

Immunologic Self-Tolerance Maintained by Activated T-Cells Expressing the IL-2 Receptor Alpha Chains (CD25)

Shimon Sakaguchi, Noriko Sakaguchi et al. · Journal of Immunology · 1995

말초 CD4⁺ T세포 중 IL-2 수용체 α사슬(CD25)을 발현하는 소수의 세포 집단이 자기 반응성 T세포를 억제함으로써 면역학적 자기내성을 유지한다는 것을 *in vivo* 모델에서 처음으로 명확히 입증한 결정적 논문.

1. IL-2 saga가 던지는 다음 질문

앞선 글들에서 살펴본 것처럼, **IL-2는 T세포 증식에 필수적인 진행 신호**(progression signal)입니다. IL-2는 원발 T세포에서 G1 단계 사이클린(D2, D3, E)을 시간 의존적으로 유도하고, 일정 시간이 지나면 세포를 S phase로 진입시킵니다. 이 과정은 연속적인 확률 사건이 아니라, **임계값을 넘으면 일어나는 all-or-none 커밋먼트**라는 점도 반복해서 확인되었습니다.

그러나 이 지점에서 하나의 근본적인 질문이 남습니다.

“이렇게 강력한 성장 신호가 존재하는데, 왜 면역계는 통제 불능의 증식이나 자가면역으로 붕괴하지 않는가?”

즉, **IL-2라는 ‘엑셀’이 있다면, 그에 대응하는 ‘브레이크’는 무엇인가**라는 질문입니다. 1995년 Sakaguchi의 논문은 이 질문에 대해, 개념이 아니라 **실험으로 답을 제시한 연구**입니다.

2. 흉선만으로는 설명되지 않았던 자기내성

면역학에서는 오랫동안 자기내성(self-tolerance)이 **흉선에서의 음성 선택**으로 설명되어 왔습니다. 그러나 1960년대 Jacques Miller의 신생아 흉선 절제 실험은, 흉선이 없는 개체가 단순한 면역결핍이 아니라 **치명적인 자가면역**을 일으킨다는 사실을 보여주었습니다.

이 실험은 중요한 모순을 남겼습니다.

흉선에서 자기반응성 T세포가 제거된다면, 왜 말초에서 다시 자가면역이 발생하는가?

또, 성체에서도 자가면역이 발생하는 현상은 어떻게 설명해야 하는가?

Sakaguchi는 이 문제를 **말초에서 능동적으로 작동하는 억제 메커니즘**의 존재로 접근합니다.

3. 1982년의 관찰과 문제의식

Sakaguchi는 1982년, 신생아 흉선 절제 마우스에서 발생하는 자가면역이 **정상 마우스의 T세포를 주입하면 억제된다**는 사실에 주목합니다.

그러나 특정 T세포 아형을 제거한 뒤 주입하면 자가면역이 다시 나타났고, 제거했던 그 세포를 다시 보충하면 자가면역이 다시 억제되었습니다.

이 관찰은 매우 분명한 가설로 이어집니다.

“말초에는, 다른 T세포의 병원성 반응을 억제하는
특정 T세포 집단이 존재한다.”

1995년 논문은 이 가설을 **표지자 수준에서 규정하고, in vivo에서 검증**하려는 시도입니다.

4. 핵심 질문과 표지자의 선택

1995년 논문에서 Sakaguchi가 던진 질문은 단순합니다.

“말초 T세포 가운데,
어떤 세포 집단이 자기 반응성 CD4⁺ T세포를 억제하여 자기내성을 유지하는가?”

그리고 그 집단을 식별할 수 있는 표지자는 무엇인가?

그가 선택한 문자가 바로 **IL-2 수용체 α사슬**, 즉 **CD25**였습니다.

이는 이미 앞선 IL-2 saga에서 반복적으로 등장했던 문자이기도 합니다.

5. CD25⁺ T세포라는 소수 집단의 확인

Sakaguchi는 정상 마우스의 비장과 림프절을 분석한 결과, 말초 CD4⁺ T세포 중 약 **5–10%**만이 CD25를 발현하고 있다는 사실을 확인합니다.

이 CD25⁺ 세포들은 CD8⁺ T세포보다는 CD4⁺ 집단에 주로 존재했으며, 당시 알려진 다른 활성화 표지자들과 완전히 일치하지도 않았습니다.

즉, 이들은 단순히 “지금 활성화된 세포”라기보다는, **항상 일정 비율로 존재하는 안정된 집단**처럼 보였습니다.

문제는 이 집단이 실제로 자기내성을 유지하는 기능을 가지는지 여부였습니다.

6. 제거 실험: 논문의 핵심

이 논문의 결정적 증거는 **제거(depletion)** 실험에서 나옵니다.

정상 마우스에서 T세포를 분리한 뒤,
CD25⁺ 세포만 선택적으로 제거하고,
나머지 T세포를 면역결핍 nude 마우스에 주입합니다.

그 결과는 매우 명확했습니다.

CD25⁺ 세포가 제거된 T세포를 이식받은 마우스에서는 갑상선염, 위염, 난소염 등 **다발성 자가면역 질환이** 높은 빈도로 발생했습니다.

반대로, CD25⁺ 세포가 포함된 전체 T세포를 이식한 경우에는 자가면역 질환이 거의 발생하지 않았습니다.

즉,

“**CD25⁺ T세포가 존재하면 자가면역이 억제되고,**
제거하면 자가면역이 발생한다”

는 인과관계가 *in vivo*에서 직접 입증된 것입니다.

7. 자가항체 분석이 보여주는 전신적 조절 기능

이 효과는 조직학적 염증에 그치지 않았습니다.

CD25⁺ 세포가 제거된 마우스에서는

- 위벽세포에 대한 자가항체
- 갑상선 글로불린에 대한 자가항체
- 이중가닥 DNA(dsDNA)에 대한 자가항체

가 모두 높은 역가로 검출되었습니다.

더 흥미로운 점은, 비자기 항원에 대한 항체 반응 역시 과도하게 증가했다는 사실입니다.

이는 CD25⁺ T세포가 단순히 특정 자가항원만 억제하는 것이 아니라, **면역 반응 전체의 크기와 폭을 제어하는 역할**을 한다는 점을 시사합니다.

8. IL-2 신호의 새로운 해석

이 지점에서 IL-2 saga와 이 논문은 다시 연결됩니다.

CD25는 곧 **IL-2에 대한 고친화성 수용체 구성 요소**입니다.

즉, IL-2는 한편에서는

G1 사이클린을 유도하고 T세포 증식을 촉진하지만,

다른 한편에서는 **IL-2 신호에 가장 민감한 CD25⁺ T세포 집단**을 통해 면역 반응을 억제합니다.

IL-2는 단순한 성장 인자가 아니라,

면역 반응의 증폭과 제어를 동시에 담당하는 중심 축이었던 셈입니다.

9. 논문의 위치와 의미

1995년 Sakaguchi 논문은

- 흉선 중심 내성만으로는 설명되지 않았던 문제를
- 말초의 특정 T세포 집단이라는 개념으로 환원하고

- 이를 제거·재구성 실험으로 명확히 입증한 연구입니다.

이후 조절 T세포 연구는 급속히 확장되지만, 그 모든 출발점에는 **CD25⁺ T세포가 면역 반응의 '브레이크'로 작동한다**는 이 단순하고도 강력한 실험적 사실이 놓여 있습니다.

IL-2 saga를 따라가다 보면, 이 논문은 자연스럽게 하나의 결론처럼 등장합니다.

강력한 성장 신호가 존재하는 면역계가, 왜 대부분의 경우 스스로를 파괴하지 않는지에 대한 첫 번째 설득력 있는 답이 바로 여기에 있기 때문입니다.

관련 글

IL-2 결핍 마우스가 뒤흔든 패러다임: 성장 인자를 넘어 조절자로

활성화 마커 CD25가 조절 T세포가 된 천재적인 발상은 어디서 나왔을까?

FOXP3와 조절 T 세포의 탄생: 말초 관용의 분자적 기초

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