

보도자료

보도일시	즉시 보도
	2023. 11. 16.(목)
문의	연구책임자: 김익수, 신현무, 김항래 / 교신저자
	연구진: 김익수(가천대학교), 강창경(서울대학교병원), 이승재(디엔에이링크), 이창한(서울대학교 의과대학 교수, 02-740-8287) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	SARS_CoV-2 항원 특이적인 T 세포 및 B 세포의 단일세포 전사체 분석 및 분화 추적 방법으로 중증 진행과 관련된 면역조절과정 규명
부제	코로나-19 시료의 경시적인 단일세포 다중오믹스 분석

■ 요약

연구 필요성	COVID-19과 같은 팬데믹 상황에서, 항원 특이적 T 및 B 세포의 반응과 다양한 질병 심각도에 기여하는 구체적인 메커니즘은 아직 잘 이해하지 못하고 있습니다. 대부분 기존 연구는 다양한 정도의 중증도를 가진 환자의 T 및 B 세포의 클론 증폭 및 역할에 대한 심층 분석 없이 일반화된 면역 반응 연구에 중점을 두었습니다. 감염 시기에 따라 다양한 증상의 환자 샘플에서 단일세포 다중오믹스 분석을 통해 항원 특이적 세포 추적을 수행한다면 질병의 구체적인 메커니즘을 밝힐 수 있다고 생각합니다.
연구성과/기대효과	<p>본 연구는 평균 15,500개 단일 세포를 사용하여 일반 및 지연성 중증 COVID-19 환자들의 RNA 발현, 항체 결합, TCR/BCR 시퀀싱을 종단적으로 심층적, 다층적 분석을 수행하였습니다. 항원 특이적 T 세포 수용체(TCR) 클론형 분석으로, 지연된 중증 환자에서 T 세포 과잉 반응, 항원 반응에 적합하지 않은 T 세포 클론형 증폭, 기능적 미발달 T 세포, 세포독성 T 세포에서 증가된 해당작용 및 인터루킨-6 신호전달의 현저한 차이를 확인하였습니다. B 세포 수용체(BCR) 클론형 추적 연구를 통해서는, 중증 환자의 경우 항원 적합성 항체 생산을 위한 체세포 돌연변이가 매우 적다는 것을 발견되었습니다.</p> <p>본 연구는 중증 COVID-19 환자들에서 독특한 면역학적 특징을 밝혀냈으며, 이는 새로운 치료 전략을 개발하는 데 도움이 될 수 있습니다. 단일세포전사체 분석법 기반으로 항원 특이적인 면역세포 추적이라는 새로운 방법의 도입으로 신규 감염병에 대한 항원 특이적인 면역반응 분석의 초석을 마련하였으며, COVID-19 중증도에 및 질병 진행 경과에 따라 면역세포를 표적으로 한 맞춤형 치료 전략의 근거를 제시하였습니다.</p>

■ 본문

□ 연구의 필요성

○ COVID-19과 같은 팬데믹 상황에서, 바이러스 감염에 대한 초기 면역반응 중 특히 항원 특이적 T 및 B 세포의 반응은 질병 치료와 관리에 있어서 매우 중요한 과정입니다. 이들 세포가 감염과 싸우는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌지만, 이들이 다양한 질병 심각도에 기여하는 구체적인 메커니즘은 아직 잘 이해되지 않고 있습니다. 대부분의 기존 연구는 다양한 정도의 중증도를 가진 환자의 T 및 B 세포의 클론 증폭 및 역할에 대한 심층 분석 없이 일반화된 면역반응에 중점을 두었습니다. 감염 시기에 따라 다양한 증상의 환자 샘플에서 단일 세포 다중오믹스 분석을 통해 항원 특이적 세포 추적을 수행한다면 질병의 구체적인 메커니즘을 밝힐 수 있다고 생각합니다. 본 연구에서는 무증상부터 지연된 중증 사례에 이르기까지 다양한 범위의 코로나19 중증도에 걸쳐 환자의 복잡한 면역반응, 특히 클론 증폭 T 및 B 세포의 역할을 밝혔습니다. 이러한 심층 분석은 코로나19 및 잠재적으로 다른 전염병에 대한 보다 표적화되고 효과적인 치료법을 개발하는 데 중요할 것입니다.

□ 연구결과

Tracking antigen-specific TCR clonotypes in SARS-CoV-2 infection reveals distinct severity trajectories

Ik Soo Kim^{**}, Chang Kyung Kang^{*}, Seung Jae Lee^{*}, Chang-Han Lee^{*}, Minji Kim, Chaehwa Seo, Gwanhun Kim, Soojin Lee, Kyoung Sun Park, Euijin Chang, Jongtak Jung, Kyoung-Ho Song, Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park, Eu Suk Kim, Hong Bin Kim, Nam Joong Kim, Myoung-don Oh,

Jong-Eun Lee, Hyun Mu Shin[#], Hang-Rae Kim[#]

(Journal of Medical Virology)

감염성 질환에서 항원 특이적 T 세포의 중요성에도 불구하고, 환자의 증상이 진행되는 동안 클론 증폭된 T 세포를 특정화하고 추적하는 것은 아직 불분명합니다. 본 연구에서는 SARS-CoV-2 감염의 무증상, 경증, 보통 중증, 지연 중증 환자의 샘플에 대한 종단적, 심층적 단일세포 다중 분석을 수행했습니다.

T 세포 수용체(TCR) 클론형 추적 기술을 통해 항원 특이적 T 세포의 반응이 지연된 중증 환자에서 과잉되어 있거나 항원 반응에 적합하지 않은 클론형이 증폭되어 나타난다는 사실을 확인했습니다. T 세포의 발달단계를 단일세포 수준에서 재구성한 모델에서 항원 특이적 클론형을 가진 세포를 추적해 본 결과, 중증 환자의 클론형은 면역 반응에 필요한 활성 T 세포나 세포 독성 T 세포로 발달하지 못하는 세포에서 발견됨을 확인했습니다. 또한, 세포독성 T 세포에서 증가된 해당작용 및 인터루킨-6 신호전달은 일반적인 중증 환자에 비해 지연 중증 환자에서, 특히 감염의 중기 및 후기 단계에서 현저하게 구별되었습니다.

B 세포 수용체 클론형 추적 연구를 통해서, 중증 환자의 경우 항원 적합성 항체를 생산하기 위한 체세포 돌연변이가 매우 적게 발견되었습니다. 결과적으로, 단일 세포 TCR 클론형 추적 방

법을 통해 면역학적 특징 차이의 구분으로 환자 중증도를 구별할 수 있으며, 시간에 따른 면역 반응의 역학을 분석함으로써 감염성 질환의 중증도 차이를 더 잘 이해하고 환자 관리 방법을 개선할 수 있습니다.

본 연구는 JCR 기준 바이러스 분야 36개 저널 중 2번째로 높은 인용지수(IF) 12.7의 최상위권 저널 Journal of Medical Virology 지에 게재되었으며, 최근 BRIC의 한빛사 논문으로 소개되었습니다. 이 연구는 한국연구재단 바이오·의료기술개발 연구 사업, 서울대학교 창의선도신진연구자지원사업, 서울대병원의 지원을 받아서 수행되었습니다.

□ 용어설명

TCR/BCR 시퀀싱 (TCR/BCR sequencing): TCR은 T 세포 수용체, BCR은 B 세포 수용체를 의미합니다. 따라서, TCR/BCR 시퀀싱은 T 세포와 B 세포의 수용체의 서열을 분석하는 것이고, 이를 통해서 특정 항원에 반응하는 세포를 추적하는데 사용할 수 있습니다.

항원 특이적 (Antigen-specific): T 세포 수용체 (TCR)나 B 세포 수용체 (BCR)가 고유의 항원에 대응하는 것을 의미합니다.

세포독성 T 세포 (Cytotoxic T cells): T 세포의 아형 중에서 암세포나 바이러스 감염된 세포를 직접 죽이는 세포입니다.

인터루킨-6 (Interleukin-6): 면역반응 및 염증을 조절하는 단백질인 사이토카인 중 하나입니다. 조직손상, 염증 및 감염 등의 질환에서 증가하며, 염증 반응을 촉진하고 면역 시스템의 활성화를 유도합니다.

클론형 (Clonotype): 예를 들어 TCR 클론형은 특정한 TCR 알파-베타 조합을 나타내며, 이는 특정 항원에 반응하는 T 세포 집단을 나타냅니다. 즉, TCR 서열과 이에 결합하는 특정 항원에 대한 특이성을 말합니다.

다중오믹스(Multi-omics): 생물학에서 여러 오믹스 분야를 통합적으로 연구하는 접근법을 말합니다. 오믹스는 생물학적 분자들의 집합을 포괄적으로 연구하는 분야로, 게놈학(Genomics, 유전체(게놈)의 전체 DNA 시퀀스 연구), 트랜스크립토믹스(Transcriptomics), 프로테오믹스(Proteomics), 메타볼로믹스(Metabolomics)를 포함합니다.