

“보이지 않던 면역의 연결고리, 미세융모에서 찾았다”

GIST, T세포 면역 조절 핵심 단백질 'Cdc42'메커니즘 세계 최초 규명

- 생명과학과 전창덕 교수팀, T세포 표면 미세융모 형성에 필수적인 'Cdc42' 단백질의 작용 원리 밝혀... 미세융모가 덜 자라면 T세포가 병원체를 잘 인식하지 못하고 면역 반응도 약해져
- 면역세포 표면 구조와 기능 간 상관관계를 분자 수준에서 입증하여 자가면역질환, 감염병, 암 등 면역질환의 예방·치료에 새로운 가능성 열어... 국제학술지 《미국국립과학원회보(PNAS)》 게재



▲ (왼쪽부터) 생명과학과 전창덕 교수, 서원창 박사과정생

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 생명과학과 전창덕 교수 연구팀이 **T세포 표면**에 존재하는 **미세융모***의 형성과 면역 기능을 조절하는 핵심 단백질(Cdc42)의 역할을 규명하고, 새로운 면역치료제 개발 가능성을 제시했다고 밝혔다.

T세포는 바이러스나 세균 등 외부 병원체(항원*)를 인식해 방어하는 면역계의 핵심 세포다. 특히, T세포 표면을 촘촘히 덮고 있는 **미세융모***는 병원체의 흔적을 감지하고 면역 반응을 유도하는 데 중요한 역할을 한다.

기존에는 T세포의 미세융모가 단순히 외부 신호(항원)를 탐지하는 수동적 역할만 하는 것으로 여겨졌으나, 연구팀은 이번 연구를 통해 미세융모가 항원 인식, 면역 시냅스 형성, 면역 신호 증폭 및 전달까지 담당하는 능동적 '면역 안테나'로 작동한다는 사실을 분자 수준에서 세계 최초로 규명했다.

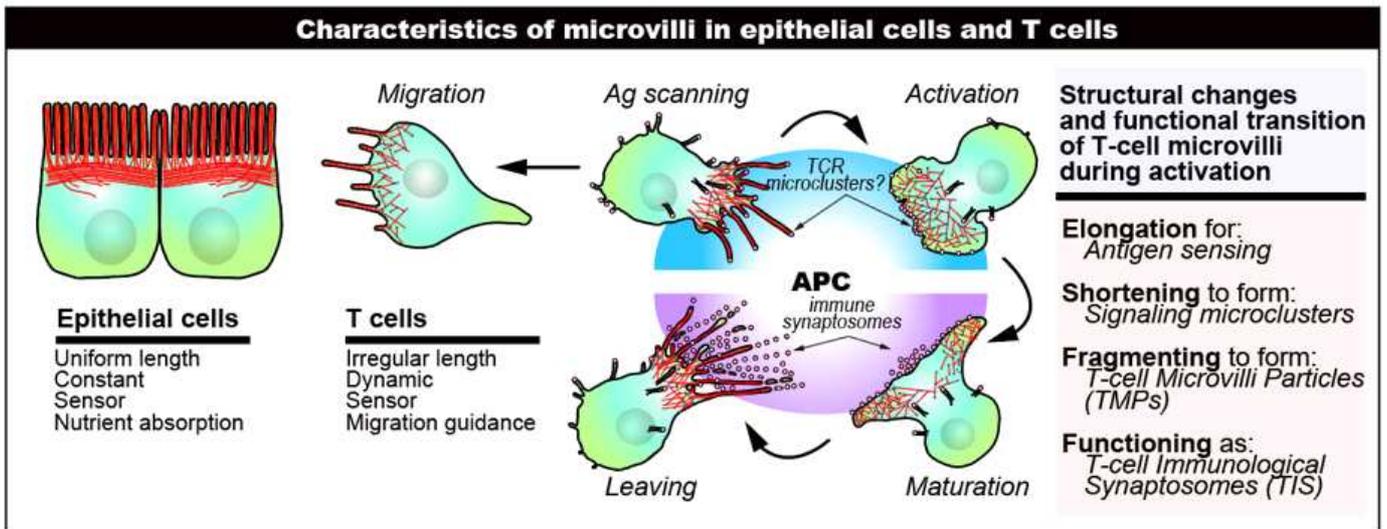
* **미세융모(microvilli)**: T세포 표면에 존재하는 아주 가늘고 짧은 돌출 구조로, 지름 수십 나노미터, 길이 수백 나노미터 정도에 불과하지만 중요한 역할을 한다. 이 구조는 단순히 세포 표면적을 넓히는 데 그치지 않고, 외부 자극을 감지하는 '면역 안테나'로 작용해 T세포가 항원을 인식하고 다른 면역세포와 신호를 주고받는 데 핵심적인 기능을 수행한다.

* **항원**: 우리 몸의 면역계가 '이물질'로 인식해 반응을 일으키는 단백질이나 분자다. 바이러스, 세균, 기생충, 곰팡이 등 병원체의 표면 단백질이나 그 조각이 주로 항원의 역할을 하며, 이들은 체내에 들어오면 항원제시세포(APC)에 의해 잘게 분해된 뒤, MHC 분자에 실려 T세포에게 제시된다. T세포는 이 정보를 바탕으로 병원체를 인식하고 면역 반응을 유도한다.

연구팀은 특히 T세포가 항원제시세포(APC*)와 접촉한 후에도, 일부 미세융모가 T세포에서 떨어져 나가 APC 표면에 남아 신호를 지속적으로 전달한다는 사실을 확인했다.

이는 마치 정보를 저장한 'USB 메모리'처럼, 미세융모가 일시적 접촉 이후에도 면역 반응을 장기적으로 유지시키는 새로운 경로가 존재한다는 것을 보여주는 중요한 발견이다.

* **항원제시세포(APC, Antigen-Presenting Cell)**: 외부에서 침입한 병원체(바이러스, 세균 등)의 단백질 조각(항원)을 포획하여 처리한 뒤, 이를 T세포에 '제시'하여 면역 반응을 시작하도록 돕는 면역계의 중요한 세포를 말한다.



▲ **T세포 미세융모의 다양한 생리학적 역할 개요**. T세포의 미세융모는 표면적을 넓히려는 목적을 가진 소장 상피세포와는 다르게 상당히 동적이고 항원 감지, TCR 마이크로클러스터 형성, 미세돌기 파편을 만드는 등 다양한 생리학적 기능을 수행한다.

그러나 이처럼 중요한 미세융모가 어떻게 형성되고, 어떤 기전으로 조절되는지는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.

이에 연구팀은 세포 골격을 조절하는 GTPase 단백질* 'Cdc42'에 주목했다. 면역세포가 흉선(thymus)이라는 작은 기관에서 분화·성숙하는 과정에서, 마치 촉수처럼 작동하는 T세포의 감각 돌기인 미세융모가 제대로 형성되지 않으면 전체 면역 반응에도 이상이 생길 수 있다는 점을 확인했다.

실제로 T세포가 흉선에서 성숙하는 '이중양성(DP) 단계*'에서 Cdc42 유전자의 발현이 줄어들면, 미세융모가 제대로 형성되지 않아 길이가 짧아지고 개수도 현저히 감소하는 현상이 관찰됐다.

* **GTPase:** 세포 내에서 구아노신 삼인산(GTP)을 분해하는 효소로, GTP와 결합해 활성화되었다가 이를 GDP로 전환하며 비활성화되는 '스위치' 역할을 수행한다. 이 과정으로 세포는 신호 전달을 조절하며, 세포 분열, 이동, 형태 변화, 단백질 수송, 면역 반응 등 다양한 생리적 기능을 조절한다.

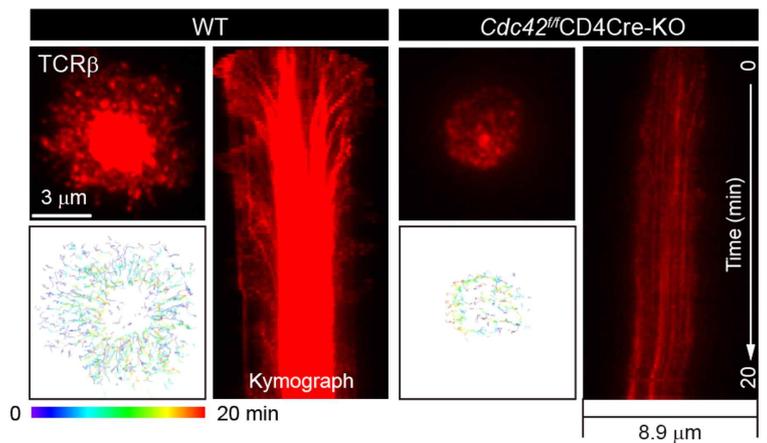
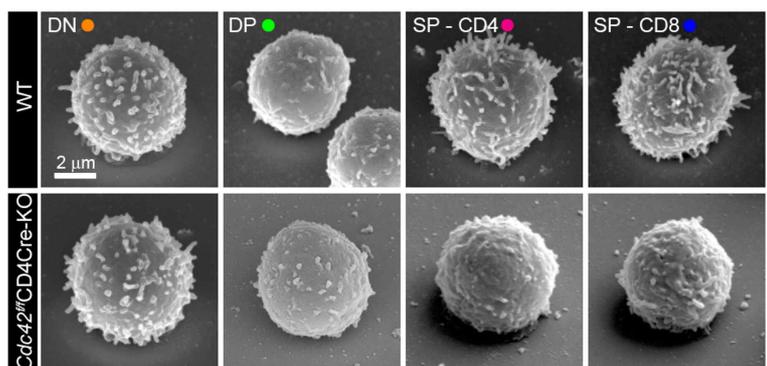
* **이중양성(DP, Double Positive) 단계:** T세포 발달 과정 중 흉선에서 나타나는 특정 시기로, T세포가 CD4와 CD8 두 가지 표면 단백질을 동시에 발현하는 시기를 말한다. 이 시기 T세포는 이후 선택 과정을 거쳐 CD4⁺ 또는 CD8⁺ 단일양성 세포로 분화되며, 이는 건강한 면역 반응을 위해 필수적인 성숙 단계이다.

연구팀은 Cdc42 단백질의 역할을 보다 정밀하게 분석하기 위해 ▲Cdc42 유전자를 선택적으로 제거한 유전자 변형 마우스 모델과 ▲Cdc42 단백질을 표적으로 억제하는 저해제(CASIN)를 투여한 마우스 모델을 활용해 실험을 진행했다.

그 결과, Cdc42가 결핍된 T세포에서는 미세용모의 길이와 수가 현저히 줄어들었으며, 항원을 인식하는 데 필수적인 T세포 수용체(TCR) 마이크로클러스터*와 면역 시냅스 형성에도 이상이 나타났다.

* **TCR 마이크로클러스터:** T세포가 항원제시세포(APC)로부터 항원을 인식하면, T세포 수용체(TCR)들이 미세용모 등의 말단 구조를 통해 특정 부위에 모여 군집(클러스터)을 형성하게 되며, 이를 TCR 마이크로클러스터라고 부른다. 이 마이크로클러스터는 초기 면역 신호 전달을 시작하는 중심 허브로 작용하며, 주변의 다른 보조 단백질들과 상호작용해 T세포 활성화, 세포 내 신호 전달, 면역 반응 유도 등에서 핵심적인 역할을 한다.

결국 T세포는 외부 항원을 효과적으로 인식하지 못하고, 면역 반응 전반적으로 약화되는 현상이 확인됐다. 이는 곧 Cdc42가 T세포 미세용모의 형성과 안정적인 면역 기능 수행에 핵심적인 역할을 한다는 사실을 분자 수준에서 입증한 것이다.



▲ **Cdc42 조건부 결손 마우스 T세포의 미세용모 및 TCR 마이크로클러스터 관찰.** Cdc42가 결손된 마우스의 T세포 미세용모의 길이와 수가 감소해 있음을 확인한 전자현미경 사진 (위) 및 면역시냅스 형성을 유도했을 때 TCR 마이크로클러스터가 감소함을 확인한 전반사 현미경 사진 (아래)

연구팀은 “Cdc42가 결핍된 T세포는 마치 더듬이를 잃은 곤충처럼 **외부 신호를 제대로 감지하지 못해 면역 반응의 방향성과 정밀성을 상실하게** 된다는 것을 시사한다”고 설명했다.

이번 연구는 **전자현미경, 공초점 현미경, 전반사 및 다광자 형광현미경 등 첨단 고해상도 이미징 기술**을 통해 수행됐다.

이를 통해 미세용모의 극미세 구조 변화와 면역 기능 사이의 연관성을 입체적이고 다각도로 관찰해, **T세포 구조와 기능을 연결 짓는 새로운 분자면역학적 해석**을 제시했다.

이번 성과는 T세포의 구조와 기능을 아우르는 면역학의 패러다임을 바꾸는 연구로 평가된다. 연구팀은 이를 바탕으로 자가면역질환, 감염병, 암 등 다양한 면역 관련 질환에 적용할 수 있는 차세대 면역치료제 개발의 가능성도 열었다.

2015년부터 T세포 미세용모의 기능에 대한 독창적인 연구를 선도해 온 연구팀은 실제로 **미세용모 기반 면역시냅소좀* 기술을 활용한 항암치료제 개발도 진행 중**이다.

* **면역시냅소좀(Immuno-synaptosome):** T세포와 항원제시세포(APC) 간의 면역시냅스(immunological synapse)를 모사한 인공 구조체로, 이들 세포 간의 상호작용이 일어나는 접촉 부위를 물리적으로 분리·분석할 수 있게 해주는 나노 수준의 생체 시료이다. 신경세포의 시냅소좀(synaptosome) 개념에서 착안해, 면역세포 간 신호전달 및 단백질 상호작용을 정밀하게 규명할 수 있는 도구로 활용되며, 특히 T세포 활성화나 면역 반응 조절의 핵심 기전을 밝히는 데 유용하다.

전창덕 교수는 “이번 연구를 통해 T세포 미세용모의 형성과 기능 조절 메커니즘을 분자 수준에서 구체적으로 규명했다”며, “이를 기반으로 미세용모에서 유래한 **‘면역시냅소좀’을 활용한 차세대 면역 항암제 개발에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대한다**”고 말했다.

GIST 생명과학과 전창덕 교수가 지도하고 서원창 박사과정생이 수행한 이번 연구는 한국연구재단의 리더과학자연구, 중견연구, 과학난제도전 융합연구개발사업, 기초연구사업 및 세종과학펠로우십의 지원을 받았다. 연구 결과는 국제학술지 《미국 국립과학원회보(PNAS)》에 2025년 7월 25일 온라인으로 게재됐다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) (IF: 9.1, 2024년 기준, 다학제 상위 9.7%)
- 논문명 : Cdc42 defect reveals insights into microvilli organization and function in T-cell immunity
- 저자 정보 : 서원창(제1저자, GIST 생명과학과), 박상무(공동저자, GIST 생명과학과), 박정수(공동저자, GIST 생명과학과), Hatice Karabulut(공동저자, GIST 생명과학과), 강희태(공동저자, GIST 생명과학과), 강선경(공동저자, GIST 생명과학과), 김민상(공동저자, GIST 생명과학과), 박지환(공동저자, GIST 생명과학과), 이선재(공동저자, GIST 생명과학과), 김혜란(교신저자, 국립암센터), 전창덕(교신저자, GIST 생명과학과)