which can precipitate pulmonary edema). ACE2 is expressed in 0.67% of human lung cells, 80% of which are type 2 alveolar cells. Men (of all ethnicities) and Asian individuals have been shown to express higher levels of ACE2 than women and non-Asian individuals, respectively. However, there are no data from human studies indicating that high ACE2 expression increases the likelihood of SARS-CoV2 infection. In animal studies, an increase in Ang II caused by SARS-CoV2 or spike protein interactions, in turn due to ACE2 downregulation, has been identified as the key mechanism underlying lung injury. In human studies of SARS-CoV2 infection, ACE2 overexpression was shown to cause inflammatory apoptosis and a cytokine storm. The actions of ACE2 and Ang II in SARS-CoV2-infected vascular and lung tissues differ between animals and humans. ACE2 expression levels pre- and post-SARS-CoV2 infection should be differentiated. (Korean J Med 2020;95:232-235)

**Keywords:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus; COVID-19; Angiotensin converting enzyme 2; Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor antagonist

Received: 2020. 6. 9

Accepted: 2020. 6. 26

Correspondence to Jinho Shin, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical Center, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8308, Fax: +82-2-2299-0278, E-mail: [jhs2003@hanyang.ac.kr](mailto:jhs2003@hanyang.ac.kr)

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

Wan 등[1]에 의해 2019년 말에 우한에서 시작된 코로나바이러스19는 2002년과 2003년 사이에 유행하였던 사스바이러스1 (severe acute respiratory syndrome coronavirus1, SARS-CoV1)의 연장선으로 보는 견해가 제시되었고 유전적인 특성에 대해 보고되었다. 이에 따라 코로나바이러스19는 사스바이러스2 (SARS-CoV2)로 명명되었으며, 사스바이러스1과 마찬가지로 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 2 단백을 수용체로 이용하여 폐포세포 내로 진입하여 감염을 일으키는 것으로 보고하였다. 곧이어 Fang 등[2]은 ACE2의 발현이 제1형 또는 제2형 당뇨병 또는 ACE 억제제 및 안지오텐신차단제 사용에 의해 발현이 증가된다고 보고하면서 급기야 ACE 억제제 및 안지오텐신차단제를 칼슘차단제로 변경할 필요성을 제기함으로써 일대 혼란이 야기되었다. 뿐만 아니라 ibuprofen과 thiazolidinediones의 사용도 문제가 제기되었다[2]. 따라서 항간에 제기되었던 ACE2와 코로나바이러스19 감염증 (corona virus disease 19, COVID19) 간의 연관성과 이와 관련된 치료에 미치는 영향에 대해 정확한 고찰이 필요하다.

## 본 론

### ACE2 단백질의 기본 특성과 임상 적용 경과

ACE2는 2000년에 Donoghue 등[3]이 발견하여 안지오텐신 (angiotensin) I과 ACE1의 작용에 의한 안지오텐신 II의 작용을 경감시키는 경로에 작용하여 안지오텐신 1-7을 생성하는 효소이다. ACE2는 대부분 혈관과 심근조직에 분포하여 혈압의 감소, 혈관 손상의 억제와 같이 안지오텐신 II의 작용과 반대되는 작용을 갖는 것으로 보고되었다. SARS-CoV1 감염과 관련하여 ACE2가 바이러스 표면의 스파이크 단백질에 대한 수용체로 작용한 후 바이러스를 세포 내로 끌어들이는 작용을 하는 것으로 알려지면서 감염과 관련하여 폐포 및 소장 상피 세포에 ACE2가 분포하는 것이 널리 알려지게 되었다[4]. 즉, 정상 상태에서 ACE2는 혈관 및 심근조직과 같은 내피세포 계통에 분포하는 폐쇄된 계통과 폐포 및 장상피와 같이 외부세계와 연결되는 개방 계통에 모두 존재하지만 이 두 계통에 분포하는 ACE2의 작용은 감염의 관점에서 볼 때 감염의 전 단계에서는 확연히 구분된다고 볼 수 있다.

그중 혈관내피세포 및 심근에서 ACE2의 역할은 안지오텐

신 II의 작용을 약화시켜 균형추 역할을 하는 것이므로 안지오텐신 II의 과다발현에 의한 심혈관계 질환 및 고혈압 당뇨병 등의 병적 상황에서 유의미한 보호 효과가 있음이 보고되었다[5]. 그리고 ACE 억제제와 안지오텐신차단제를 투여하면 동물 실험에서 심근의 ACE2의 유전자 발현 및 활성도를 증가시키는 것으로 보고되었다[6]. 이러한 연구를 바탕으로 ACE 억제제와 안지오텐신 II의 약리학적 기전에 차이점이 있어서 안지오텐신 II가 ACE2의 활성화에 따른 혈압 강하 작용에 더 많은 영향을 미칠 것으로 추측되고 있으며, ACE 억제제는 ACE2 mRNA 발현에는 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다[7]. 마지막으로 ACE2의 유전자 발현과 ACE2의 활성도가 기능적으로 비례하여 해석될 수 없다는 점도 임상적 적용에 있어서 매우 중요한 사항이다[8]. 따라서 감염의 시초에 폐포 내에서 ACE2가 과다 발현되는 것에 대해 기존의 ACE 억제제나 안지오텐신차단제 치료가 혈관이나 심근에서 ACE2의 과다발현에 관여한다는 동물 실험 연구 결과를 무비판적으로 폐포세포에 ACE2의 과다발현으로 확대 적용하는 것에는 무리가 있다.

### ACE2와 SARS-CoV1에 관한 동물시험 데이터

이미 2002년 이후 SARS-CoV1에 대한 실험실 연구 데이터는 상당히 축적되어 있어서 SARS-CoV2와 유사성을 전제로 기존의 데이터를 살펴보는 것은 의미가 있다[9,10]. 이들 연구 결과를 요약하면 첫째, ACE2는 바이러스 감염을 매개한다는 사실이 ACE2 knock out 생쥐에서 바이러스 감염이 미미하다는 실험 결과로 증명되었다. 둘째, 바이러스 또는 바이러스의 spike 단백질의 ACE2 결합에 의해 ACE2가 하향조절된다는 점이 세포 실험에서 증명되었다. 셋째, ACE2의 하향조절에 의한 안지오텐신 II의 증가가 폐손상의 주요 기전이라는 점이다. 넷째, 안지오텐신 II 차단제가 폐손상을 부분적으로 방지할 수 있다는 점이다. 이러한 연구 결과에 근거하여 ACE2의 하향조절을 막기위해 ACE2를 증강시키는 치료법의 유용성에 대한 논의가 있기도 하였다[11]. 그러나 이들 연구 모델은 바이러스 자체에 의한 폐손상 모델이 아닌 산흡입에 의한 폐손상 모델에 근거하기 때문에 치료적 의미는 제한적이라고 볼 수 있다.

## ACE2와 SARS-CoV2에 관한 인체 데이터

집단적 발병이 시작된 이후로 소규모 연구에서 고혈압과 감염의 빈도 및 중증도의 관련성에 대한 여러 편의 논문이 출판되었다. Guan 등[12]과 Zhou 등[13]의 연구에서 보여준 고혈압, 당뇨병 및 심혈관 질환의 연관성에 있어서 가장 큰 문제점은 연령과 같은 보편적인 혼란변수를 통제하지 못하였고, 이를 고려하면 독립적인 연관성은 인정되지 않는다는 점이다. 그리고 ACE 억제제와 안지오텐신 II 사용이 일반적인 폐혈증에 있어서 낮은 사망률과 연관성마저 보고되고 있어서 중증 SARS-CoV2 감염에서 이들 약제의 부정적인 연관성은 결코 예단할 수 없다[14].

## ACE2와 감염의 시작

앞서 언급한 바와 같이 혈관계통에서 유래한 전형적인 ACE2의 작용 이론을 감염의 시초 단계에서 폐포 환경에 직접 적용하는 것에는 무리가 있다. 폐포 환경에서 감염 초기에 이슈가 되는 것은 ACE2의 과다 발현과 관련된 요인과 바이러스의 ACE2에 대한 친화성으로 구분하여 생각해 볼 수 있다. 첫째, SARS-CoV2는 SARS-CoV1과 비교하여 spike 단백질에 접촉하는 receptor binding domain은 상당히 유사한 것으로 알려져 있으나 14개의 ACE2 접촉 부위 중 9개는 완벽하게 동일하나 5개는 부분적으로 동일하며, 이로 인해 ACE2에 대한 친화성은 SARS-CoV2가 SARS-CoV1에 비해 상대적으로 약한 것으로 보고되고 있다[1,15,16]. 둘째, 여전히 SARS-CoV2도 ACE2를 매개로 감염이 성립된다[17]. 셋째, ACE2의 과다발현이 실제로 존재하는지에 대한 최근 연구에 따르면 흡연만이 유의하게 ACE2의 과다발현과 관련이 있다고 보고되었으며, 근거가 불확실한 채로 제시되었던 당뇨병, 심혈관계 질환, 및 ACE 억제제 또는 안지오텐신차단제에 대한 결과는 제시되지 않았다[15].

안지오텐신 II의 작용에 의해 ADMA-17이 활성화되면 세포막에 존재하는 ACE2의 shedding을 유발하여 이론적으로는 SARS-CoV의 접촉을 줄일 수 있다는 가정이 가능하나[18], 실제로는 세포막에 존재하는 ACE2의 활성화도는 변하지 않는다는 보고가 있다[15,19].

## ACE2와 감염의 진행

SARS-CoV2 감염은 특징적으로 무증상 감염이 흔한 점과 영상의학적으로 간질의 변화가 진행되면서 환기장애를 유발하여 중증으로 진행되는 것으로 알려져 있다[15]. 그런데 6개의 독립적인 연구로부터 수집된 624명의 폐조직, 기관지폐포세척 표본, 및 상피세포 표본을 대상으로 분석된 감염의 진행 과정에서 감염이 시작된 이후 ACE2의 발현 양상을 보면 기존의 실험실적 연구에서 예측되는 바와는 정반대로 ACE2의 발현이 오히려 증가되는 것으로 보고되었다[15]. 그리고 ACE2의 향진이 선천성 또는 적응성 면역반응과 관련성이 있을 것으로 보고 있으며, B세포를 포함한 여러 면역세포의 조절과 IL-1, IL-10, IL-6, IL-8과 같은 사이토카인(cytokine) 분비에 관여하는 것으로 제시하였다. 즉, 바이러스의 spike 단백질이 ACE2와 결합하여 폐포 세포 내로 진입한 이후에 면역반응이 유발되어 ACE2 발현이 향진되면 상피세포의 유전자적 변화에 의해 바이러스의 유입과 증식에 유리한 조건이 형성되고 T세포를 자극한다는 가설이 제시되고 있다. 이중, IL-1 $\beta$ , IL-10, 및 IL-8은 중증 감염과 관련이 있는 것으로 보고되고 있어서[20], 더 나아가 ACE2의 과다 발현이 사이토카인 폭풍(cytokine storm)과 관련이 있을 것이라는 추측도 제기되고 있다. 이와 관련하여 비스테로이드성 소염제 사용이 COVID19와 관련이 있을 것이라는 논란도 있었으나 아직까지 cyclooxygenase의 직접적인 연관성을 추론할만한 연구 결과는 충분치 않다.

## 결론

COVID19 초기에 출판된 논문에서 기존의 심혈관계에 적용되던 ACE2의 발현에 대한 무비판적 확대 적용에 의한 선부른 가설 제기로 인해 사회관계망서비스와 진료실에 상당한 혼란이 야기되었으나 실제로는 SARS-CoV1에 관한 기존 실험실 연구에서 핵심적인 전제조건인 ACE2의 하향조절 및 안지오텐신 II의 과잉의 개념이 인체에 대한 SARS-CoV2 연구에서는 그와 정반대의 결과가 보고되고 있다. 즉, 기존의 만성적인 조직 손상 또는 염증 반응에서 ACE2가 염증과 조직손상을 억제하는 역할을 했었다면 SARS-CoV2 감염에서는 상피세포가 외계의 항원에 대응하는 면역반응으로서 일차적인 ACE2의 향진이 유발된다는 점에서 큰 차이가 있다고 본다. 이러한 조건 하에서 ACE2의 향진에 의해 바이러스

증식과 유입에 유리한 조건이 생성됨과 동시에 각종 면역체계가 활성화 됨으로써 심각한 염증반응, 조직손상 또는 사이토카인 폭풍이 발생하는 것을 알 수 있다. 따라서 그동안 전개되었던 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, ACE 억제제 및 안지오텐신차단제의 연관성에 대한 논란은 비판적 관점에서 볼 때 전혀 근거가 없다고 봐도 무방할 것이다.

**중심 단어:** 2형 코로나바이러스 급성 호흡곤란증후군; 코로나바이러스19 감염증; 안지오텐신전환효소 2; 안지오텐신전환효소차단제; 안지오텐신수용체 차단제

## REFERENCES

1. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94: e00127-20.
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87:E1-E9.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-637.
5. Marian AJ. The discovery of the ACE2 gene. *Circ Res* 2013;112:1307-1309.
6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-2610.
7. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369-375; discussion 322-324.
8. Li G, Hu R, Zhang X. Antihypertensive treatment with ACEI/ARB of patients with COVID-19 complicated by hypertension. *Hypertens Res* 2020;43:588-590.
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436: 112-116.
10. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-879.
11. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:62-68.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382: 1708-1720.
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
14. Hsu WT, Galm BP, Schrank G, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on short-term mortality after sepsis: a population-based cohort study. *Hypertension* 2020;75:483-491.
15. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* 2020 Apr 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>.
16. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 2020;368:630-633.
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
18. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014;88:1293-1307.
19. Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin* 2019;35:213-227.
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.