

보도일시	즉시
	2022. 7. 13.(수)
문의	담당자: 허은복 직원(02-880-4800)
	연구책임자 유경록 교수(02-880-4807) / 공동 교신저자

농생대 유경록 교수 등 국제연구팀, 클론성 조혈작용 대동물 모델 확립

노화가 진행됨에 따라 혈액세포 내에 특정 돌연변이가 축적되는 ‘클론성 조혈작용’은 특별한 질병이 없는 정상인에서도 확인되는 현상으로 주목받고 있다. 클론성 조혈작용과 혈액암, 심혈관계 질환과의 상관관계가 보고되고 있지만, 클론성 조혈작용이 질병으로 분류되지 않으므로 임상 샘플 확보가 쉽지 않아 기전 연구의 한계를 겪고 있다.

서울대학교 농업생명과학대학 동물생명공학전공 유경록 교수(공동 교신저자)와 미국 국립보건원, 제주대학교 등 연구진으로 구성된 국제 공동연구팀은 대동물인 영장류를 이용해 클론성 조혈작용을 나타내는 모델을 확립하였다.

영장류 클론성 조혈작용 모델은 인간과 매우 유사하게 혈액 내 돌연변이를 가진 세포의 비율이 점진적으로 증가함을 보였으며, 골수 내에서도 세포과밀증과 염증성 사이토카인의 발현이 현저히 증가됨을 보였다.

본 연구진은 염증반응을 매개하는 IL-6를 억제하는 약물(tocilizumab)을 영장류 모델에 주입하여 클론성 조혈작용이 억제됨을 확인함으로써 향후 클론성 조혈작용 조절을 통해 각종 질병 예방 및 극복 방안으로 활용될 수 있는 새로운 가능성을 제시하였다.

이번 연구성과는 혈액학 분야 최고 국제 학술지 ‘블러드 (Blood)’ 온라인판에 2022년 6월 17일자 게재되었다. 본 연구는 미국립보건원과 한국연구재단 우수신진지원사업의 지원을 받아 수행되었다.

□ 연구 결과 의의

본 연구 결과는 1) 최초로 영장류 클론성 조혈작용 모델을 확립하였다는 것, 2) TET2 돌연변이 특이적 클론성 조혈작용 분자 기전을 규명하고 약물을 이용한 클론성 조혈작용 억제가 가능하다는 것, 이를 통해 관련 질병 치료 적용 가능성을 제시했다는 것에 의의가 있다.

■ 요약

<p>연구 필요성</p>	<p>노화가 진행됨에 따라 혈액세포 내에 특정 돌연변이가 축적되는 ‘클론성 조혈작용’은 특별한 질병이 없는 정상인에서도 확인되는 현상으로 주목받고 있다. 클론성 조혈작용과 혈액암, 심혈관계 질환과의 상관관계가 보고되고 있지만, 클론성 조혈작용이 질병으로 분류되지 않으므로 임상 샘플 확보가 쉽지 않아 기전 연구의 한계를 겪고 있다.</p>
<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>서울대학교 농업생명과학대학 동물생명공학전공 유경록 교수(공동 교신저자)와 미국립보건원, 제주대학교 등 연구진으로 구성된 국제 공동연구팀은 대동물인 영장류를 이용해 클론성 조혈작용을 나타내는 모델을 확립하였다. 영장류 클론성 조혈작용 모델은 인간과 매우 유사하게 혈액 내 돌연변이를 가진 세포의 비율이 점진적으로 증가함을 보였으며, 골수 내에서도 세포과밀증과 염증성 사이토카인의 발현이 현저히 증가됨을 보였다. 또한 염증반응을 매개하는 IL-6를 억제하는 약물(tocilizumab)을 모델에 주입하여 클론성 조혈작용이 억제됨을 확인함으로써 향후 클론성 조혈작용 조절을 통해 각종 질병 예방 및 극복 방안으로 활용될 수 있음을 증명하였다.</p>

■ 본문

<p>□ 본 연구진은 영장류 내 클론성 조혈작용 존재 여부 확인을 위해 고연령 영장류 코호트 (cohort)를 구축하고 혈액 세포 및 피부 세포의 유전자 분석을 수행하였다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 25세 이상의 고연령 영장류 60마리의 혈액 세포 및 피부 세포를 분리하여 생후 획득한 somatic mutation 존재 여부를 분석하였으며, 그 결과 고연령 영장류 혈액 세포에서도 인간 클론성 조혈작용에서 발견되는 돌연변이가 발견됨을 확인하였다. 인간 클론성 조혈작용에서 가장 흔히 발견되는 2가지 돌연변이인 DNMT3A, TET2 유전자 돌연변이가 고연령 영장류에서도 가장 높은 비율로 발견됨을 확인함으로써 영장류가 클론성 조혈작용 연구에 적합한 모델임을 확인하였다. <p>□ 연구진은 CRISPR/Cas9 기법을 이용해 클론성 조혈작용 관련 유전자가 편집된 조혈모 줄기세포를 골수 이식함으로써 영장류 클론성 조혈작용 모델을 확립하였다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 인간 클론성 조혈작용에서 가장 높은 비율로 확인되는 DNMT3A, TET2, ASXL1 유전자 돌연변이를 영장류 조혈모 줄기세포에 CRISPR/Cas9 기법을 통해 전달하고, 이어 골수 이식을 진행함으로써 해당 돌연변이가 골수에서 반영구적으로 생산되는 영장류 클론성 조혈작용 모델을 확립하였다.

○ 해당 모델의 말초 혈액과 골수를 주기적으로 분석한 결과 TET2 돌연변이가 포함된 혈액 세포의 비율이 체내에서 점진적으로 높아지는 것을 영장류 3마리에서 반복적으로 확인하였으며, 돌연변이 유래 세포에서 IL-1b, IL-6 등 염증인자의 발현이 증가하는 것을 증명하였다. 특히, 뚜렷한 질병이 없는 인간 클론성 조혈작용 대상으로 연구하기 어려운 골수 생검을 영장류 모델에 실시하여 과밀 세포 상태(hypercellularity)와 염증성 골수세포의 여부를 확인하였다.

□ 연구진은 영장류 클론성 조혈작용 모델에 IL-6 억제제를 처리하여 클론성 조혈작용이 억제됨을 확인하였다.

○ 영장류 클론성 조혈작용 모델의 체내 면역 시스템이 염증성 상태로 변화하였으므로 염증반응을 매개하는 IL-6를 억제하는 억제제인 tocilizumab을 영장류에 주입하여 클론성 조혈작용 돌연변이를 포함하는 혈액 세포의 증가가 억제되고 항염증성 반응을 확인함으로써 향후 클론성 조혈작용 조절을 통해 혈액암, 심혈관계 질환 조절에 대한 임상적 접근의 실마리를 제공하였다.

□ 연구결과

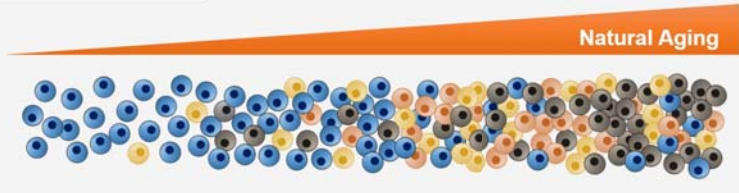
Macaque Clonal Hematopoiesis Model Demonstrates Expansion of TET2-Disrupted Clones and Utility for Testing Interventions

Tae-Hoon Shin*, Yifan Zhou*, Shirley Chen*, Stefan Cordes, Max Z. Grice, Xing Fan, Byung-Chul Lee, Aisha A. AlJanahi, So Gun Hong, Kelli L. Vaughan, Julie A. Mattison, Steven G. Kohama, Margarete Alice Fabre, Naoya Uchida, Selami Demirci, Marcus A F Corat, Jean-Yves Métais, Katherine R Calvo, Manuel Buscarlet, Hannah Natanson, Kathy L. McGraw, Alan F. List, Lambert Busque, John F. Tisdale, George S. Vassiliou, Kyung-Rok Yu[#], Cynthia E. Dunbar[#]

차세대 염기서열분석 기법의 발달로 최근 보고된 클론성 조혈작용에 대한 연구를 위한 모델 동물의 부재를 해결하고자, 인간과 조혈계 시스템이 유사하고 조혈작용을 장기적으로 추적할 수 있는 영장류 모델을 활용해 영장류 클론성 조혈작용 모델을 확립하고, 기전 연구 및 임상적 치료 기법 연구를 수행할 수 있다.

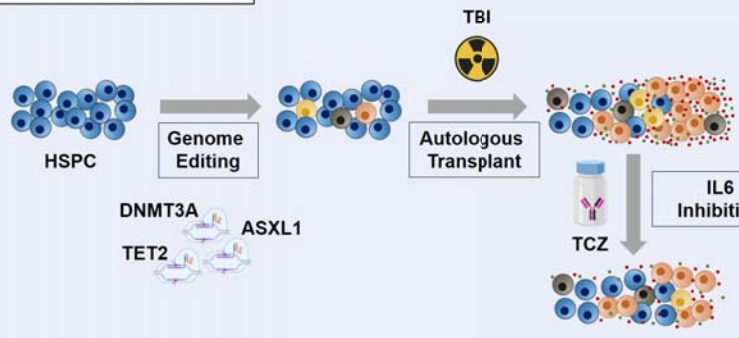
□ 그림설명

NATURAL MODEL OF HUMAN CH



- Human-Type Driver CH Mutations
- Clonal Expansion

ENGINEERED MODEL OF HUMAN CH



- Significant TET2 Clonal Expansion
- Myeloid-biased Hematopoiesis
- Hyperinflammatory Phenotype
- Deceleration in Clonal Expansion
- Potent Anti-Inflammatory Effect

고연령 영장류 코호트 유전자 분석을 통해 인간 클론성 조혈작용과 유사한 패턴의 혈액 세포 내 돌연변이 증가를 확인하고, 해당 돌연변이를 저연령 영장류 골수에 전달하여 영장류 클론성 조혈작용 모델을 확립하였다. 해당 영장류는 돌연변이 특이적 혈액 세포 증식, 염증성 반응 촉진을 보였으며, IL-6 억제제 처리에 따라 돌연변이 증식 억제, 항염증 반응 등의 전임상적 효과를 확인하였다.

□ 연구자

- 성 명 : 유경록
- 소 속 : 서울대학교 농생명공학부 교수
- 연락처 : 02-880-4807, cellyu@snu.ac.kr

