

## Interleukin-2 regulates FOXP3 expression in human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells in vivo

Emmanuel Zorn et al.; Jerome Ritz (senior author) · Blood · 2006

IL-2는 인간 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 조절 T 세포(regulatory T cell)에서 FOXP3 발현을 선택적으로 끌어올리며, 이는 STAT3·STAT5가 FOXP3 유전자 조절 구역에 결합하는 기전과 연결됩니다. 또한 저용량 IL-2 투여는 환자에서 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 세포와 FOXP3 발현을 증가시키지만, 자연살해세포(NK cell)는 늘어도 FOXP3를 올리지 않는다는 점을 함께 보여 준 논문입니다.

## 이 논문이 중요한 이유

2000년대 중반 면역학에서 가장 뜨거운 단어 중 하나는 **FOXP3**(Forkhead box P3)였습니다. FOXP3가 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)의 정체성을 규정하는 분자라는 그림이 자리 잡으면서, 자연스럽게 다음 질문이 생겼습니다.

“그렇다면 FOXP3는 무엇에 의해 조절되는가?”

“그리고 그 조절은 사람 몸속(in vivo)에서도 실제로 작동하는가?”

Zorn과 Ritz 연구진의 2006년 Blood 논문은 이 질문에 매우 실용적인 방식으로 답합니다. 결론부터 말하면, 저용량 **IL-2(interleukin-2)**가 인간 Treg에서 FOXP3를 올리고, 환자에서 Treg 집단을 확장시킬 수 있다는 것입니다. 이 연구는 ‘분자 기전’과 ‘사람 환자 자료’를 한 논문 안에서 연결해, 이후 저용량 IL-2 치료 전략이 본격적으로 확산되는 데 중요한 근거가 되었습니다.

## 배경: IL-2는 왜 자꾸 ‘성장 인자’ 이상의 분자로 돌아오는가

IL-2는 한동안 T 세포 성장 인자(T-cell growth factor)라는 이름으로 이해되며, “면역을 키우는 분자”의 이미지가 강했습니다. 실제로 1980년대에는 고용량 IL-2를 항암 치료에 적용하려는 시도가 빠르게 등장했고, 그 과정에서 독성(toxicity) 문제가 크게 부각되기도 했습니다.

하지만 IL-2의 역할을 단순히 “증식”으로만 설명하기 어려운 관찰들이 누적됩니다.

- IL-2 또는 IL-2 신호 측이 깨진 동물 모델에서, 시간이 지나면서 심각한 염증과 자가면역성 면역병리(autoimmune immunopathology)가 나타날 수 있다는 점
- 조절 T 세포가 CD25(IL-2 수용체 알파 사슬, IL-2 receptor alpha chain)라는 표지를 갖고 있다는 점
- FOXP3 결함이 인간과 마우스에서 치명적 면역 조절 실패를 만든다는 점

이런 흐름 속에서 “IL-2가 Treg를 유지하는 데 핵심일 수 있다”는 가설이 매우 자연스럽게 떠오릅니다. Zorn 논문은 바로 그 가설을 사람 세포와 사람 환자에서 확인해 보려는 시도라고 볼 수 있습니다.

## 연구 질문을 한 문장으로 정리하면

이 논문이 던지는 질문은 크게 두 갈래입니다.

1. 시험관 내(in vitro)에서 IL-2가 인간 Treg의 FOXP3 발현을 올리는가, 그리고 그 기전은 무엇인가
2. 환자에게 저용량 IL-2를 투여했을 때(in vivo), 실제로 Treg 표지(CD25)와 FOXP3 신호가 함께 증가하는가

이 두 질문은 서로 독립이 아니라, “기전이 실제 사람 몸에서도 의미를 갖는가”라는 하나의 큰 질문으로 연결됩니다.

## 핵심 결과 1: IL-2는 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>에서만 FOXP3를 ‘선택적으로’ 올립니다

가장 먼저 눈에 들어오는 결론은 선택성(selectivity)입니다.

연구진은 CD4<sup>+</sup> T 세포를 CD25 양성(+)과 음성(-) 집단으로 나누고, IL-2 자극을 주었을 때 FOXP3가 어떻게 변하는지 봅니다. 결과는 단순합니다.

- CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> 세포에서는 IL-2를 줘도 FOXP3가 거의 유도되지 않습니다.
- 반면 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 세포에서는 IL-2만으로도 FOXP3가 올라가고, T 세포 수용체(TCR) 자극과 함께 주면 더 강하게 올라갑니다.

이 대목은 임상적으로도 의미가 큽니다. “IL-2는 어디든 다 자극한다”가 아니라, **특정 수용체 구성을 가진 세포 집단에서 FOXP3 프로그램을 강화하는 방향으로 작동할 수 있다**는 해석이 가능해지기 때문입니다.

## 핵심 결과 2: FOXP3 유전자 조절은 STAT에 의해 연결됩니다

다음은 분자 기전입니다. 논문은 IL-2 신호가 **JAK-STAT**(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 축을 통해 전달된다는 기존 지식 위에서, FOXP3 유전자 내부의 조절 구간을 탐색합니다.

핵심은 다음과 같습니다.

- FOXP3 유전자의 첫 번째 인트론(intron) 부위에 STAT 결합 서열(STAT-binding motifs)이 존재합니다.
- 실험적으로 STAT3, STAT5를 활성화했을 때 리포터(luciferase reporter) 신호가 증가하며, 특히 STAT5 쪽의 효과가 더 강하게 관찰됩니다.

이 결과는 “IL-2 → STAT → FOXP3”라는 연결을 구체적인 DNA 조절 구역 수준으로 내려놓습니다. Treg의 정체성을 만드는 전사 조절 인자(regulatory transcription factor)가, 사이토카인 신호 전달의 핵심 전사인자와 직접 연결된다는 그림이 더 선명해집니다.

## 핵심 결과 3: 사람 환자에서도 저용량 IL-2는 Treg 지표를 올립니다

이 논문의 설득력을 크게 올리는 부분은 *in vivo* 자료입니다. 연구진은 저용량 IL-2를 투여받은 환자군에서, 말초혈액(peripheral blood)에서의 면역세포 변화를 추적합니다.

요지는 다음과 같습니다.

- CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 세포의 빈도 또는 수가 전반적으로 증가합니다.
- 같은 기간 FOXP3 mRNA 발현도 함께 증가합니다.
- 유세포 분석(flow cytometry) 기반의 세포 내 염색(intracellular staining)을 통해, FOXP3 신호가 주로 CD4<sup>+</sup> 집단에 걸려 있음을 확인합니다.

중요한 점은 “CD25가 늘었다”만으로는 해석이 불완전하다는 사실입니다. CD25는 최근 활성화된 일반 T 세포도 발현할 수 있기 때문입니다. 그래서 이 논문은 CD25 증가와 함께 FOXP3 증가를 같이 제시함으로써, “단순 활성화가 아니라 Treg 프로그램의 강화”라는 방향의 해석을 더 안정적으로 만듭니다.

## 핵심 결과 4: NK 세포는 늘어도 FOXP3는 거의 올리지 않습니다

저용량 IL-2를 주면 자연살해세포(NK cell)도 늘어나는 경우가 흔합니다. 이 논문에서도 NK 세포 ( $CD56^+CD3^-$ ) 확장이 관찰됩니다. 그런데 흥미롭게도, **NK 세포에서는 FOXP3 유도가 거의 보이지 않습니다.**

이 대목은 안전성과 선택성이라는 측면에서 의미가 있습니다.

- 저용량 IL-2가 “모든 세포에서 FOXP3를 올리는 신호”가 아니라는 점
- FOXP3 유도가 특정 세포 맥락(특히  $CD4^+CD25^+$ )과 결합되어 있다는 점

논문은 추가적으로, NK 세포에서 FOXP3가 잘 올라오지 않는 이유를 유전자 발현 억제(예: DNA 메틸화, DNA methylation) 같은 층위에서 설명하려는 실험도 제시합니다. 이 부분은 “FOXP3는 Treg의 상징”이라는 인식을 세포 유형별 유전자 조절의 관점으로 확장시키는 역할을 합니다.

## 임상적 함의: 저용량 IL-2는 ‘조절을 올리는 면역치료’가 될 수 있습니다

Zorn 논문이 남긴 가장 실용적인 결론은 다음입니다.

- 충분히 낮은 용량으로 IL-2를 투여하면,
- 독성을 크게 키우지 않으면서,
- $CD4^+CD25^+FOXP3^+$  집단을 확장시키는 방향을 기대할 수 있습니다.

이 관점은 이후 이식편대숙주병(graft-versus-host disease)이나 자가염증(auto-inflammatory) 질환 같은 영역에서 “면역을 억제하는 약”이 아니라 “면역 조절 회로를 복원하는 약”이라는 발상을 밀어올렸습니다.

또 한 가지 중요한 점은 가역성(reversibility)입니다. 저용량 IL-2로 올라간 Treg 지표가, 투여 중단 후 다시 감소하는 양상은 “치료 효과가 조절 가능하다”는 장점이 될 수도 있고, “지속 투여 전략이 필요하다”는 숙제가 될 수도 있습니다. 어느 쪽이든, 임상 설계가 ‘회로 조절’ 관점으로 넘어가게 만드는 계기가 됩니다.

## 정리하며

Zorn 외(2006) 논문은 다음 세 문장을 한 번에 성립시킨 연구로 기억할 만합니다.

- IL-2는 인간 Treg에서 FOXP3를 올릴 수 있습니다.
- 그 연결은 STAT(특히 STAT5)와 FOXP3 조절 구역 수준에서 설명 가능합니다.
- 저용량 IL-2는 사람 환자에서 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> 집단을 실제로 확장시키는 방향으로 관찰됩니다.

FOXP3가 Treg의 “정체성 분자”라면, 이 논문은 IL-2가 그 정체성을 “유지하고 강화하는 신호”일 수 있음을 사람 자료로 보여 준 대표 사례입니다. 이후 저용량 IL-2가 다양한 면역 조절 임상시험으로 이어진 배경에는, 이런 형태의 기초-임상 연결 논문이 필요했습니다.

### 관련 글

**FOXP3와 조절 T 세포의 탄생: 말초 관용의 분자적 기초**

**활성화 마커 CD25가 조절 T세포가 된 천재적인 발상은 어디서 나왔을까?**

**IL-2-FOXP3 상호성: T 세포 활성화를 스스로 멈추게 하는 음성 피드백 회로**

**Treg 발견 이후 – 암 면역치료와 자가면역 치료로 이어진 두 갈래의 길**

## 관련 문헌 (MLA)

- Zorn, Emmanuel, et al. "Interleukin-2 Regulates FOXP3 Expression in Human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells through a STAT-Dependent Mechanism and Induces the Expansion of These Cells in Vivo." *Blood*, vol. 108, no. 5, 2006, pp. 1571–1579. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-004747>
  - Hori, Shohei, Takashi Nomura, and Shimon Sakaguchi. "Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3." *Science*, vol. 299, no. 5609, 2003, pp. 1057–1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
  - Koreth, John, et al. "Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Graft-versus-Host Disease." *New England Journal of Medicine*, 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108188>
- 

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.