

데이터 통합으로 여는 중개의학 혁신: 다중오믹스의 힘

대한생식면역학회 하계워크숍(2025.07.12)

Department of Anatomy and Department of Biomedical Informatics,
School of Medicine, Pusan National University, Yun Hak Kim, M.D., Ph.D

Contents

- ✓ 연구자 및 연구실 소개
- ✓ 검체 수집 시 주의할 점
- ✓ Microbiome in the endometriotic tissue microenvironment

Contents

- ✓ 연구자 및 연구실 소개
- ✓ 검체 수집 시 주의할 점
- ✓ Microbiome in the endometriotic tissue microenvironment

연구자 및 연구실 소개



Wet Lab

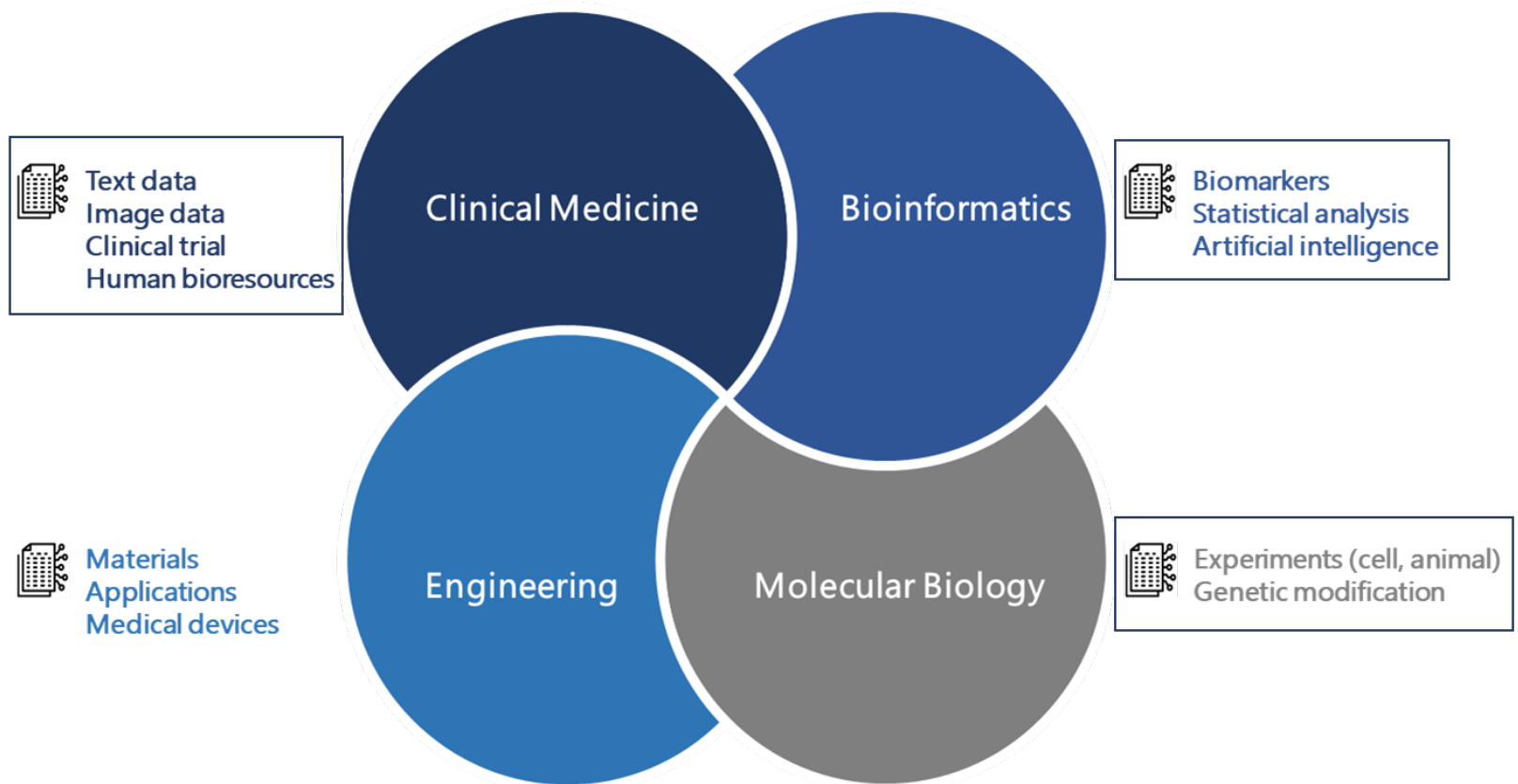
- Three Postdocs
- Three Researchers

Dry Lab

- Three Postdocs
- Four Ph.D students
- Three MS students
- One researcher

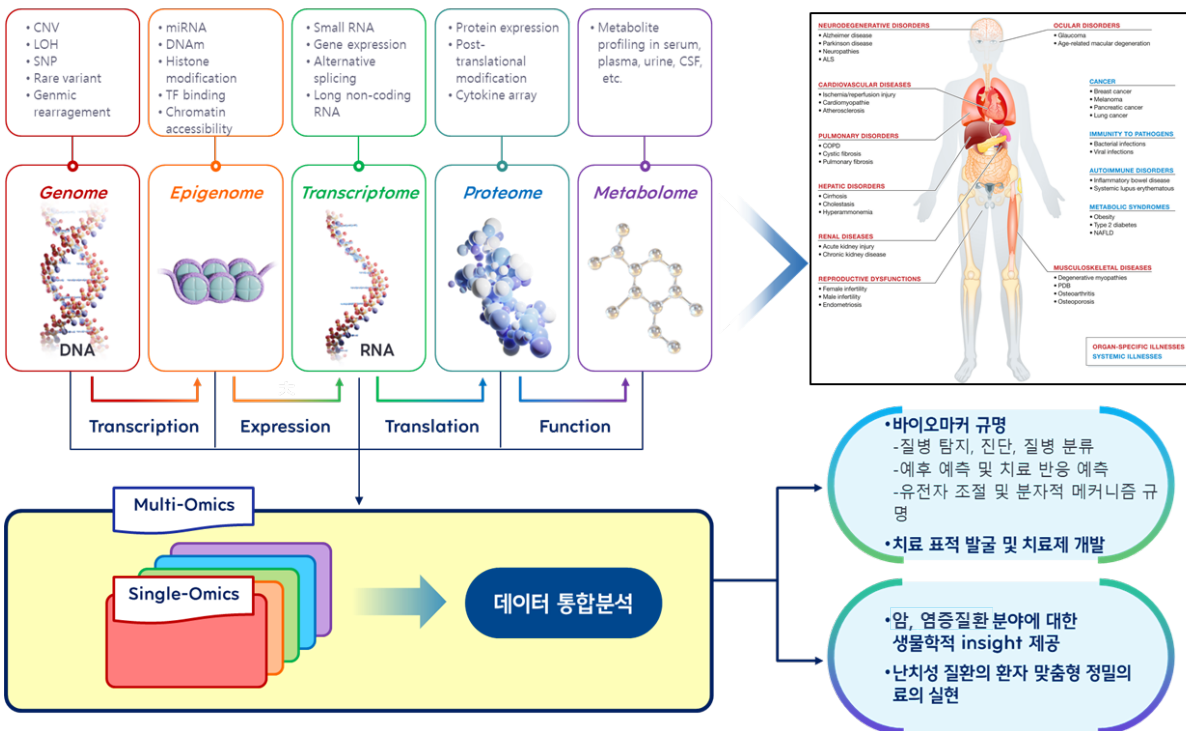
연구자 및 연구실 소개

Convergence Medical Research



연구 설계 및 공동연구기관

연구설계 및 목표



공동연구기관(30여개기관)



Contents

✓ 연구자 및 연구실 소개

✓ 검체 수집 시 주의할 점

✓ Microbiome in the endometriotic tissue microenvironment

다중 오믹스 분석을 위한 임상 검체 수집 시 주의할점

1. 검체 보관 온도 및 시간 미준수

- 수술 검체 확보 후 수술 방에서 상온에 1시간 이상 방치 X (즉시가 적절)
- 전혈 분리 후에 PBMC isolation 등을 6시간 이내에 하지 않을때 (2시간 이내가 적절)

2. 예비실험 없이 대규모 검체 수집

- Quality check 없이 본 실험 진행
- 최소 검체 필요량 확인 없이 검체 수집
- 특정 오믹스 분석 맞춤형 검체 수집이 필수적임

• EDTA나 Heparin tube에 전혈을 그대로 보관할 경우 매우 제한적인 오믹스 분석만 가능함.

• Fresh blood의 경우 가장 다양한 오믹스 데이터 생산을 위해 PBMC, plasma로 분리 후 일정량으로 소분하여 PBMC는 세포 동결 보관 버퍼에 보관하고 plasma는 즉시 동결보관 하는 것임.



다중 오믹스 분석을 위한 임상 검체 수집 시 주의할점

3. Freezing & Thawing 반복 XX

- RNA의 quality ↓ → 처음 보관시 검체를 소분하여 보관!!

4. 파라핀 블록으로도 대부분의 오믹스 분석이 가능

- Single Cell RNA Seq, Spatial Transcriptomics, RNA Seq, DNA Seq, Methylation Seq, Proteomics 등
- Metabolome, cytokine profiling 세포 실험은 불가능

5. 오믹스 검체 QC fail ≠ 분석 불가능??

- 다른 업체에 동일 검체를 보내서 의견을 확인할 필요가 반드시 있음.

6. 환자 조직 검체를 buffer 없이 즉시 냉동

- 조직 검체를 아무리 즉시 냉동 보관 하더라도 RNA의 경우 degradation이 심하게 일어날 수 있음
- DNA를 검사할 때는 buffer없이 즉시 냉동도 가능함

→ Bulk RNA Seq을 할 가능성이 있다면 RNAlater와 같은 보존 시약과 함께 환자 조직을 동결 보관!!



혈액 검체 보관과 다중 오믹스 분석

1. **Fresh Blood:** 모든 NGS 분석 가능 (single cell Seq 포함), 그외 대부분의 오믹스 가능
2. **Frozen Blood in EDTA, Heparin Tube:** DNA로 가능한 WGS, WES
3. **Frozen Blood in PAXgene/Tempus Tube:** DNA로 가능한 WGS, WES, bulk RNA Seq, miRNA Seq
4. **Plasma/Serum (fresh/frozen):** Exosomal RNA Seq, Cytokine Seq, cfDNA WGS, Metabolomics
5. **Frozen Buffy Coat:** WGS, WES, bulk RNA Seq, miRNA Seq
6. **Frozen Blood clot (serum 분리 후 남은 pellet):** WGS, WES, bulk RNA Seq, miRNA Seq
7. **Frozen PBMC in cell stock buffer:** WGS, WES, bulk RNA Seq, miRNA Seq, single cell Seq



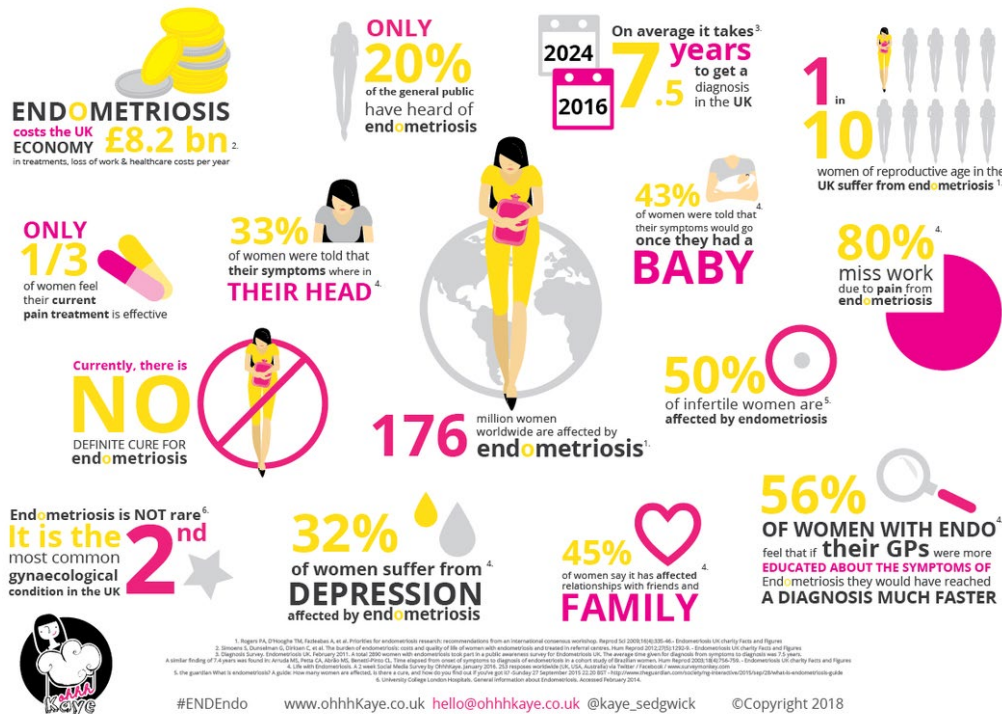
Contents

✓ 연구자 및 연구실 소개

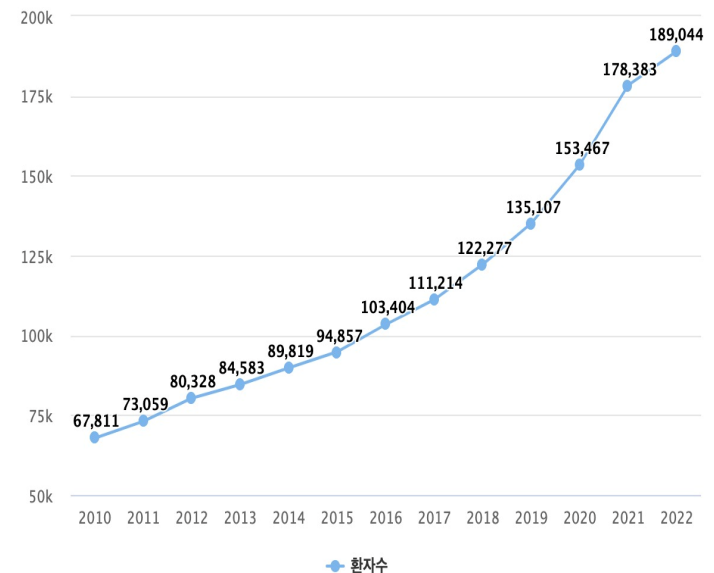
✓ 검체 수집 시 주의할 점

✓ **Microbiome in the endometriotic tissue microenvironment**

자궁내막증(Endometriosis)



우리나라 유병률



Highcharts.com

- **자궁내막증:** 자궁내막 조직이 자궁 이외의 조직에서 증식하는 질환(난소, 자궁 후벽 등)
- **우리나라 유병률:** 가임 여성의 10-15%, 난임 여성의 40-50%. 10년간 2.3배 증가
- **증상:** 생리통, 골반통, 배변통, 출혈, 정신적 고통 등의 삶의 질 감소

기존 자궁내막증 진단/치료법 및 한계점

- **진단**

- 골반 및 복부 진찰 등
- 생물표지자: CA-125??
- 영상검사: 골반초음파, MRI(심부자궁내막증 감별)

- **치료**

- 경험적 약물치료(GnRH agonist, Progestin, Oral contraceptive)
- 진단적 복강경

- **한계점**

- 기존 치료법은 1/3의 환자에서만 효과가 있음
- 수술 후 5년 이내에 50%에서 재발함
- 약물에 의한 폐경 증상, 불규칙한 질 출혈, 체중 증가, 혈전색전증 위험 증가 등의 부작용 발생 가능

자궁내막증 조직 내 미생물의 중요성

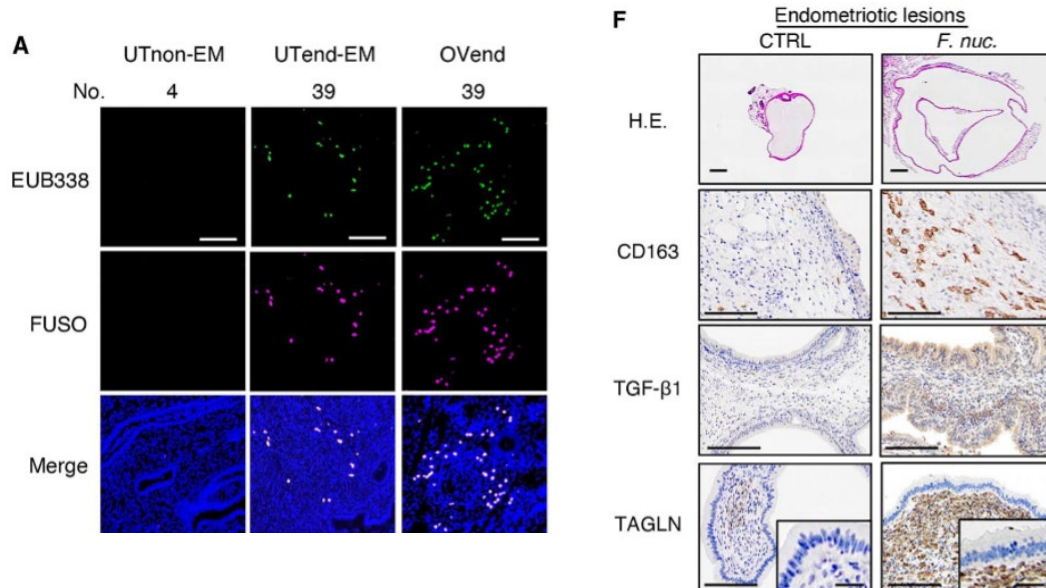
SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

ENDOMETRIOSIS

Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts

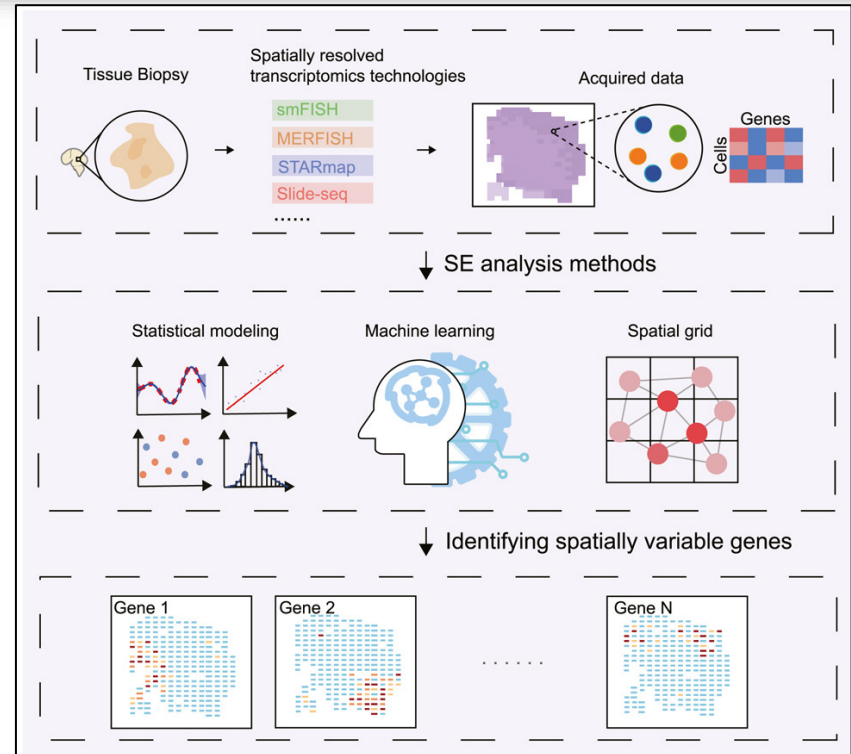
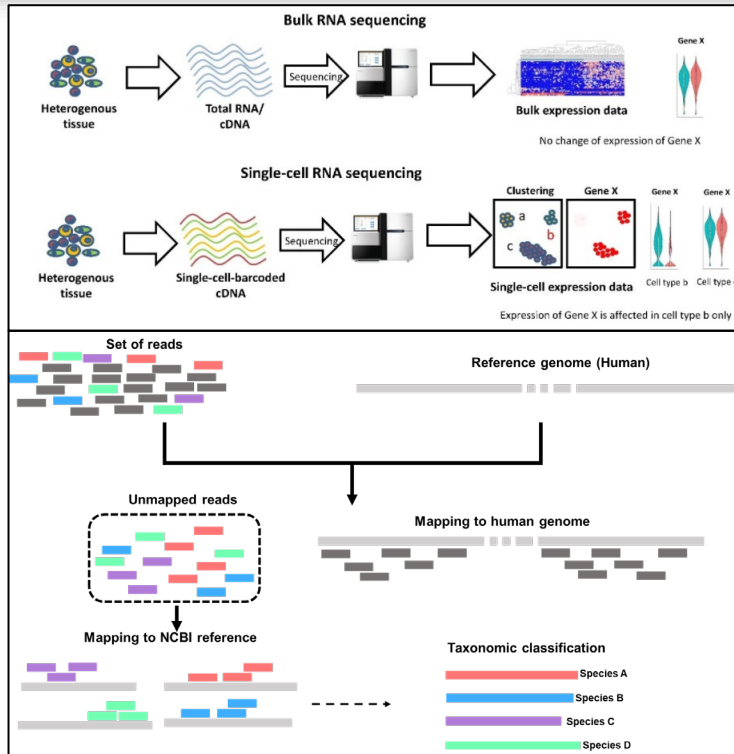
Ayako Muraoka^{1,2}, Miho Suzuki¹, Tomonari Hamaguchi³, Shinya Watanabe¹, Kenta Iijima¹, Yoshiteru Murofushi¹, Keiko Shinjo¹, Satoko Osuka², Yumi Hariyama⁴, Mikako Ito³, Kinji Ohno³, Tohru Kiyono⁵, Satoru Kyo⁶, Akira Iwase⁷, Fumitaka Kikkawa², Hiroaki Kajiyama², Yutaka Kondo^{1,8*}

Copyright © 2023 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. No claim to original U.S. Government Works



- *F. nucleatum* in endometriosis
- CD163+ macrophage
- TGF beta 1
- No systemic approach

미세환경 규명을 위한 전사체 데이터의 필요성



- **scRNAseq:** 미세환경 내 단일세포 확인 및 세포간 이질성 규명 가능
- **Bulk RNAseq:** 미세환경 전체 평균 값, but microbiome 확인 가능
- **Spatial transcriptome:** 미세환경의 공간적 해석 가능

Systemic approach

Method | [Open access](#) | Published: 03 March 2014

Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments

[Derrick E Wood](#) & [Steven L Salzberg](#)

Genome Biology 15, Article number: R46 (2014) | [Cite this article](#)

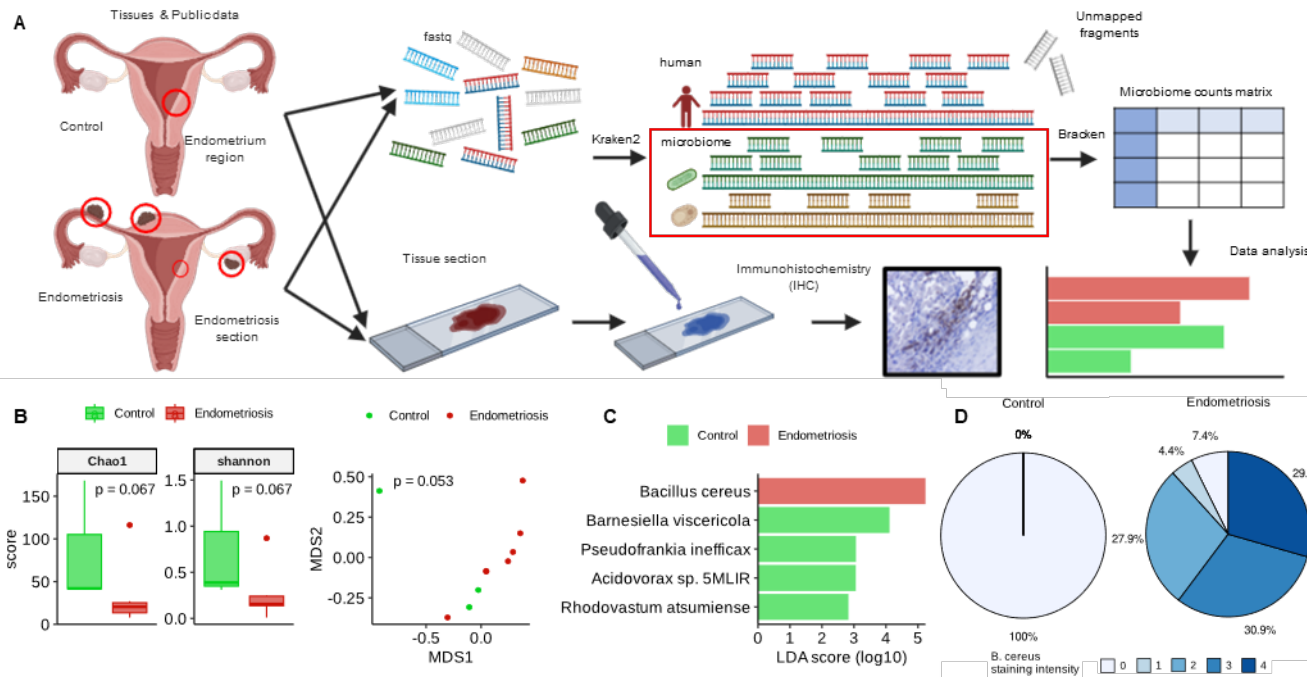
151k Accesses | 2902 Citations | 156 Altmetric | [Metrics](#)

Published in final edited form as:

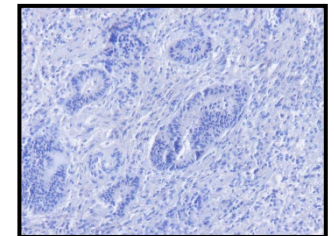
Nat Cell Biol. 2022 August ; 24(8): 1306–1318. doi:10.1038/s41556-022-00961-5.

Single cell analysis of endometriosis reveals a coordinated transcriptional program driving immunotolerance and angiogenesis across eutopic and ectopic tissues

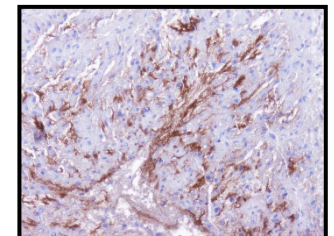
Yuliana Tan^{1,2}, William F. Flynn¹, Santhosh Sivajothi¹, Diane Luo¹, Suleyman B. Bozal¹, Monica Davé^{1,2}, Anthony A. Luciano³, Paul Robson^{1,2,4,*}, Danielle E. Luciano^{3,*}, Elise T. Courtois^{1,*}



Normal



Endometriosis



Bacillus Cereus

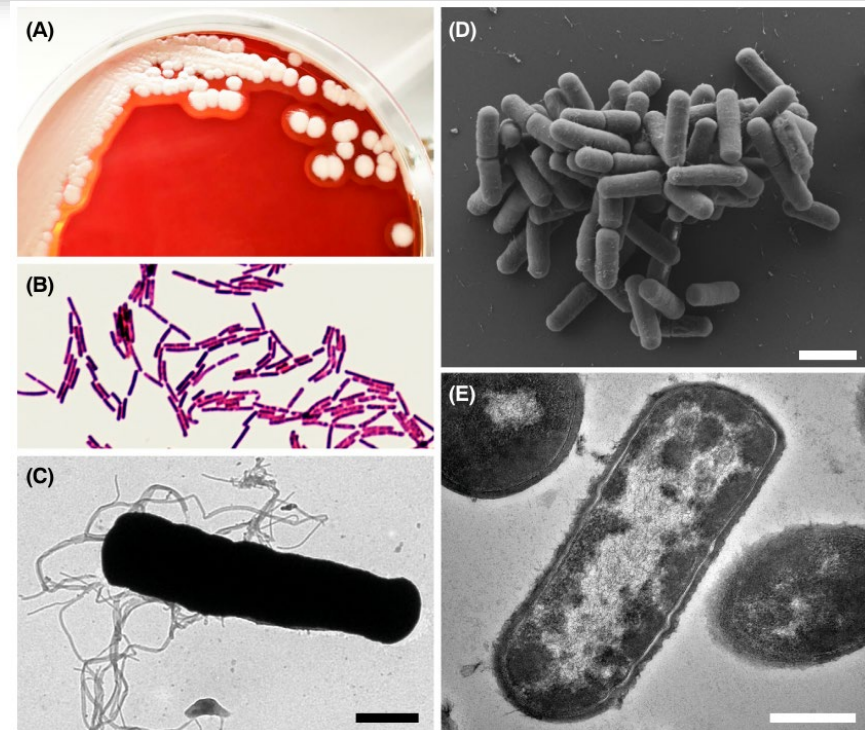
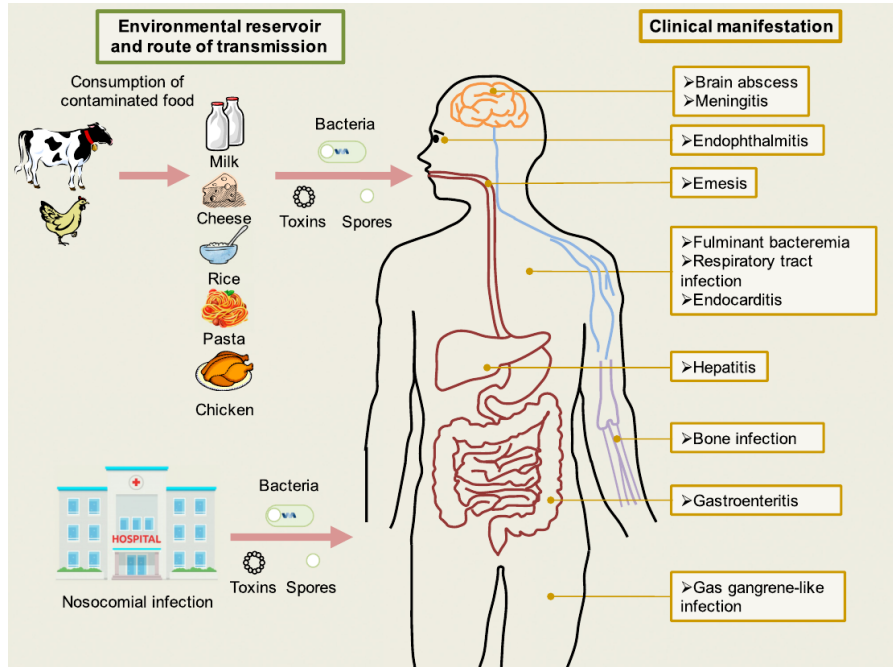
Trends in
Microbiology

CellPress

Review

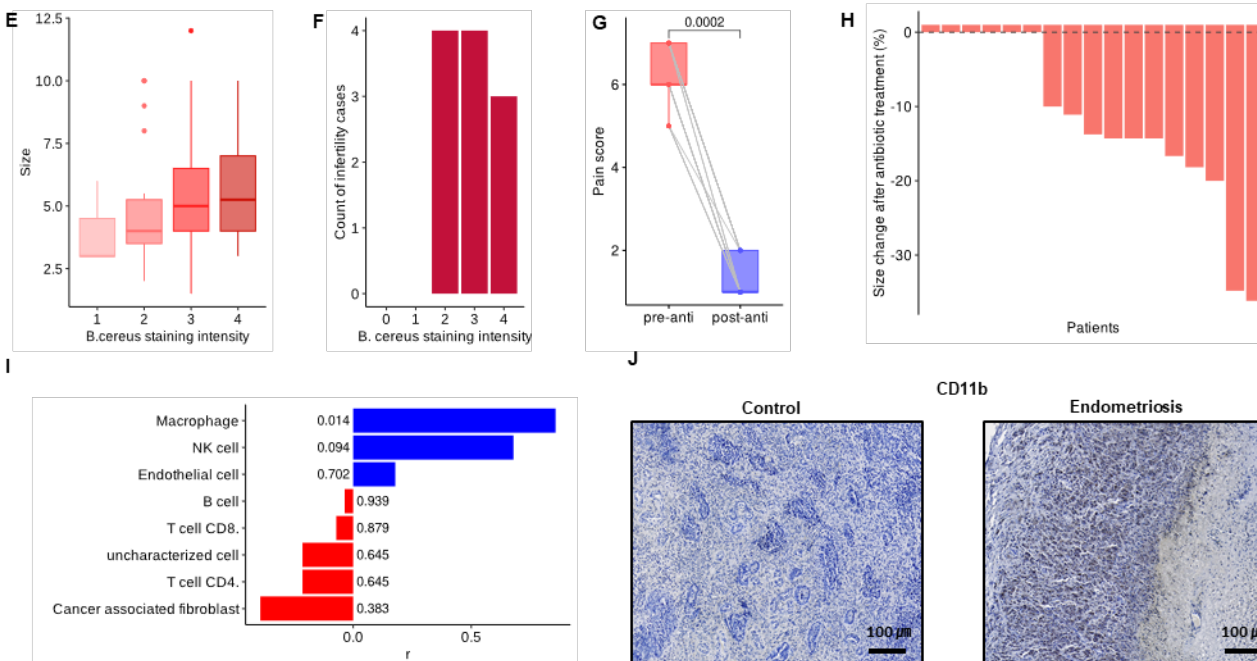
Bacillus cereus: Epidemiology, Virulence Factors, and Host–Pathogen Interactions

Daniel Enosi Tuipulotu¹, Anukriti Mathur¹, Chinh Ngo¹, and Si Ming Man^{1,*}



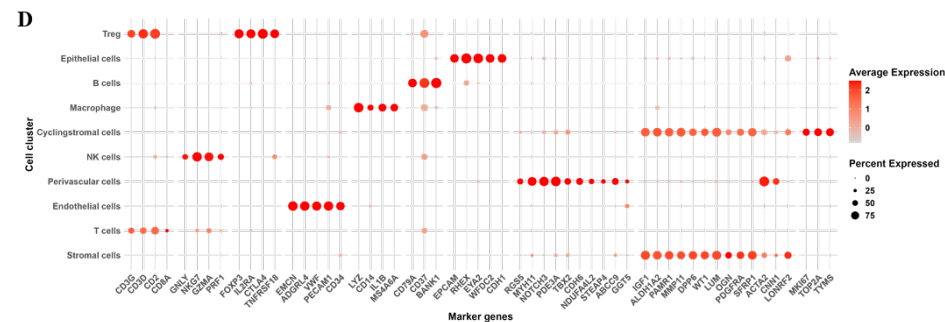
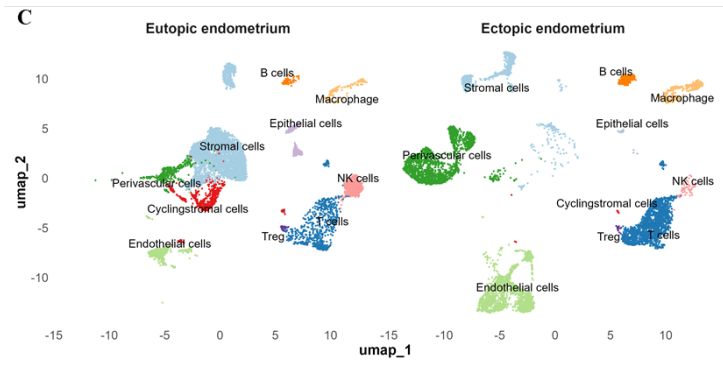
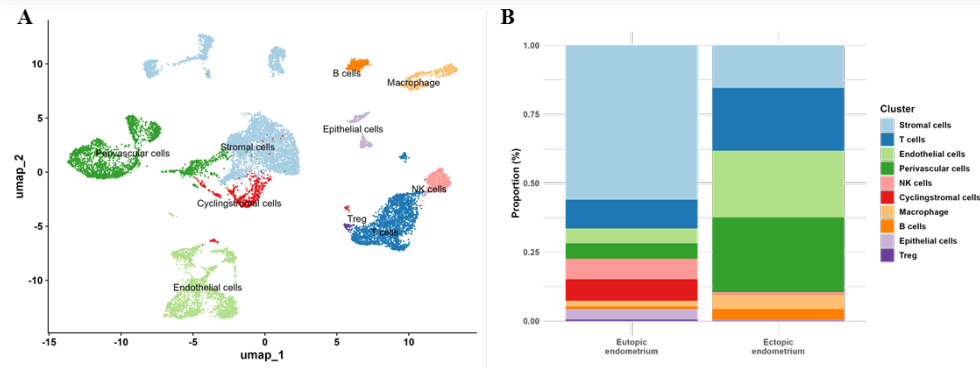
- Gram positive, rod-shaped.
- Both aerobic and anaerobic respiration, making it a facultative anaerobe.
- a minority of foodborne illnesses (2–5%), causing severe nausea, vomiting, and diarrhea.

Clinical significances



- *B. cereus*
 - EM size $\uparrow$
 - Infertility
 - Macrophage, NK cell
- Antibiotics
 - Pain relief
 - EM size $\downarrow$

Validations (single cell RNA seq)



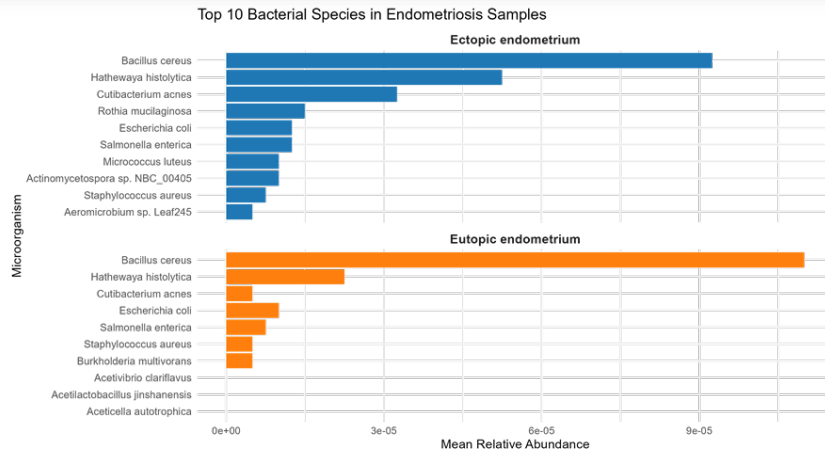
EM eutopic vs EM ectopic

- T cell, macrophage 증가
- Treg 감소

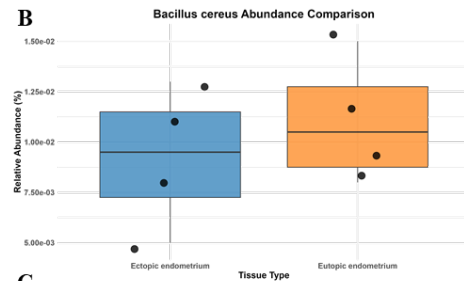
면역세포군	정상 자궁내막	자궁내막증 병변
대식세포	균형적 M1/M2	수 증가, M2 우세, 식작용 ↓
NK세포	정상수, 세포독성 유지	수 ↓, 세포독성 ↓
T세포	Th1/Th2 균형, Treg 적절	Th2 우세, Treg ↑, CD8 독성 ↓
수지상세포	성숙, 항원제시 유지	미성숙, 항원제시 ↓
B세포/항체	드물다	증가, 자가항체 발생 가능

Validations (single cell RNA seq)

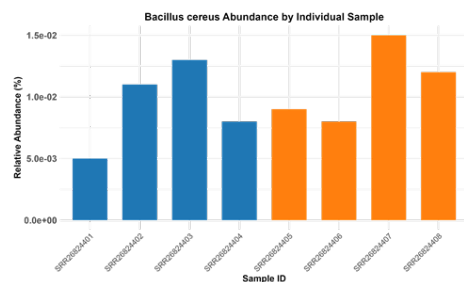
A



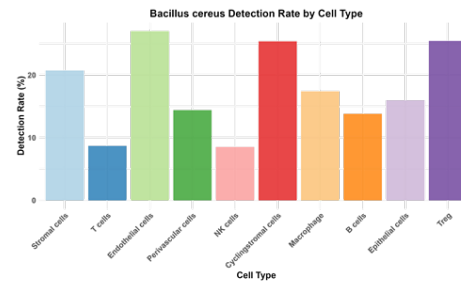
B



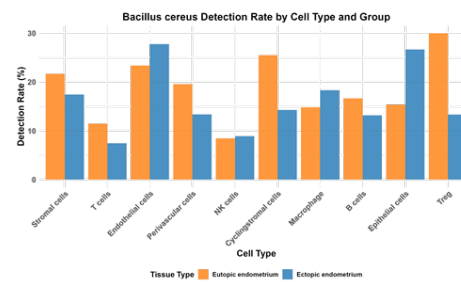
C



D



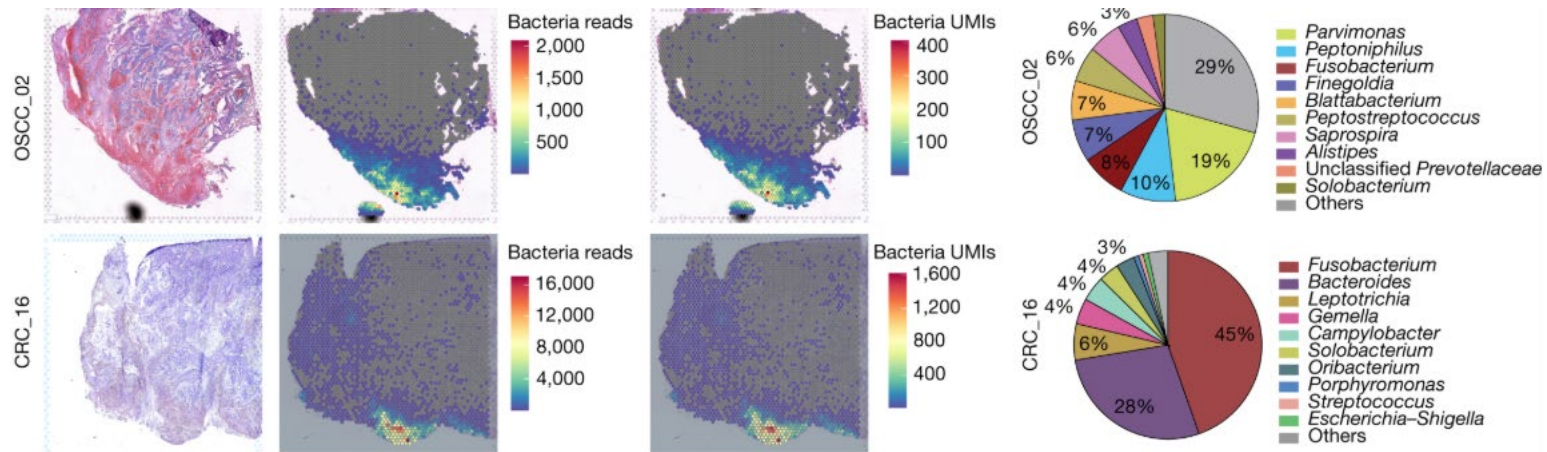
E



- B. cereus 확인
 - Eutopic >> Ectopic
 - Eutopic: infection source?
- 모든 세포에서 B. cereus sequence가 관찰됨
- Bacteria in cells?
- OMVs in cells?

Validations

- Spatial transcriptomics
- 다기관 검체 기반 검증



Summary & Further study

- Systemic 한 접근에서 *B. cereus* 가 정상자궁내막에 비해 자궁내막증 환자에서 더 많이 관찰됨
- *B. cereus* 감염이 있는 환자에서만 난임이 관찰됨
- *B. cereus* 는 식중독균으로 장염이 걸렸을 경우, ascending infection이 가능함
- 항생제 치료 후에 자궁내막증 크기와 통증이 감소함

Acknowledgements

■ Pusan National University

- Hye Jin Heo (Postdoctoral researcher)
- Seung Eun Baek (Postdoctoral researcher)
- Eun Kyung Kim (Postdoctoral researcher)
- Yeoni Yu (Postdoctoral researcher)
- Eun Jung Kwon (Postdoctoral researcher)
- Hansong Lee (Postdoctoral researcher)

- Kihun Kim (MD., PhD candidate)
- Seok Dong Yoo (MD., PhD candidate)
- Dong Min Im (PhD candidate)
- Dong Hee Kwak (PhD candidate)
- Hye Lin Lee (PhD candidate)
- Dong Min Im (PhD candidate)

- Hae Seul Lee (MS candidate)
- Sung-Ik Moon (MS candidate)
- Hyomin Kim (MS candidate)
- Eun Hye Do (MS candidate)
- Seon Yeong Park (MS candidate)

- Hyunju Jeong (Researcher)
- Sunyoung Lee (Researcher)

■ Funding

- Basic Science Research Program (NRF)
- Collaborative Genome Program for Fostering New Post-Genome Industry (NRF)
- Medical Research Center (MRC, NRF)
- Innovation Research Center (IRC, NRF)
- Bio & Medical Technology Development Program (NRF)

