

PCSK9과 LDL-C: 운동의 역할

진재호¹ MS, 조우연¹ MS, 노지현² PhD, 이상기¹ PhD

¹충남대학교 스포츠과학과, ²충남대학교 생화학과

PCSK9 and LDL-C: The Role of Exercise

Jaeho Jin¹ MS, Wooyeon Jo¹ MS, Ji Heon Noh² PhD, Sang Ki Lee¹ PhD

¹Department of Sport Science, Chungnam National University, Daejeon; ²Department of Biochemistry, Chungnam National University, Daejeon, Korea

PURPOSE: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is a pivotal regulator of low lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and LDL receptor (LDLR) metabolism, and the interest in PCSK9 has increased in cardiovascular diseases. Exercise reduces blood LDL-C via PCSK9-LDLR pathway in the liver and the vasculature. However, the mechanism of exercise-induced inhibition of PCSK9 is unclear. The aim of this review is to describe the role of exercise on PCSK9-LDLR axis in cardiovascular diseases.

METHODS: This study review 34 previous studies focusing on the effect of exercise on PCSK9 in the human and animal.

RESULTS: The effects of exercise and lifestyle intervention on hepatic and circulating PCSK9 are controversial. However, exercise consistently increases hepatic LDLR, and inhibits atherosclerosis via suppression of PCSK9 and LOX-1 in atherosclerotic region.

CONCLUSIONS: Even though experimental data are still very limited, exercise training can improve blood LDL-C via inhibition of PCSK9 and enhancement of LDLR in liver and vasculature. The study of exercise on PCSK9 are urgently needed.

Key words: PCSK9, LDLR, Exercise, LDL-C, Atherosclerosis

서론

심혈관질환의 주된 원인 중 하나인 동맥경화는 혈관벽에 과도한 지질의 축적으로 인해 발생하는 염증반응이다. 지난 수십년 간 많은 실험적 연구들은 혈중 콜레스테롤, 특히 저밀도콜레스테롤(Low density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C)이 동맥경화의 위험성과 직접적으로 관련되어 있다는 것을 보여주고 있다[1-3].

혈중 콜레스테롤을 낮추는 것이 심혈관질환의 위험성을 감소시킬 수 있기 때문에, 현재 미국이나 유럽에서는 스타틴(statins) 처치에 의한 LDL-C의 감소가 주요 치료전략으로 강조되고 있다. 그러나 스타틴에 대한 내성이나 2형 당뇨병의 발병 등이 발견되면서[4,5], 새로운 치료법이 모색되었다. 바로 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

(PCSK9)의 발견이다[6,7]. PCSK9은 간에서 LDL수용기(LDL receptor, LDLR)와 반응하여 혈중 LDL 분자와 LDLR의 결합을 방해하여 혈중 LDL-C 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[7-9]. 따라서 최근 임상 실험에서 PCSK9 억제제인 단일 PCSK9항체(Monoclonal antibody)가 혈중 LDL-C농도를 65% 정도 줄이는 효과가 있어 중증 고지혈증의 치료제로 이용되고 있다[10].

그러나 스타틴은 PCSK9 농도를 오히려 증가시킬 수 있다는 연구결과가 보고되면서[11,12] 비약물요법의 중요성이 증대되고 있다. 최근 운동이 혈중 LDL-C를 줄일 수 있는 기전 중 하나인 PCSK9-LDLR 복합체에 관한 연구들이 보고되고 있다[13-15]. 따라서 이 연구에서는 동맥경화의 주범인 LDL-C의 억제 기전을 PCSK9을 중심으로 설명하고, 운동에 의한 이의 억제 기전에 관한 선행연구를 고찰하고자 한다.

Corresponding author: Sang Ki Lee **Tel** +82-42-821-6456 **Fax** +82-42-823-0387 **E-mail** nicelsk@cnu.ac.kr

*이 논문은 충남대학교 대학혁신지원사업(2020-2021)자원을 받아 작성되었음.

Keywords PCSK9, LDL수용체, 운동, 저밀도 콜레스테롤, 죽상동맥경화증

Received 14 Nov 2020 **Revised** 25 Nov 2020 **Accepted** 26 Nov 2020

© 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/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PCSK9과 LDLR

혈중콜레스테롤은 약 70%가 LDL에 의해 운반되고, 관상동맥질환의 주된 위험요인으로 잘 알려져 있다. 혈중 LDL은 간세포 표면에 있는 LDLR와 결합하여 LDLR-매개 세포내유입(LDLR-mediated endocytosis)을 통해 세포내로 들어간다. 즉 LDLR는 간에서 혈중에 있는 LDL을 제거하는 주된 단백질이다[1,16].

그러나 간세포의 LDLR과 혈중 LDL-C의 결합을 방해하는 것이 PCSK9이다. PCSK9은 Abifadel et al. [6]에 의해 보고되면서 최근 10년간 심혈관질환을 억제하기 위한 약물 개발분야에서 가장 크게 부각되었다. PCSK9은 성인의 경우 주로 간에서 생성되고 분비되며 주로 소장, 신장, 그리고 뇌에서 발현된다[17,18]. 이 단백질은 간에서 혈액으로 분비되어 세포표면에 있는 LDLR의 EGF-A 도메인(Epidermal growth factor-like repeat homology domain)과 결합하여 PCSK9-LDL 복합체를 이루고, 세포내로 유입되어 리소좀에서 제거되거나 다시 세포표면으로 이동하여 재활용(recycling)된다[19,20]. 이 과정에서 LDLR도 동일하게 재활용되거나 제거되기 때문에 LDLR가 감소된다[16].

그러나 고콜레스테롤 상태에서는 간에서 생성된 PCSK9이 혈중으로 다량 분비되고, 분비된 PCSK9이 혈중의 LDL-C와 LDLR의 결합을 저해함으로써 혈중의 LDL-C 농도가 증가된다[16,21]. 또한 이러한 조절은 Sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) 단백질에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다[18]. 즉 SREBP-2는 간조직에서 LDLR 발현을 활성화시켜 간조직에서의 LDL-C 유입을 증가시키기도 하지만 PCSK9을 활성화시켜 오히려 LDLR의 분해를 촉진함으로써 콜레스테롤의 항상성을 유지하게 한다[20].

운동이 PCSK9과 LDLR에 미치는 효과

PCSK9은 간의 표면에 있는 LDLR와 먼저 반응하여 LDLR과 LDL-C의 결합을 방해함으로써 혈중 LDL-C를 축적시킨다. 고콜레스테롤 치료를 위한 비약물요법 중 하나가 운동이다. 현재까지 운동이 PCSK9에 미치는 효과에 관한 연구들이 Table 1에 제시되어 있다. 최근 연구들은 인간대상연구에서 운동과 같은 생활방식의 개입(lifestyle interventions)이나 동물연구에서 유산소운동에 의한 PCSK9의 감소[22-24]와 LDLR의 증가[13,25-27]를 보고하고 있다.

그러나 PCSK9에 미치는 운동의 효과는 매우 상이하다. Kamani et al. [23]은 건강인을 대상으로 일터에서 3개월간의 엘리베이터 대신 계단운동이 혈중 PCSK9과 LDL-C 농도의 감소를 보고하고 있고, Arsenault et al. [22]도 비만인을 대상으로 1년간 생활방식의 개선(운동)이 혈중 PCSK9을 감소시킬 뿐만 아니라 PCSK9과 LDL-C (small particles)의 양적 상관관계를 보고하고 있다. 뿐만 아니라 Farahnak et al. [24]은 난소계거모델의 간조직에서 mPCSK9의 감소와 혈중 PCSK9의 감소를 보고하고 있다.

이와는 반대로, Boyer et al. [28]은 관상동맥질환 환자를 대상으로 운동에 의해 혈중 PCSK9 농도가 증가하고 LDL-C 농도는 변화가 없다고 밝히고 있고, Sponder et al. [29]은 인간을 대상으로 운동이 혈중 PCSK9 농도를 증가시키지만 LDL-C는 감소시킨다고 보고하고 있다. 뿐만 아니라 동물모델에서도 유산소운동에 의해 간조직의 PCSK9발현이 증가[26]하거나 변화가 없다[13,30]고 보고되고 있다.

왜 운동이 PCSK9에 미치는 효과가 일관성이 없는 것인가? 건강인이나 특정질환과 같은 실험대상의 차이일 수도 있겠으나 현재까지 이에 대한 기전은 불분명하다. 하나의 가능성은 PCSK9 유전자 기능에 따라 다르게 나타날 수 있다. 즉 PCSK9의 기능획득 돌연변이(Gain-of-function mutations)는 혈중의 LDL-C 수치를 증가시켜 동맥경화를 유도할 수 있다[6,31]. 이와 반대로 PCSK9의 기능손실 돌연변이(Loss-of-function mutations)는 낮은 수준의 LDL-C 농도와 관상동맥질환의 감소를 유도하는 것으로 보고되고 있다[17,18]. Gu and Zhang [32]은 총설에서 PCSK9 (Y142X와 C679X)에서 두가지의 이질결합체가 있는 아프리카 미국인은 혈중 LDL-C농도가 30-40% 감소함을 보고하고 있다. 그러나 PCSK9의 유전자변이에 의한 운동의 효과는 아직 보고된 바 없어 이에 대한 연구가 필요하다.

흥미롭게도 운동이 혈중 LDL-C와 결합하는 간조직의 LDLR발현을 증가시킨다는 보고들[13,25-27]은 일관성이 있는 것 같다. 이러한 결과는 운동에 의한 혈중 LDL-C의 감소가 간조직의 LDLR를 통해 나타난다는 강력한 증거이다.

또한 PCSK9은 주로 간에서 생성되고 분비되지만 소장, 신장과 뇌에서 발현된다[17,18]. 흥미롭게도 PCSK9은 인간의 동맥경화반에서도 발현되고 PCSK9의 활성이 대식세포의 LDLR 발현을 줄이는 것으로 보고되고 있다[33]. 이러한 결과는 PCSK9이 혈관에서 직접적으로 동맥경화를 유발할 가능성이 있다는 것을 의미한다. 최근 Li et al. [13]은 동맥경화모델에서 유산소운동이 간조직에서 PCSK9의 변화는 확인할 수 없었으나 LDLR를 증가시키고, 동맥경화반에서 PCSK9의 감소와 산화 LDL의 수용기인 LOX-1 (Lectin-like oxidized LDL receptor 1)의 감소를 보고하였다. 이러한 결과는 운동이 간조직에서 LDLR를 증가시키고 혈관에서 PCSK9의 감소를 통한 혈중 LDL-C의 혈관내 유입을 억제하여 동맥경화가 개선되었을 가능성이 있다. 그러나 동맥경화와 같은 심혈관질환에서 PCSK9과 LDLR에 관한 운동기전은 불분명하다. 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하다.

결론

PCSK9은 간조직의 LDLR의 분해를 증가시켜 혈중 LDL-C의 증가를 초래한다. 이러한 결과는 동맥경화와 같은 심혈관질환의 주된 위험요인이다. 고콜레스테롤 치료를 위한 비약물요법 중 하나가 운동이다.

Table 1. Effects of exercise on PCSK9 level

Subject or animal	Sex	Age	Exercise protocols	Results	Authors
Human	M	30-65 yr	Lifestyle modification program: moderate intensity, 160 min/week for 1 year	↓ Serum PCSK9 (3.8%, $p = .07$) Positive correlation between PCSK9 and Insulin concentration	Arsenault et al., (2014)[22]
Human	M/F	42.7 ± 8.8 yr	Lifestyle modification (Stairs instead of elevators at the workplace) for 3 and 6 months	↓ Serum PCSK9 ($p = .01$) ↓ LDL-C ($p = .01$) in healthy population	Kamani et al., (2015)[23]
Human	M	39-79 yr	Lifestyle modification program: 50-80% HRmax, 150 min/week with diet for 1 year	↑ Serum PCSK9 (5.2%, $p = .05$) = LDL-C in patients with coronary artery disease	Boyer et al., (2016)[28]
Human	M	30-65 yr	Endurance exercise: 65-75% HRR, 150 min/week or 76-93% HRR, 75 min/week for 8 months	↓ Serum PCSK9 (8.3%, $p = .04$) ↓ LDL-C (4.6%, $p = .04$)	Sponder et al., (2017)[29]
Human	-	58.1 ± 9.9 yr	Aquatic walking and balance training: 60 min/session, 3 days/week for 3 months	↑ Serum PCSK9 ($p = .01$) = LDL-C = correlation between PCSK9 and LDL-C in TZD	Mäkelä et al., (2019)[34]
Rats	F	8 week	Wheel running: 1.6 km/day, 3 days/week for 3 week	↑ Hepatic mLDLR and Hepatic LDLR = Hepatic and Plasma PCSK9 in Ovx	Socket et al., (2016)[25]
Rats	F	8 week	Treadmill exercise: 15-26 m/min, 60 min/day, 5 days/week for 8 weeks	↑ Hepatic mPCSK9 ↑ Hepatic SREBP-2 = Hepatic mLDL-R in Ovx	Socket et al., (2014)[30]
Rat	F	8 week	Voluntary wheel running: for 6 weeks	↑ Intestinal mLDLR ↓ Plasma PCSK9	Farahnak et al., (2018)[30]
Mice	M	8 week	Treadmill exercise: 25-28 m/min, 45 min/day, 5 days/week for 8 weeks	↓ Hepatic mPCSK9 and mLDLR in Ovx ↓ Plasma PCSK9 ↑ Hepatic mLDLR	Wen et al., (2013)[26]
Mice	M	12 week	Treadmill exercise: 8-15 m/min, 30 min/day, 5 days/week for 6 weeks	↑ Hepatic mPCSK9 ↑ PCSK9 in high-fat diet	Pinto et al., (2015)[27]
Rat	M	6 week	Treadmill exercise: 16 m/min, 60 min/day, 5 days/week for 8 weeks	↑ Hepatic LDLR ↑ Hepatic LDL uptake ↑ Hepatic LDL-R ↓ PCSK9 and LOX-1 in atherosclerotic region	Li et al., (2020)[13]

M, male; F, Female; OVX, Ovariectomized; HRR, Heart rate reserve; ↑, increase; ↓, decrease; =, No change.

운동이 PCSK9에 미치는 효과에 관한 실험적 연구들은 운동이 간조직에서 LDLR의 증가와 PCSK9발현의 감소를 통해 혈중 LDL-C를 감소시키고, 제한적 연구이지만 혈관조직에서도 PCSK9의 감소와 LOX-1의 감소를 통해 동맥경화부위로의 LDL-C의 유입을 억제할 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나 운동에 의한 PCSK9의 억제효과는 일관되게 관찰되지 않았다. 이는 실험대상의 차이때문일수도 있겠으나 이에 대한 기전은 불분명하다. 그러나 PCSK9 유전자 변이의 차이에 따라 운동의 효과가 다르게 나타날 가능성은 있다. 향후 운동이 PCSK9 유전자 변이를 유발하는지, 그리고 이에 대한 변화로 인해 LDL-C 농도가 변화되는지에 관한 기전연구가 보다 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: SK Lee, JH Noh, J Jin; Funding acquisition : SK Lee, JH Noh; Formal analysis: J Jin, W Jo; Methodology: J Jin, W Jo; Project administration: J Jin, W Jo; Writing-original draft: J Jin, SK Lee; Writing-review & editing: SK Lee.

ORCID

Jaeho Jin <https://orcid.org/0000-0001-7108-7017>
 Wooyeon Jo <https://orcid.org/0000-0002-2977-5243>
 Ji Heon Noh <https://orcid.org/0000-0003-4106-453X>
 Sang Ki Lee <https://orcid.org/0000-0001-8507-564X>

REFERENCES

- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602):1829-39.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Jama.* 2011;305(24):2556-64.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:f2610.
- Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, Allard D, Ouguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154.
- Poirier S, Mayer G, Benjannet S, Bergeron E, Marcinkiewicz J, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem.* 2008;283(4):2363-72.
- Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, Poirier S, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2012;125(7):894-901.
- Burke AC, Dron JS, Hegele RA, Huff MW, PCSK9: Regulation and target for drug development for dyslipidemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;5:223-44.
- Guo YL, Zhang W, Li JJ. PCSK9 and lipid lowering drugs. *Clin Chim Acta.* 2014;437:66-71.
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366(12):1108-18.
- McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2344-53.
- Li W, Park H, Guo E, Jo W, Sim KM, et al. Aerobic exercise training inhibits neointimal formation via reduction of PCSK9 and LOX-1 in atherosclerosis. *Biomedicines* 2020;8(4):92.
- Saely CH, Drexel H. Impact of diet and exercise on proprotein convertase subtilisin/kexin 9: a mini-review. *Vascul Pharmacol.* 2016;87:10-3.
- Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):132.
- Kosenko T, Golder M, Leblond G, Weng W, Lagace TAJJoBC. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin

- type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J Biol Chem.* 2013;288(12):8279-88.
17. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
18. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(3):928-33.
19. Qian Y-W, Schmidt RJ, Zhang Y, Chu S, Lin A, et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J lipid Res.* 2007;48(7):1488-98.
20. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1401-8.
21. Abifadel M, Bernier L, Dubuc G, Nuel G, Rabes JP, et al. A PCSK9 variant and familial combined hyperlipidaemia. *J Med Genet.* 2008;45(12):780-6.
22. Arsenault BJ, Pelletier-Beaumont E, Almérás N, Tremblay A, Poirier P, et al. PCSK9 levels in abdominally obese men: association with cardiometabolic risk profile and effects of a one-year lifestyle modification program. *Atherosclerosis.* 2014;236(2):321-6.
23. Kamani CH, Gencer B, Montecucco F, Courvoisier D, Vuilleumier N, et al. Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1017-24.
24. Farahnak Z, Chapados N, Lavoie JM. Exercise training increased gene expression of LDL-R and PCSK9 in intestine: link to transintestinal cholesterol excretion. *Gen Physiol Biophys.* 2018;37(3):309-17.
25. Sock ETN, Mayer G, Lavoie JM. Combined effects of rosuvastatin and exercise on gene expression of key molecules involved in cholesterol metabolism in ovariectomized rats. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159550.
26. Wen S, Jadhav KS, Williamson DL, Rideout TC. Treadmill exercise training modulates hepatic cholesterol metabolism and circulating PCSK9 Concentration in High-Fat-Fed Mice. *J lipids.* 2013;2013:908048.
27. Pinto PR, Rocco DDFM, Okuda LS, Machado-Lima A, Castilho G, et al. Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. *Lipids Health Dis.* 2015;14:109.
28. Boyer M, Lévesque V, Poirier P, Marette A, Mathieu P, et al. Impact of a 1-year lifestyle modification program on plasma lipoprotein and PCSK9 concentrations in patients with coronary artery disease. *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1353-61.
29. Sponder M, Campean IA, Dalos D, Emich M, Fritzer-Szekeres M, et al. Effect of long-term physical activity on PCSK9, high- and low-density lipoprotein cholesterol, and lipoprotein(a) levels: a prospective observational trial. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(7-8):506-11.
30. Sock ETN, Chapados NA, Lavoie JM. LDL Receptor and Pcsk9 transcripts are decreased in liver of ovariectomized rats: effects of exercise training. *Horm Metab Res.* 2014;46(8):550-5.
31. Leren TP. Mutations in the PCSK9 gene in norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004;65(5):419-22.
32. Gu HM, Zhang DW. Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *J Biomed Res.* 2015;29(5):356-61.
33. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, Cipollone F, Mezzetti A, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):381-6.
34. Mäkelä KA, Leppäluoto J, Jokelainen J, Jämsä T, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Effect of physical activity on plasma PCSK9 in subjects with high risk for type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2019;10:456.