

코로나19 환자의 면역반응 특성 규명

Characterization of immune responses in patients with COVID-19

연구책임자 신의철 소속학과 의과대학원 홈페이지 <http://iuid.kaist.ac.kr/>

코로나19 팬데믹이 시작되면서 코로나19 환자에서 일어나는 면역반응의 특성을 정확히 규명하는 것은 의학적으로 중요한 과제였다. 본 연구에서는 코로나19 환자의 면역세포를 분자 및 세포 수준에서 정확히 규명하여, 중증 코로나19 환자에서는 1형 인터페론이 과잉 염증반응을 일으키는 원인을 세계 최초로 밝혔다. 그리고 코로나19 환자에서는 코로나19 바이러스에 대한 CD8 T세포가 탈진 현상 없이 제대로 기능한다는 사실을 세계 처음으로 보고하였다. 이러한 연구결과로 인해 코로나19 환자의 치료 및 백신개발에 있어 중요한 학술적 토대를 제공하게 되었다.

1. 연구배경

2019년 말 처음 출현하여 2020년부터 팬데믹을 일으키고 있는 코로나19는 현재까지도 심각한 공중보건 문제를 일으키고 있다. 코로나19와 같은 새로운 바이러스 질병이 유행하면 이에 효과적으로 대응하기 위해 신종 바이러스에 대한 인체의 면역반응 특성을 신속히 파악해야 한다. 하지만 코로나19가 출현한 이후 중요한 면역학적 질문에 대해 정확한 답을 구하지 못하고 있던 상황이었다. 이러한 주요 면역학적 질문들은 다음과 같은 것들이 있었다. “어떤 환자들은 무증상이나 경증질환으로 넘어가는데 왜 어떤 환자들은 중증질환으로 이행되어 사망까지 하는가?” “코로나19 환자를 사망에까지 이르게 하는 사이토카인 폭풍은 왜 일어나는가?” “코로나19에 걸렸다가 자연 회복되는 과정에서 항체나 T세포 면역반응은 잘 일어나는가?” “기억 면역반응은 회복 후 얼마나 오랫동안 지속되는가?” 이러한 상황에서 본 연구팀은 2020년과 2021년에 걸쳐 이러한 주요 면역학적 질문에 대한 연구를 수행하여 아래와 같은 연구결과들을 제시할 수 있었다.

2. 연구내용

코로나19 팬데믹 유행 후, 본 연구팀은 먼저 “동일한 코로나19 바이러스에 감염되는데 왜 어떤 환자들은 중증으로 앓고 어떤 환자들은 경증으로 앓는지”에 대한 해답을 구하는 연구를 수행하였다. 이를 위해 중증 및 경증 코로나19 환자의 혈액에서 백혈구 세포들을 분리한 후, 단일세포 전사체 분석 기법을 활용하여 유전자 발현 특성을 개개의 세포 단위에서 분석하였다. 그리고 인플루엔자(독감)에 걸려 중증질환을 앓는 환자들의 혈액도 포함하여 비교 분석을 하였다. 그 결과, 코로나19와 인플루엔자는 제각각의 고유한 면역학적 특성을 나타내었다. 인플루엔자 환자들의 면역세포에서는 인터페론 자극을 받은 영향이 나타났고, 코로나19 환자들의 면역세포에서는 TNF 및 IL-1 자극을 받은 영향이 나타났다. 그런데 중증 코로나19 환자들로 좁혀서 분석해보니, 코로나19의 특성인 TNF와 IL-1의 영향과 함께 인플루엔자의 특성인 인터페론의 영향이 공존하는 것이 뚜렷하게 나타났다. 즉 원래 코로나19와 인플루엔자는 각기 다른 종류의 사이토카인들의 영향을 받아 과잉염증이 되는데, 중증 코로나19 환자에서는 이 모든 것이 다 함께 나타난다는 점을 밝힌 것으로 이를 통해 중증 코로나19 환자에서 나타나는 과잉염증 반응, 즉 사이토카인 폭풍의 구체적인 기전을 세계 최초로 밝혀지게 되었다(Sci Immunol 5:eabd1554, 2020).

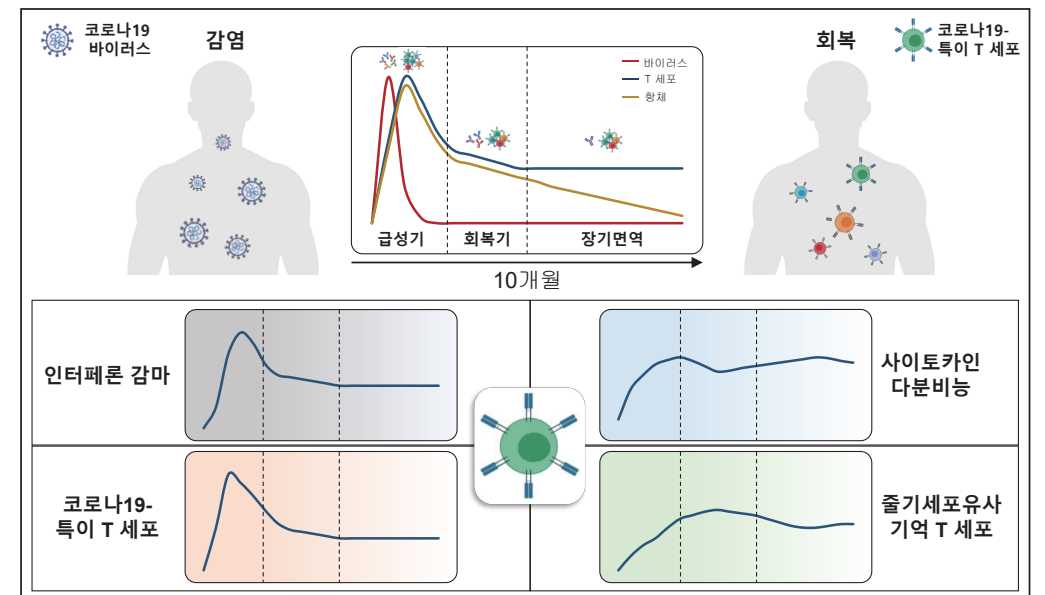
그다음으로, 코로나19 환자에서 나타나는 T세포 면역반응 특성규명 연구를 수행하였다. T세포는 바이러스에 감염된 세포들을 재빨리 제거해 주어 바이러스 증식을 막아주는 역할을 하는 면역세포이다. 그런데 코로나19가 출현한 직후부터 코로나19 환자들의 T세포가 제 기능을 하지 못하는 것 같다는 논문들이 나오는 상황이었다. 본

3. 기대효과

연구팀은 코로나19 바이러스 항원에 특이적으로 결합하는 T세포들만을 식별하는 MHC-I multimer 기법을 적용하여 200명이 넘는 환자의 혈액 샘플을 분석하였고, 그 결과 코로나19 환자에서 코로나19 바이러스에 특이적인 T세포들은 특별한 문제없이 항바이러스 기능을 제대로 발휘한다는 사실을 세계 최초로 보고하였다(Immunity 54:44, 2021). 이외에도 코로나19 회복자들의 혈액을 회복 후 10개월까지 분석하여, 코로나19 바이러스에 특이적인 기억 T세포 반응이 10개월 동안 잘 유지된다는 것을 보고하기도 하였다(Nat Commun 12:4043, 2021).

코로나19 팬데믹 초기에는 항바이러스제로서 인터페론 단백질을 환자에게 투여하는 임상시험이 수행되기도 하였는데, 본 연구를 통해 중증 코로나19 환자에서 일어나는 사이토카인 폭풍 현상에 있어 인터페론이 중요한 역할을 한다는 사실을 밝힘으로써 인터페론 임상시험은 감염초기 경증 환자에서만 수행하도록 하는 학계의 논의를 이끌어내었다(Nat Rev Immunol 20:585, 2020). 또한 코로나19 환자에서 T세포 면역반응이 정상적으로 수행되고 회복 후에는 기억 T세포 반응이 10개월 넘게 유지된다는 사실을 밝힘으로써 코로나19 팬데믹에 있어 T세포 면역을 대응의 한 축으로 삼는 학계의 논의를 이끌게 되었다(Nat Rev Immunol 21:687-688, 2021). 뿐만 아니라, 새로운 코로나19 백신 개발에 있어, T세포를 타겟으로 하여 중증질환으로의 이행을 예방하는 백신개발의 방향을 제시하게 되었다. (Nat Biotech <https://doi.org/10.1038/d41587-021-00025-3>, 2021-12-13)

그림. 코로나19 회복 후의 T세포 면역



연구 성과

논문 Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, Choi B, Nam SK, Sa M, Kwon JS, Jeong SJ, Lee HK, Park SH, Park SH, Choi JY, Kim SH, Jung I, Shin EC*. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. Sci Immunol 5:eabd1554, 2020 (Impact factor = 17.727; 363회 인용, 구글 스칼라)

Rha MS, Jeong HW, Ko JH, Choi SJ, Seo IH, Lee JS, Sa M, Kim AR, Joo EJ, Ahn JY, Kim JH, Song KH, Kim ES, Oh DH, Ahn MY, Choi HK, Jeon JH, Choi JP, Kim HB, Kim YK, Park SH, Choi WS, Choi JY, Peck KR, Shin EC*. PD-1-expressing SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells are not exhausted, but functional in patients with COVID-19. Immunity 54:44-52, 2021 (Impact factor = 31.745; 69회 인용, 구글 스칼라)

코로나19 팬데믹에 대한 comment paper 2편

1) Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. Nat Rev Immunol 20:585-586, 2020 (Impact factor = 53.106; 162회 인용)

2) Noh JY, Jeong HW, Kim JH, Shin EC. T cell-oriented strategies for controlling the COVID-19 pandemic. Nat Rev Immunol 21:687-688, 2021 (Impact factor = 53.106)

홍보 국내외 언론 홍보 다수 (Scientific American 등)

연구비 지원

삼성미래기술육성재단 (세포독성이 강한 NKG2D+CD8+ T세포의 특성 및 역할 규명)
※ 기관고유과제, 정부과제, 기업과제, 해외과제 등