

Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood

Katrin Klocke, Shimon Sakaguchi, Rikard Holmdahl, Kajsa Wing · PNAS · 2016

성체에서 유도적으로 CTLA-4를 제거해도, 림프구 증식(lymphoproliferation)과 고감마글로불린혈증(hypergammaglobulinemia), 그리고 폐·침샘·위·췌장 등에서 조직학적 자가면역성 염증이 자발적으로 나타날 수 있음을 보여준 연구.

오늘의 질문: “성체에서 CTLA-4를 없애도 자가면역이 생기나요?”

CTLA-4(Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4)는 면역 반응에 ‘브레이크’를 거는 대표적인 면역관문(immune checkpoint) 분자입니다. 배아기(embryogenesis)부터 CTLA-4가 결손된 전신 노크아웃(knockout) 마우스가 **생후 수 주 내 치명적인 전신 염증**으로 사망한다는 사실은 오래전부터 알려져 있었습니다.

그런데 임상에서는 성체 암 환자에게 **항-CTLA-4(anti-CTLA-4) 항체**를 투여했을 때 종양이 줄어드는 만큼, 자가면역성 부작용(면역관련 이상반응, immune-related adverse events)이 문제로 떠올랐습니다. 이 간극 때문에 이런 질문이 자연스럽게 생깁니다.

“그렇다면 실험실에서 성체 마우스의 CTLA-4를 유도적으로 제거하면, 사람에서처럼 자가면역이 재현될까?”

오늘 정리할 PNAS 2016 논문은 이 질문에 대해 비교적 직선적인 데이터를 제시합니다.

참고로, 제공해주신 원고에는 저자 이름이 “Catherine Clock”처럼 틀리는 부분이 있었는데, 실제 논문의 제1저자는 **Katrin Klocke**입니다.

배경 정리: 2008 이후, 2015의 “엇갈린 결과”

이 논문을 이해하려면 두 가지 흐름이 중요합니다.

첫째, 2008년 Kaya Wing 연구팀은 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg) 특이적으로 CTLA-4를 제거하면 치명적인 전신 염증이 나타난다는 강력한 결과를 보여줬습니다(다만 전신 노크아웃보다 진행 속도는 느려짐). 이 맥락이 2016 연구의 출발점입니다.

둘째, 2015년에는 Arlene Sharpe 연구진이 **성체에서 CTLA-4를 제거해도 전신 자가면역이 뚜렷하지 않다**는 결론을 제시합니다. 즉, “성체 CTLA-4 결손 = 곧바로 전신 자가면역”이라는 기대와 다른 결과였고, 이 점이 2016 PNAS 논문과 정면으로 비교되는 지점입니다.

연구 설계: 성체에서 ‘유도성’ CTLA-4 결손을 만드는 방법

Klocke/Wing 연구팀은 성체가 될 때까지는 정상적으로 성장한 뒤, 특정 시점에 CTLA-4를 제거하는 **유도성 노크아웃(inducible knockout)** 전략을 사용합니다.

핵심은 다음 조합입니다.

- **CTLA-4 floxed(loxP로 둘러싼) 마우스**
- **Cre-ERT2 시스템**(에스트로겐 수용체(estrogen receptor) 변형과 결합된 Cre 재조합효소)
- **타목시펜(tamoxifen)** 투여로 Cre-ERT2를 활성화 → 목표 유전자를 절단

즉, “성체에서 타목시펜을 주는 순간, CTLA-4가 삭제되도록” 설계한 것입니다.

여기서 중요한 포인트는 하나 더 있습니다.

이 설계는 “Treg만 선택적으로”가 아니라, **Treg와 (항원 자극을 받으면) 일반 T 세포(conventional T cell)까지 포함해 CTLA-4가 빠질 수 있는 구조에** 가깝습니다. 저자들도 이 한계를 논의에서 언급합니다.

결과 1: 치명적이지는 않지만, 면역계는 확실히 ‘과열’됩니다

2016 PNAS 논문의 결과를 한 문장으로 줄이면 이렇습니다.

성체에서 CTLA-4를 제거하면, 자발적인 림프구 증식과 항체 증가, 그리고 여러 장기의 염증성 병리가 나타난다. 다만 선천적(발달기) 결손만큼 빠르게 치명적이지는 않다.

대표 소견은 다음과 같습니다.

- 림프구 증식(lymphoproliferation) 및 림프절 비대(lymphadenopathy), 비장 비대(splenomegaly)
- 고감마글로불린혈증(hypergammaglobulinemia)
- 폐렴성 염증(pneumonitis), 위염(gastritis), 췌장염/섬염증(insulitis), 침샘염(sialadenitis) 등 다장기 병리
- 장기 특이적 자가항체 동반
- CTLA-4 결손 이후 **CD4⁺ FOXP3⁺ Treg**의 선호적 확장

결과 2: 장기 병리의 '질감'이 선천적 결손과 다릅니다

선천적 CTLA-4 결손은 “폭발적인 전신성 염증”이 짧은 기간에 몰아치며 생존을 위협하는 양상으로 알려져 있습니다. 반면 성체 유도성 결손은,

- 여러 장기에서 염증이 확인되지만
- 진행 속도와 치명도는 상대적으로 완만하며
- 조직마다 침윤 정도와 양상이 다르게 나타날 수 있다는 점이 특징입니다.

이 차이는 단순히 “성체라서 덜 심하다”로만 끝나지 않습니다. 발달기 면역계에서 CTLA-4가 없는 것과, 이미 형성된 면역계에서 CTLA-4를 제거하는 것은 면역 네트워크 전체의 출발점이 다르기 때문입니다.

가장 흥미로운 지점: 왜 2015 논문과 결과가 달랐을까?

이 논문에서 중요한 포인트는 **결과의 불일치를 설명하려는 시도**입니다.

가능한 이유로는 다음이 거론됩니다.

- **유전적 배경**(mouse genetic background) 차이
- **Cre 시스템과 프로모터**(promoter) 차이(삭제 효율/세포 범위 차이)
- 분석 시점과 판정 기준의 차이(어떤 장기를 어떤 타이밍에 어떻게 ‘자가면역’으로 분류했는가)

즉, “성체에서 CTLA-4를 제거했을 때 자가면역이 보이느냐”는 질문이 단순히 예/아니오로 정리되기 보다는, 실험 설계 변수에 따라 충분히 달라질 수 있음을 보여줍니다.

남는 질문: 핵심 표적은 Treg일까, 일반 T 세포일까?

또 하나의 중요한 한계이자 다음 단계 과제는 이것입니다.

성체에서 CTLA-4를 제거했을 때 관찰되는 병리가
주로 FOXP3⁺ 조절 T 세포(Treg)의 기능 상실 때문인지,
혹은 항원 자극을 받은 일반 T 세포의 ‘브레이크 해제’ 때문인지,
이 연구만으로는 분리해 결론 내리기 어렵습니다.

이 논문이 사용한 유도성 시스템은 “성체에서 CTLA-4를 지운다”는 질문에는 강하지만, “정확히 어느 T 세포 집단에서의 CTLA-4가 결정적인가”라는 질문에는 제한이 있습니다.

정리: 2016 PNAS 논문이 주는 메시지

- CTLA-4는 발달기뿐 아니라 **성체 면역계에서도** 면역 과열을 막는 데 중요합니다.
- 성체에서 CTLA-4를 제거하면, 최소한 특정 조건에서는 **자발적 자가면역성 병리**가 나타날 수 있습니다.
- 다만 선천적 결손처럼 “초고속 치명”으로만 흘러가지는 않으며, 병리의 속도·강도·장기 분포가 달라집니다.
- 2015년 결과와의 불일치는, 결국 **유전자 배경과 Cre 시스템**(삭제 효율/세포 특이성) 같은 기술적·생물학적 변수까지 포함해 함께 읽어야 이해됩니다.

관련 글

CTLA-4와 조절 T 세포: Kaya Wing의 Science 2008 논문 읽기

면역관문억제제의 부작용은 왜 자가면역처럼 나타나는가

IL-2 결손 마우스에서 CTLA-4 과발현이 보여준 것: 조절 T 세포를 '직접' 건드리지 않고도 자가 면역을 멈출 수 있을까

IL-2 결핍 마우스가 뒤흔든 패러다임: 성장 인자를 넘어 조절자로

참고문헌

- Klocke, Katrin, et al. "Induction of Autoimmune Disease by Deletion of CTLA-4 in Mice in Adulthood." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 113, no. 17, 2016, pp. E2383–E2392.
- Paterson, Amanda M., et al. "Deletion of CTLA-4 on Regulatory T Cells during Adulthood Leads to Resistance to Autoimmunity." *Journal of Experimental Medicine*, vol. 212, no. 10, 2015, pp. 1603–1621.
- Walker, Lucy S. K. "CTLA-4 and Autoimmunity: New Twists in the Tale." *Immunity*, 2015.

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.