

폐가 딱딱해지는 이유 찾았다 폐섬유화 악화시키는 면역 기전 규명

- 폐섬유화 진행을 조절하는 ATF3 유전자 역할 확인
- 폐섬유화 치료 전략 개발을 위한 새로운 치료 표적 가능성 제시

질병관리청(청장 임승관) 국립보건연구원(원장 남재환)은 2월 5일 특발성 폐섬유화(증) 진행 과정에서 면역이상 반응을 조절하는 ATF3* 유전자의 새로운 기능을 규명한 연구 결과를 국제 학술지에 발표하였다.

* ATF3(Activating Transcription Factor 3): 세포가 염증이나 다양한 스트레스 자극을 받을 때 활성화되어, 체내 대사작용, 면역 반응 등을 조절하는 활성 전사 조절 인자

※ 알레르기/면역(Allergy/Immunology) 과학 분야 최상위 국제 학술지인 'Clinical Science(IF:7.7)'에 게재 (논문명 및 게재정보: Loss of ATF3 exacerbates pulmonary fibrosis via enhanced neutrophil recruitment and profibrotic macrophage polarization. Clinical Science. (2026) 140(2):179-199 [1저자; 홍세향, 교신저자; 김원호, 홍정연])

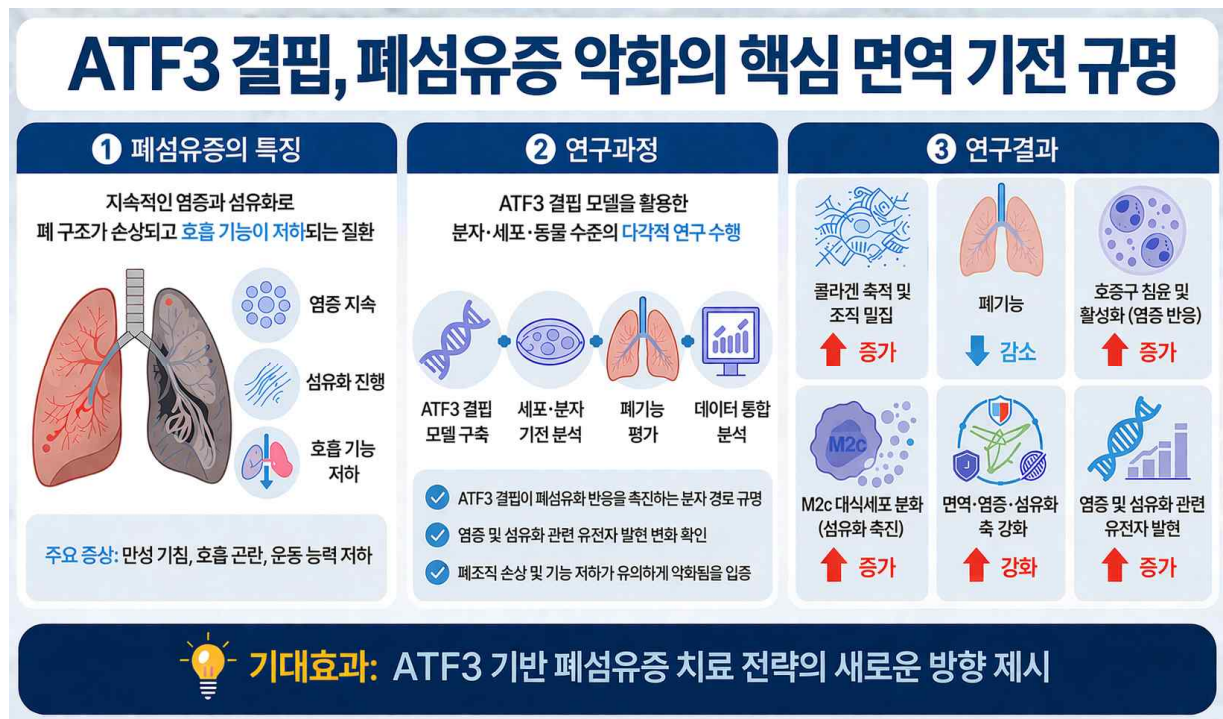
특발성 폐섬유화(증)는 원인이 분명하지 않은 난치성 폐질환으로, 폐 조직이 점차 딱딱해지면서 호흡 기능이 떨어지는 질환이다. 병이 진행되면 숨이 차 일상생활이 어려워지고, 진단 후 수년 내 사망에 이르게 되는 예후가 매우 나쁜 질병이다.

현재, 치료 약물은 두가지*가 개발되어 사용되고 있으나, 완치까지는 할 수 없고 질병 진행을 늦추는 정도만 가능한 상황이다. 이에 국립보건연구원은 폐섬유화 기전을 규명하고 섬유화 진행을 조절할 수 있는 중요 인자와 그 기전을 밝히는 연구를 진행해왔다.

* 피르페니돈(pirfenidone), 닌테다닙(nintedanib)

연구진은 염증이거나 스트레스 자극을 받을 때 초기에 활성화되는 전사 조절 인자로 잘 알려진 ATF3가 실제 폐에서의 면역기전과 폐섬유화를 어떻게 조절하는지 확인하고자 ATF3가 결핍된 실험동물 모델을 이용해 폐 섬유화를 유도하였다.

연구 결과, ATF3가 결핍된 경우 폐 기능이 더 크게 저하되는 것으로 나타났다. ATF3가 없는 실험군에서는 정상군에 비해 폐용량이 약 20~25% 감소하고(비결핍: 약 15~20% 감소), 폐 탄성은 증가하며 폐 순응도는 감소해 폐가 더 딱딱해지는 양상이 확인됐다. 이는 ATF3 결핍이 폐섬유화 진행을 가속화하고 폐 기능 저하를 심화시킬 수 있음을 보여준다.



또한 ATF3 결핍은 폐 조직 내 염증 반응을 크게 증가시키는 것으로 나타났다. 염증 초기 반응을 담당하는 호중구가 약 10배 이상 증가하고, 섬유화를 촉진하는 M2c 표현형 대식세포도 6.5배 증가하는 등 면역세포 구성이 비정상적으로 변화했다. 이와 함께 섬유화 관련 유전자 발현도 증가해 염증과 조직 손상이 동시에 강화되는 양상이 확인 됐다.

아울러, 전사체 분석에서도 ATF3 결핍군에서 염증 및 섬유화 관련 유전자 발현이 1.5배 이상 증가하고, 면역·염증 관련 경로가 활성화되는 것으로 나타났다. 이는 ATF3가 면역 반응을 조절해 폐섬유화 진행을 억제하는 중요한 역할을 한다는 점을 뒷받침한다.

연구진은 “폐섬유화 진행 과정에서 면역세포의 염증 반응과 조직 섬유화를 동시에 조절하는 새로운 분자 기전을 규명한 것”이라며 “초기 스트레스에 반응하는 ATF3 유전자가 염증 반응의 과도한 활성화를 억제하고 폐섬유화 진행을 완화하는 핵심 역할을 수행한다는 사실을 확인하였다는 점에서 의미가 있다”고 밝혔다.

김원호 만성질환융복합연구부장은 “폐섬유화는 치료가 어려운 만성 폐질환인 만큼 새로운 치료 전략이 매우 중요하다”며 “앞으로도 만성 호흡기 질환의 발생 기전을 규명하고 실제 환자 치료 전략으로 적용 가능한 연구를 지속적으로 추진하겠다”고 밝혔다.

<붙임> 1. 연구 성과 및 주요 내용 2. 내부연구과제 개요

담당 부서	국립보건연구원 호흡기·알레르기질환연구과	책임자	과 장	김영열 (043-719-8650)
		담당자	연구사	홍정연 (043-719-8655)
			연구원	홍세향 (043-719-7627)

<연구 성과>

- 논문명: Loss of ATF3 exacerbates pulmonary fibrosis via enhanced neutrophil recruitment and profibrotic macrophage polarization
- 저자: 홍세향, 윤빛나, 조수연, 홍온유, 이승희, 김원호, 홍정연
- 저널명: Clinical science
- DOI: <https://doi.org/10.1042/cs20258382>
- 사사: 만성 호흡기·알레르기질환에서 바이러스 감염 모델 구축 (2023-NI-007-01, 2023-NI-007-02)

<주요 내용>

○ 연구 배경

- ATF3는 염증과 세포 스트레스 반응을 조절하는 전사인자로 알려져 있지만, 폐섬유화 과정에서 면역세포 반응을 어떻게 조절하는지 아직 명확히 밝혀지지 않음
- 폐섬유화는 폐 조직에 섬유질이 과도하게 축적되면서 폐 구조가 손상되고 호흡 기능이 점차 감소하는 진행성 폐질환으로, 특히 특발성 폐섬유화(IPF)는 치료가 제한적으로 새로운 치료 표적 발굴이 중요함
- 본 연구는 bleomycin 유도 폐섬유화 동물모델에서 ATF3 결핍 마우스를 이용하여 ATF3가 호중구 유입과 대식세포 분극을 통해 폐섬유화 진행을 어떻게 조절하는지 규명하고자 함

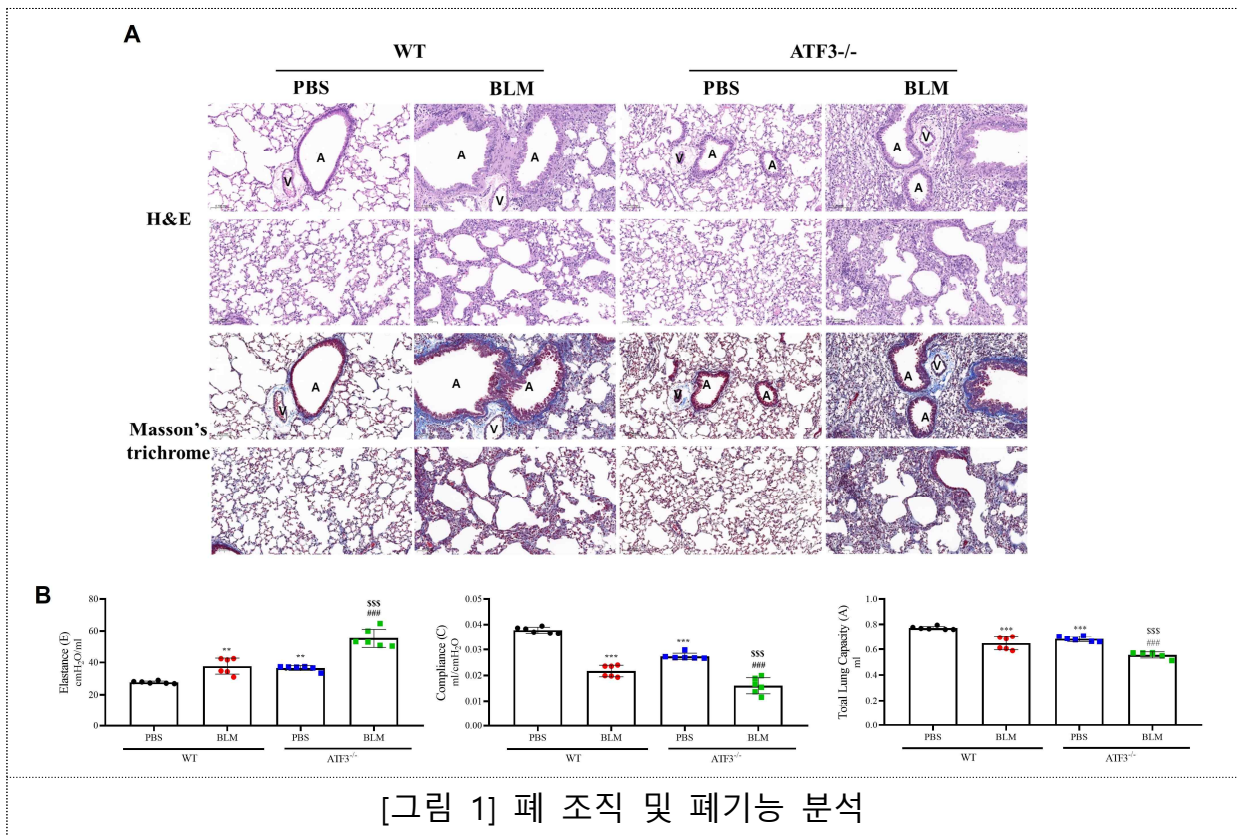
○ 연구 방법

- (동물모델 제작) ATF3 결핍 마우스와 비결핍 마우스에 bleomycin을 기관지 내 투여하여 폐섬유화 동물모델을 구축 후 특발성 폐섬유화의 주요 병리 특징을 재현하는 실험 모델을 구축함
- (면역세포 분석) 유세포분석을 통한 호중구 유입과 대식세포 분극 변화 관찰 및 BMDMs을 이용한 대식세포 표현형 분석
- (유전자 발현 분석) 폐 조직 전사체 분석 및 Quantitative RT-PCR을 통한 면역 세포 및 섬유화 관련 유전자 분석

- (폐기능 분석) Flexivent를 이용한 폐 기능 관찰
- (사이토카인 분석) 폐포세척액을 활용한 염증 관련 사이토카인 분석
- (면역조직화학적 분석) 폐 조직 내 면역 반응 및 섬유화 관련 항체를 이용한 면역염색과 조직학적 폐 구조 분석

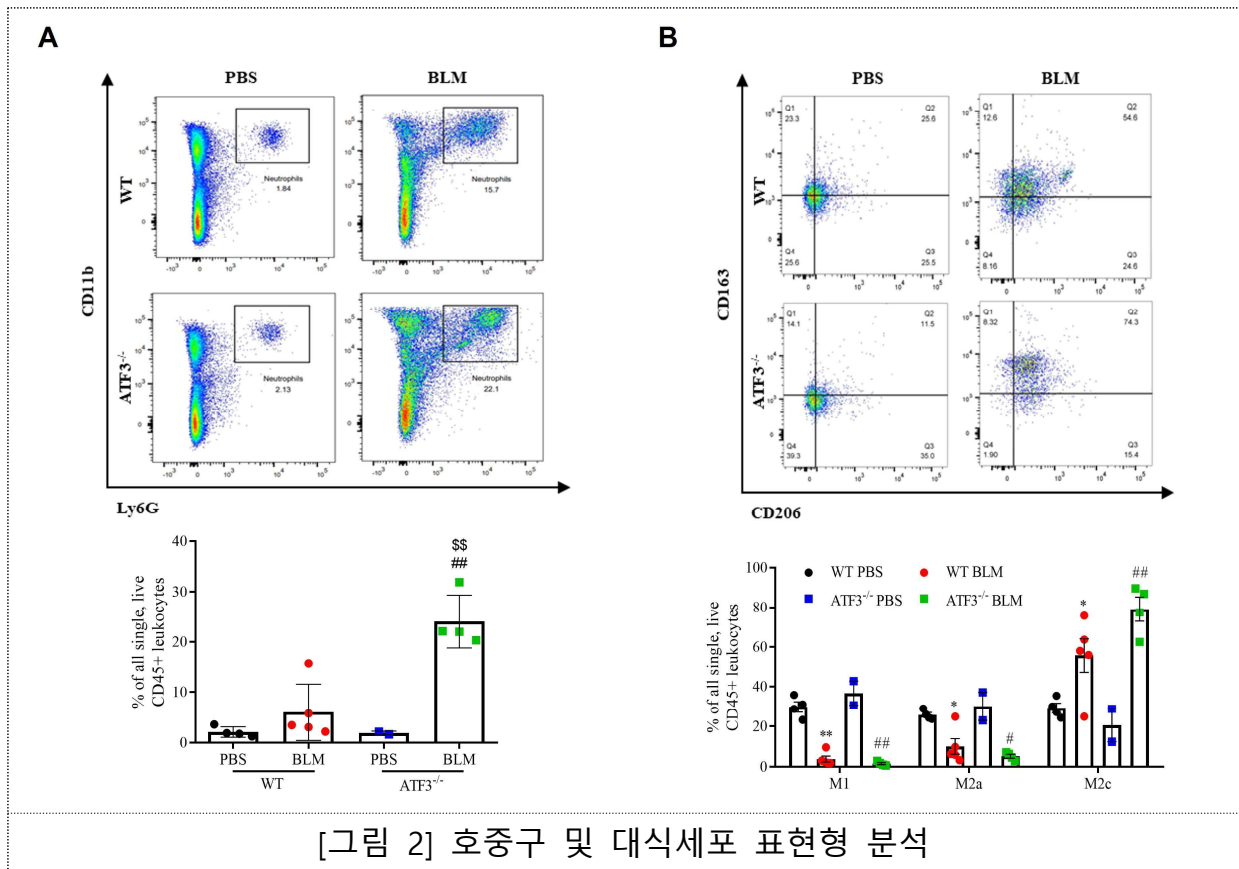
○ 연구 결과

- 폐섬유화 진행 정도를 확인한 결과, 비결핍 마우스에 비해 ATF3 결핍 마우스에서는 약 1.4배 콜라겐 양이 증가하였으며, 섬유화 관련 유전자 발현 또한 증가 해 ATF3 결핍 시 섬유화 진행이 심화되는 것을 확인하였음



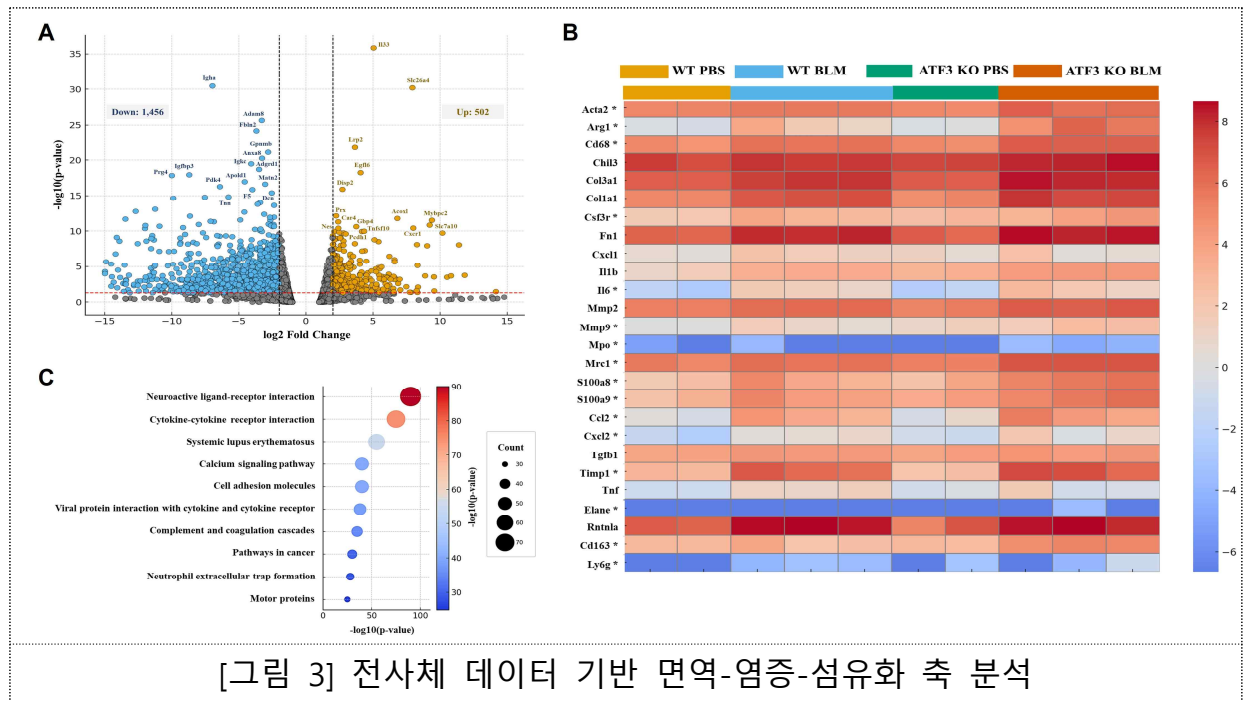
- 폐 조직 분석 결과, 비결핍 마우스에 비해 ATF3 결핍 마우스에서 폐포 구조의 붕괴와 조직 밀집이 뚜렷하게 증가했으며, 염증세포 침윤과 세포벽 비후가 더 심하게 관찰되었고, 콜라겐 축적 또한 현저히 증가해 ATF3 결핍이 폐 조직의 염증 반응과 콜라겐 축적을 증가시켜 폐섬유화가 급격히 악화됨을 확인하였음(그림1)
- 폐기능 분석 결과, 비결핍 마우스에 비해 ATF3 결핍 마우스에서 폐 탄성이 약 1.5배 증가하였고, 폐 순응도는 약 50~60%가 감소했으며,

총 폐용량은 약 20~25% 감소해 ATF3 결핍이 폐섬유화 진행과 함께 폐기능 저하를 더욱 악화시키는 것으로 나타남(그림1)



- 호중구 유입 및 염증 반응 분석 결과, 비결핍 마우스에 비해 ATF3 결핍 마우스의 폐 조직에서 호중구(CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺) 비율이 20~30%로 증가하였고, BALF 내 호중구 유인 염증성 케모카인 (CCL2/MCP-1, CXCL2/MIP-2, CXCL1/KC)이 모두 약 2배 이상 증가해 염증 반응이 강화되었으며, MPO 활성과 호중구 활성 관련 유전자 (CXCR2, CD16) 또한 증가해 ATF3 결핍이 호중구 유입뿐 아니라 기능적 활성까지 증가시켜 폐 염증 반응을 더욱 증폭시킬 수 있음을 확인하였음(그림2)
- 대식세포 표현형 및 분극화 분석 결과, 비결핍 마우스에 비해 ATF3 결핍 마우스의 BALF 내 M2 표현형 대식세포 관련 사이토카인 (TGF- β , IL-6, IL-1 β)과 유전자(YM1/2, Fizz, Arginase1)가 2배 이상 증가해 섬유화 유도 및 염증 반응이 동시에 증폭되었고, 폐 조직에서 대식세포(CD45⁺CD11b⁺CD206⁺CD163⁺) 비율이 20% 이상 증가해 ATF3 결핍이 섬유화를 촉진하는 조직재형성 성향의 M2c 표현형 대식세포

형태로 분화를 편향시켜 폐섬유화를 가속화하는 것으로 관찰하였음
(그림2)



[그림 3] 전사체 데이터 기반 면역-염증-섬유화 축 분석

- 전사체 분석 결과, ATF3 결핍 마우스의 폐 조직에서 증가한 유전자가 502개, 감소한 유전자가 1,456개로 나타났으며, 특히 염증 및 섬유화 관련 유전자(Acta2, Arg1, Cd68, Csf3r, Il6, Mmp9, Mpo, Mrc1, S100a8, S100a9, Ccl2, Cxcl2, Timp1, Elane, Cd163, Ly6g)가 비결핍 마우스 대비 1.5배 이상 증가하였으며 경로 분석에서도 면역·염증·섬유화 관련 경로*가 유의하게 활성화되는 것으로 나타남 (그림3)

* cytokine signaling, neutrophil extracellular trap formation, complement and coagulation cascades

○ 시사점

- 폐섬유화 진행을 조절하는 면역 조절 기전 규명
 - ATF3가 호중구 유입과 대식세포 분극을 조절하여 폐 조직의 염증 반응과 섬유화를 동시에 조절하는 핵심 면역 조절 인자로 작용할 수 있음을 규명하였음
- 폐섬유화 발생 과정에 대한 새로운 병태생리 이해 제시
 - ATF3 결핍 시 호중구 유입 증가, 대식세포 분극, 염증성 사이토카인 증가 등 반응이 동시에 나타나 폐 손상 이후 면역-염증-섬유화 진행이

밀접하게 연결되어 있음을 확인하였음

- 폐섬유화 치료 전략 개발을 위한 새로운 연구 방향 제시

- ATF3가 폐 조직에서 과도한 면역 반응을 조절하는 핵심 인자로 확인됨에 따라, 향후 ATF3 경로를 조절하는 전략이 폐섬유화 진행을 억제하기 위한 새로운 치료 접근법으로 활용될 가능성을 제시하였음

□ 호중구 (Neutrophils)

우리 몸에 세균이나 손상 신호가 생겼을 때 가장 먼저 반응하는 대표적인 면역세포로, 염증 초기에 빠르게 모여들어 방어 역할을 한다.

□ 대식세포 (Macrophages)

체내 이물질이나 손상된 세포를 제거하고, 염증을 조절하거나 조직 회복을 돕는 면역세포로, 상황에 따라 염증을 유도하거나 억제하는 다양한 기능을 가진다.

- M1 대식세포: 염증을 유도하고 병원체 제거에 관여하는 ‘공격형’ 면역 반응을 담당
- M2 대식세포: 조직 회복을 돕는 ‘회복형’ 면역 반응을 담당
 - M2a: 알레르기 반응이나 조직 재생에 관여하는 유형
 - M2c: 섬유화와 관련된 반응에 관여하는 유형

□ 골수 유래 대식세포 (Bone marrow-derived macrophages; BMDMs)

마우스의 골수세포에서 분리해 만든 대식세포를 의미하며, 대식세포의 기능과 반응을 분석하는 데 활용된다.

□ 기관지폐포세척액(Bronchoalveolar lavage fluid; BALF)

기관지를 세척한 뒤 회수한 액체를 말하며, 염증세포나 단백질 관련 물질의 변화를 확인하는 데 사용된다.