



THE WALL CENTER
PULMONARY VASCULAR DISEASE
@STANFORD

- PH 스탠포드 팟캐스트에 오신 것을 환영합니다. 이 새로운 팟캐스트 시리즈는 스탠포드 소재, 폐 혈관 질환을 위한 베라 몰튼 월 센터 에서 특정 연구 노력, 교육 프로그램, 치료 및 환자 치료의 발전을 다루는 것을 목표로 합니다. 오늘은 폐 혈관 질환을 공격하는 방법에 대한 3부작 COVID 관련 시리즈의 첫 번째입니다. 스탠포드 연구원 인 Astrid Gillich 박사와 Ross Metzger 박사는 연구의 기본 과학적 접근 방식을 탐구하면서 두 가지 모세 혈관 세포 유형의 발견에 대해 논의하면서 우리의 폐를 자세히 살펴볼 것입니다.

- 여러분 안녕하세요. 제 이름은 Astrid Gillich입니다. 저는 스탠포드 대학의 기초 과학자입니다. 저는 폐 혈관 질환을위한 월 센터의 연구원 이기도 합니다. 그리고 오늘 저는 폐 혈관에 대한 우리의 연구에 대해 여러분과 이야기 하게 되어 매우 기쁩니다.

- 안녕하세요, 저는 Ross Metzger입니다. 저도 스탠포드의 월 센터에서 기초 연구를 하는 연구원 입니다. 저는 20 년 전부터 현재 월 센터의 전무 이사 인 Mark Krasnow의 연구실에서 대학원생으로 폐를 연구하기 시작했습니다. 그리고 우리가 여러분에게 말씀드릴 연구는 제 연구실과 마크의 연구실과 협력한 결과 입니다.

- 우리의 폐는 세포가 생존하고 제대로 기능하는 데 필요한 산소를 우리 몸으로 가져 오는 기능을 하기 때문에 정말 중요합니다. 폐는 테니스 코트의 절반 크기 인 정말 큰 표면을 수용하기 위해 매우 복잡한 구조를 가지고 있습니다. 우리가 숨을 쉴 때마다 공기가 폐로 들어가 일련의 브랜치 관을 통해 이동하며, 말 그대로 수백만 개의 관이 폐포 라고 하는 작은 공기 주머니에 도달하는 기관 내부로 이동합니다. 여기서 산소는 극도로 얇은 막을 통해 혈액으로 전달되고 적혈구에 의해 우리 몸의 모든 부분으로 운반됩니다. 우리는 산소가 혈액으로 이동하고 이산화탄소가 가스 교환으로 제거되는 이 과정을 얘기하고 있습니다. 폐포는 가스 교환 장소입니다. 그렇다면 폐포는 정확히 무엇일까요? 폐포는 본질적으로 산소를 혈액으로 효율적으로 전달할 수 있도록 매우 얇은 개구부와 벽이있는 작은 주머니입니다. 주머니는 세포로 구성되어 있고, 이들은 상피 세포입니다. 우리는 두 가지 유형이 있으며 매우 독특한 구조와 기능을 가지고 있음을 알고 있습니다. 각각의 주머니는 작은 혈관 네트워크 인 모세 혈관으로 둘러싸여 있습니다. 모세 혈관은 관이고 내피 세포로 구성되어 있어 혈관벽을 구성하는 세포이며 혈액으로 채워져 있습니다. 두 개의 세포 층, 모세 혈관의 내피 세포와 폐포의 상피 세포라는 세포들이 밀접하게 정렬되어 공기-혈액 장벽을 형성합니다. 급성 질환, 만성 질환 및 COVID-19를 포함한 다양한 폐 질환에서 공기-혈액 장벽의 구조가 변경되고 가스 교환이 손상됩니다.

- 그래서 폐포는 17세기 이탈리아 볼로냐의 Marcello Malpighi에 의해 발견되었으며, 당시 현미경을 사용하고 있었지만 그는 이 놀라운 폐포 그림을 그렸습니다. 그가 정말로 매료 당한 것은, 그림에서 실제로 볼 수 있었던, 폐포의 구조였으며, 또 이 놀라운 폐의 구조입니다. 그는 처음으로 이것이 얼마나 중요한지 알아차린 사람이었습니다. 그리고 그는 그가 폐에 대해 볼 수 있는 것으로부터 폐의 기능에 대해 배울 수 있고 그걸 이해하는데 많은 관심을 가지고 있었습니다. 그리고 Malpighi는 폐포를 처음 발견했을 뿐만 아니라 처음 발견 한 사람이었으며 이 주머니를 둘러싼 모세 혈관을 그렸습니다. 그리고 그 연구는 실제로 폐 기능의 구조적 기초를 이해하기 위한 폐 생물학 기초 연구를 시작 시켰습니다.

그리고 물론, Malpighi 이후로부터, 놀라운 발전들이 그동안 있었습니다. 우리는 이제 폐의 생리를 잘 이해하고 있습니다. 이 중 많은 것은 17세기에 존재하지 않았던 기술에 의해 가능해졌습니다. 심지어 가스 교환을 위한 세포 기반 인 공기-혈액 장벽의 구조조차도 정말 신중하게 연구되었습니다. 이것들은 생명을 구한 발견들 이며 이제 교과서에서 찾을 수 있는 발견들 입니다.

우리가 작업을 시작했을 때, 폐포 모세 혈관과 공기-혈액 장벽의 혈액 쪽은 공기 쪽의 상피 세포보다 훨씬 덜 연구 되었습니다. 그리고 이 교과서의 폐에 대한 설명에 따르면, 폐포 모세 혈관에는 단일 모세 혈관 세포 유형이 있습니다. 그리고 사실상 모세 혈관은 우리 몸 전체의 혈관이기 때문 이라고 생각됩니다. 즉, 일반적으로 혈관에서 사람들은 서로 옆에 있는 세포가 동일한 세포 유형을 가지고 있다고 생각했고, 이는 사람들이 이 두 가지 다른 세포 유형이 있는 폐포의 공기쪽에 대해 이미 알고있는 것과는 다릅니다.

- 단일 세포 유형이 있다는 생각이 있었고 폐포 주변의 모세 혈관이 체내 다른 곳의 모세 혈관과는 다소 다르지만 체내 다른 곳의 모세 혈관과는 전혀 다르지 않다는 생각도 있었습니다. 로스와 제가 폐의 혈관을 주의 깊게 살펴 보았을 때, 우리는 모세 혈관이 사실 대부분 두 가지 세포 유형으로 구성되어 있음을 발견했습니다. 이 세포 유형은 서로 섞여 있지만 구조와 기능이 정말 다릅니다.

그들 중 하나는 정말 놀라운 세포입니다. 모공이 있는 거대한 복합 세포로 스위스 치즈처럼 보이며 이 세포는 너무 커서 여러 개의 폐포에 걸쳐있을 수 있습니다. 이 세포는 가스 교환에 특화되어

있으며 폐에 고유합니다. 우리는 그것들을 공기 세포라고 부릅니다. 두 번째 셀 유형은 더 작고 단순한 셀입니다. 이 세포에는 또 다른 놀라운 기능이 있습니다. 이 세포들은 모세 혈관 복구에서 줄기 세포로 기능합니다. 그래서 그들은 두 가지 모세관 세포 유형 각각을 더 많이 만들 수 있습니다. 우리에게 정말로 주요했던 점으로 밝혀진 것 중 하나는, 단일 세포를 살펴 보는 것이었고, 그 이유는 공기-혈액 장벽이 너무 얇아서 모든 세포를 볼 수 없었고, 그 얇은 장벽들이 그들의 위치와 그것들이 어떻게 조화를 이루는지를 보는 건 정말 놀랍고 대단합니다. 그래서 그것은 정말 놀라운 것 중 하나였습니다. 두 번째 주요 발전은 세포의 다양성을 실제로 살펴보고 어떤 세포가 분자 적으로 구별되는지, 어떤 세포가 서로 다른지 확인할 수 있는 시퀀싱 기술입니다.

- Astrid가 두 가지 상피 세포 유형에 대해 언급 한 이 발견조차도, 비교적 최근의 일입니다. 이 발견은 60년 정도 밖에 되지 않았습니다. 그리고 그 발견은 전자 현미경 덕분에 가능했습니다. 이 폐포의 내벽은 너무 얇아서 사람들이 실제로 연속적인 선이 었다고 생각하지 않았습니다. 그리고 사람들은 폐포를 튜브가 막 끝나는 열린 상처로 묘사 했었고, 공기는 이 모든 혈관이 갇혀있는 무언가로 쏟아져 나왔는것 처럼요. 그러나 전자 현미경으로 그들은 연속적인 라이닝이 있음을 알 수 있었고, 다른 종류의 기술을 사용하여 두 가지 세포 유형이 있음을 발견했습니다. 그러나이 두 가지 세포 유형은 어떤 의미에서는 모세 혈관 세포 유형으로 밝혀진 것보다 조금 더 쉽게 볼 수 있습니다. 그래서 저는 우리가 아주 새로운 도구들을 사용하면서 다양성과 이질성을 찾고 있다는 것을 모르고 있다가 우연히 찾게 되었던 그런 요소가 있었다고 생각하며, 그리고 거기에서 부터, 많은 실험을 하면서 작동하도록 만들었습니다. 이 강력한 새 도구들은 기능에 대해 많은 것을 배울 수 있게 해주며, 질병에 대해 더 많이 이해하기 시작하는 데 정말 중요한 도구들이 될 것이라고 생각합니다.

일반적으로 질병에 대한 우리의 접근 방식은 세포에서 시작하는 것입니다. 우리는 질병을 세포가 하지 말아야 할 일을 하는 것으로 생각합니다. 우리의 목표는 질병에서 세포가 어떻게 변하는 지, 그리고 질병을 치료하고 기능을 회복하거나 심지어 폐 조직을 재생하기 위해 이러한 세포의 행동을 어떻게 수정할 수 있는지 이해하는 것입니다. 따라서 Astrid가 말했듯이, 폐에 있는 모든 세포 유형의 완전한 다양성을 이해하는 것이 정말 중요합니다. 그러면 질병이 어떻게 변하는 지 알아볼 수 있습니다.

이것은 월 센터의 많은 연구원들이 공유하는 접근 방식으로, 특히 모세 혈관의 가스 교환 표면에 영향을 미치는 질병뿐만 아니라 실제로 모든 폐 질환에 적용합니다. 작년에 Mark Krasnow의

연구실은 Chan Zuckerberg Biohub와 공동으로 모든 세포 유형에 대해 전례없는 수준의 분자 정보와 함께 인간 폐의 모든 세포 유형을 설명하는 완전한 Cell Atlas를 발표했습니다.

월 센터의 연구원인 Maya Kumar가 관상 동맥 고혈압에서 보이는 폐쇄성 혈관 병변의 기원 세포를 확인한 바를 저는 알고 있습니다. 어떤 세포 유형이 있는지, 그들이 하는 일, 그리고 우리가 특정 세포 유형을 어떻게 조절할 수 있는지에 대해 생각하는 것은 이러한 새로운 접근 방식과 월 센터의 지원이 실제로 가능하게 한 것입니다.

- 우리의 연구 결과는 폐포가 SARS-CoV-2를 포함한 바이러스에 의해 유발된 폐 손상 부위이기 때문에 정말 시기 적절합니다. 신종 코로나 바이러스는 폐포의 세포를 감염시켜 상피와 기저 혈관에 손상을 일으키며, 이는 본질적으로 폐포에 체액이 넘치게 합니다. 그래서 공기공간은 액체로 채워지게 됩니다. 이것은 가스 교환을 방해하고 심각한 합병증을 일으키고 심지어 호흡 부전으로 사망할 수도 있습니다. 따라서 COVID-19에서 모세 혈관 세포 유형은 어떤 역할을 하며 어떻게 변화하는지는 우리가 정말로 탐구하고 싶은 것입니다.

예를 들어, 모세 혈관 세포 유형이 면역 세포와 같은 다른 세포 유형과 상호 작용하는 방식의 변화가 염증을 유발하거나 유발할 수 있거나, 모세 혈관 유형에 의한 응고가 우리가 보는 COVID-19 환자의 혈전으로 이어질 수 있다고 상상해 볼 수 있습니다. 모세 혈관 줄기 세포가 손상에 어떻게 반응하고 어떻게 활성화하여 모세 혈관 복구를 촉발할 수 있는지는 정말 중요한 질문입니다. 그리고 이제 우리는 폐포에 섞여있는 두 가지 세포 유형이 있다는 것을 알게 되었고, 갑자기 우리가 탐구할 수 있는 이 모든 질문들이 있습니다. 그리고 그것은 질병에 대해 생각할 때 정말로 관련이 있습니다.

이 중요한 시기에 우리가 발견한 것에 대해 정말 흥미로운 것 중 하나는 Astrid가 방금 말한 이러한 기능, 다른 세포와의 상호 작용, 응고, 이런 것들이 두 가지 세포 유형에 대해 배운 것에서 우리가 볼 수 있는 세포 유형간에 분리된 기능입니다.

따라서 응고는, 이러한 세포 유형의 각 세포가 다른 역할을 하며 한 세포 유형이 다른 세포 유형의 기능이 아닌 면역 세포와 상호 작용하는 데 중요한 역할을 합니다. 따라서 우리가 실제로 알고있는 이러한 기능 중 일부는 COVID에서 필수적이며 질병에 기여하는 데 실제로 책임이 있는 기능은 이러한 특정 세포 유형의 기능입니다. 이제 무슨 일이 일어나고 있는지 훨씬 더 많이 배우고 그것에 대해 뭔가를 할 수 있기를 희망합니다.

- 또한 두 세포 유형 사이에는 시그널링 및 통신이 오고가고 또 많은 상호 작용이 있습니다. 그래서 당신은 그들 중 하나를 잃으면 다른 하나에도 영향을 미칠 수 있다고 상상할 수 있습니다. 그것은 또한 세포 유형이 서로 어떻게 의사 소통하고 의사 소통의 변화가 어떻게 질병으로 이어질 수 있는지 탐구하는 매우 흥미로운 질문입니다.

우리는 쥐들을 모델로 하여 많은 작업을 합니다. 이것은 인간보다 생쥐를 대상으로 실험하는 것이 더 쉽기 때문입니다. 하지만 우리가 한 일 중 하나는 일단 세포 유형을 발견 한 후 인간의 폐를 살펴보고 거기에서도 찾을 수 있다는 것입니다. 그래서 우리는 이러한 세포 유형이 포유류에서 보존된다는 것을 보여줄 수 있습니다.

- 포유류의 폐, 파충류의 폐, 새의 폐는 매우 다른 구조를 가지고 있습니다. 하지만 폐의 진화는 연구하기 정말 어렵습니다. 골격의 진화를 연구하는 것과는 달리, 연조직 인 폐는 화석화되지 않기 때문에 화석에 의존 할 수 없습니다. 그래서 우리는 유타 대학에 훌륭한 협력자가 있다는 것은 정말 행운이었습니다. 그는 콜린 파머 박사이며, 폐 생리학과 진화학의 전문가이자, 특히 그는 동물의 폐 중 사람들의 최초의 폐와 가장 유사하거나 우리가 알고 있는 공유되는 특징들에 대해 가장 잘 아는 전문가입니다. 그래서 우리는 악어와 거북이의 폐와 같은 추정 최초 조상의 폐를 보고 싶었으며, 우리가 사용하는 종은 사람들이 일반적으로 생각하는 종이며, 그것을 통해 우리는 모세 혈관이 어떤 것인지 알아 내고 폐의 진화에 대해 이해 하려고 했습니다.

우리가 발견 한 것은 악어와 거북이의 폐에서 모세 혈관이 실제로 단 하나의 세포 유형을 가지고 있는 것처럼 보이며, 그 단일 세포 유형은 실제로 두 포유류 세포 유형의 하이브리드 라는 것입니다. 그래서 그것은 두 포유류 세포 유형의 특징을 공유하는 것 같습니다. 그리고 그것은 정말로 이런 종류의 전문화, 우리가 이야기 해 왔던 분업의 분화가 실제로는 포유류에서 발생했을 수도 있다는 것을 암시합니다. 우리가 생각하는 것만으로도 생리학과 질병에 특히 중요 할 수 있습니다.

- 거기에 조금 더 하자면, 이러한 특수한 모세관 세포 유형과 가스 교환에 중요한 폐포의 다른 세포 유형이 어떻게 진화하는지는, 이제 탐구해야 하고 우리가 관심을 갖고있는 정말 흥미로운 질문입니다.

따라서 우리는 월 센터의 지원 아래 이 작업을 계속하게 되어 매우 기쁩니다. 특히 우리는 폐 질환에 있어 세포 유형의 역할을 탐구 하고자 합니다. 이것은 우리가 관심있는 분야 중 하나입니다.

- 그리고 제 생각에 다른 영역은 Astrid가 언급 한 것인데, 우리는 모세관 복구 과정을 이해하는 데 정말 많은 관심이 있습니다. COVID-19와 같은 바이러스 감염을 포함한 많은 폐 질환은, 폐포에 손상을 입히고, 복구 과정을 이해하고 이를 활용하는 방법, 이러한 폐 질환 중 일부에서 잘못되었는지 여부, 두 가지를 다르게 만들 수 있는 방법 이 하나의 줄기 세포에서 나온 세포 유형을 치료 적으로 사용할 수 있는지 여부는 매우 흥미로운 영역이라고 생각합니다.

- Gillich와 Metzger 박사에게 감사드립니다. PH 스탠포드 팟캐스트에 오늘 참석해 주셔서 감사합니다. COVID 관련 시리즈의 다음 부분인 폐 혈관 질환을 공격하는 방법에 대한 소아 및 신생아 임상 접근 방식을 살펴 볼 수 있는 다음 시간에 저희와 함께 해주십시오. 그때까지 여러분들은 어떻게 스탠포드의 폐 혈관 질환을 위한 베라 몰튼 월 센터가 폐 혈관 질환으로 힘든 삶을 살고 있는 환자들의 삶을 향상시키는지, 또 그들을 위해 가장 높은 수준의 임상 치료를 제공하며, 의사 및 기타 의료 서비스 제공자에게 고급 교육 기회를 제공하는지, 또 폐 혈관 질환에 대한 임상 및 벤치 탑 연구에 어떻게 참여하고 있는지 www.stanfordph.org에서 자세히 알아볼 수 있습니다.