

Transgenic expression of CTLA-4 controls lymphoproliferation in IL-2-deficient mice

Kwang Woo Hwang, William B. Sweatt, Mona Mashayekhi, David A. Palucki, Hussain Sattar, Ellen Chuang, Maria-Luisa Alegre · Journal of Immunology · 2004

IL-2 결손 마우스에서 CTLA-4를 T 세포에 형질전환으로 발현시키면 림프구 과증식 (lymphoproliferation)과 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia)은 강하게 억제되지만, 대장염(colitis)은 완전히 해결되지 않습니다. 이 결과는 'IL-2 결손의 병태가 하나의 경로만으로 설명되지 않는다'는 점과, CTLA-4가 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg) 자체보다 말초 효과 T 세포(effectector T cell)의 팽창을 제어하는 측에서 큰 역할을 할 수 있음을 보여 줍니다.

이 논문을 읽어야 하는 이유

조절 T 세포(regulatory T cell, Treg) 연구가 확산되면서, 면역계의 많은 문제를 "Treg가 부족하거나 망가져서"라고 설명하려는 경향이 강해졌습니다. 물론 많은 경우에 유효한 시각이지만, 현실의 질병은 종종 한 가지 논리만으로 정리되지 않습니다.

2004년 Hwang 등 논문은 바로 그 지점을 건드립니다. 이 연구는 IL-2 결손(IL-2 deficiency) 마우스에서 나타나는 치명적 증후군을 대상으로 하되, 해결책을 "Treg를 복원해 보자"가 아니라 "효과 T 세포 쪽의 브레이크를 더 세게 걸어보자"로 설정합니다. 그 브레이크가 **CTLA-4**(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4)입니다.

핵심 메시지는 단순합니다.

- CTLA-4를 더 발현시키면 병의 일부는 놀랄 만큼 정리됩니다.
- 그런데 모든 병이 사라지지는 않습니다.
- 이 "사라지지 않는 부분"이 오히려 IL-2 결손 병태를 더 정확히 이해하도록 이끕니다.

배경: IL-2 결손 마우스가 남긴 '모순적인 그림'

인터루킨-2(IL-2)는 오랫동안 T 세포 반응에서 중요한 성장 신호로 이해되어 왔습니다. 그래서 IL-2를 없애면 “증식이 줄고 면역이 약해지는” 면역결핍(immunodeficiency)이 핵심일 것처럼 보입니다.

실제로 IL-2 결손 마우스는 출생 직후 일정 기간 동안은 면역 기능 저하 양상을 보일 수 있습니다. 그러나 시간이 지나면 양상이 급격히 바뀝니다.

- 림프구가 과도하게 늘어나고(lymphoproliferation)
- 여러 장기에서 염증과 자가면역성 변화가 나타나며
- 대표적으로 **자가면역 용혈성 빈혈**(autoimmune hemolytic anemia)과 **대장염**(colitis)이 생존에 큰 영향을 미치는 측으로 등장합니다.

즉 “면역이 약해진다”와 “면역이 폭주한다”가 한 모델 안에서 같이 보이는 것입니다. 이 모순을 설명하려면, IL-2를 단순한 성장 신호 이상으로 바라봐야 합니다. IL-2는 면역계의 균형을 유지하는 여러 회로에 연결되어 있고, 그 연결이 끊겼을 때 예상 밖의 폭주가 나타날 수 있습니다.

CTLA-4는 어떤 분자인가

CTLA-4는 T 세포 활성화의 방향을 바꾸는 대표적인 공억제(co-inhibitory) 분자입니다. 간단히 정리하면, T 세포가 항원 자극을 받으면 보조 자극(co-stimulation) 측이 작동하는데, 그 측에서 **CD28**이 “가속 페달”로 비유된다면 CTLA-4는 “브레이크”에 더 가깝습니다.

CTLA-4가 흥미로운 이유는 다음과 같습니다.

- 일반적인 T 세포에서는 활성화 후에 유도되는 경우가 많습니다.
- 반면, 조절 T 세포 집단에서는 비교적 지속적으로(constitutively) 관찰되는 특징이 자주 언급됩니다.
- 또한 CTLA-4는 항원제시세포(APC) 표면의 B7 계열 분자(CD80/CD86)와 결합하여 CD28 신호를 약화시키는 방식으로 면역 반응의 과열을 막을 수 있습니다.

이 논문이 던진 질문은 그럼 이것입니다.

“IL-2 결손에서 브레이크 회로가 충분히 작동하지 않는다면, CTLA-4를 강제로 높였을 때 병이 꺾이는가?”

연구 설계: CTLA-4 형질전환(transgenic) 발현을 IL-2 결손에 없다

연구진은 IL-2 결손 마우스에 CTLA-4 형질전환(transgenic) 유전자를 도입하여, T 세포에서 CTLA-4가 안정적으로 발현되도록 만들었습니다. 이후 관찰 지점은 크게 네 가지입니다.

1. CTLA-4가 실제로 CD4⁺, CD8⁺ T 세포에서 잘 발현되는가
2. 림프 조직 축적(예: 비장 비대)과 림프구 팽창이 줄어드는가
3. 자가면역 용혈성 빈혈이 예방되는가
4. 대장염은 어떻게 되는가

이 흐름은 “표현형 확인 → 면역 항상성 지표 → 치명 합병증”으로 이어지는 정석적인 설계이면서도, 결론이 단순하지 않다는 점에서 흥미롭습니다.

핵심 결과 1: 림프구 과증식과 비장 비대가 뚜렷하게 줄어듭니다

CTLA-4 형질전환을 넣은 IL-2 결손 마우스에서는, 진행성 림프구 축적(progressive lymphoaccumulation)이 줄어드는 경향이 나타납니다. 실험에서는 비장 무게(spleen weight) 같은 지표를 통해, 시간이 지날수록 악화되는 방향이 CTLA-4 과발현에서 상당 부분 제어된다는 점이 강조됩니다.

이 결과는 “IL-2가 없을 때도 CTLA-4 브레이크를 강화하면 말초 T 세포 풀의 폭주가 꺾일 수 있다”는 직관을 강하게 지지합니다. 다시 말해, IL-2 결손 종후군의 중요한 구성 요소가 “효과 T 세포가 과도하게 팽창하는 문제”라는 점이 더 선명해집니다.

핵심 결과 2: 자가면역 용혈성 빈혈은 매우 강하게 억제됩니다

이 논문의 가장 극적인 성과는 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia) 축입니다. IL-2 결손 마우스에서 시간이 지나며 나타나는 빈혈 악화와 면역글로불린 패턴 변화(자가면역성 항체 반응을 시사하는 방향)는 CTLA-4 과발현에서 크게 완화됩니다.

여기서 중요한 해석은 단순히 “CTLA-4가 좋다”가 아닙니다. 이 결과는 IL-2 결손에서 발생하는 치명적 자가면역이, 적어도 상당 부분은 **말초 효과 T 세포의 과활성화와 그 연쇄 반응**으로 설명될 수 있음을 시사합니다. 즉, Treg를 직접 복원하지 않더라도, 효과 T 세포에 걸리는 브레이크를 강화하면 병태의 큰 축이 흔들릴 수 있다는 뜻입니다.

핵심 결과 3: 그러나 대장염(colitis)은 완전히 사라지지 않습니다

이제부터가 이 논문의 ‘진짜 메시지’에 가깝습니다. CTLA-4 과발현이 림프구 과증식과 용혈성 빈혈을 강하게 억제했는데도, **대장염(colitis)**은 완전히 해결되지 않을 수 있습니다. 장 점막(mucosa)으로 림프구가 침윤하는 양상이 남는다는 관찰은, IL-2 결손 증후군을 하나의 경로로만 단정하기 어렵게 만듭니다.

여기서 얻을 수 있는 가장 실용적인 결론은 다음입니다.

- IL-2 결손에서 “전신성 림프구 폭주/자가면역”과
- “장 점막 염증(대장염)”은 같은 출발점(IL-2 결손)에서 시작하더라도, **서로 다른 조절 지점과 환경 요인**을 가질 수 있습니다.

특히 장 염증은 면역세포만의 문제가 아니라, 장내 환경과 점막 면역의 특수성이 깊게 얹혀 나타나는 경우가 많습니다. 따라서 CTLA-4라는 단일 브레이크를 강화했다고 해서 장 점막 수준의 병태까지 완전히 정리되지 않는다는 점은 오히려 자연스럽습니다.

논문이 제시하는 해석: CTLA-4는 Treg 자체보다 ‘일반 T 세포’의 팽창을 누르는 데 더 직접적일 수 있습니다

이 연구가 주는 균형 잡힌 시각은, CTLA-4의 효과를 Treg 집단의 변화로만 돌리지 않는다는 점입니다. 즉, 병태의 개선이 “Treg를 되살려서”라기보다, 주로 **말초의 일반적인 효과 T 세포(effector T cell) 활성화와 팽창을 제어한 결과**로 해석됩니다.

이 관점은 조절 T 세포의 중요성을 약화시키지 않습니다. 오히려 다음을 분명히 합니다.

- 면역 항상성은 “조절 T 세포가 무엇을 하느냐”만으로 유지되지 않습니다.

- 효과 T 세포가 어느 정도까지 커질 수 있는지, 어떤 브레이크가 작동하는지 또한 동일하게 중요합니다.
- IL-2 결손처럼 시스템 전체가 뒤틀린 상황에서는, 서로 다른 브레이크가 서로 다른 장기에서 다른 성적표를 받을 수 있습니다.

정리하며

Hwang 등(2004)은 IL-2 결손 마우스의 치명적 증후군이 단일한 설명으로 환원되지 않음을 보여 줍니다.

- CTLA-4 형질전환 발현은 림프구 과증식과 자가면역 용혈성 빈혈을 매우 강하게 억제합니다.
- 그러나 대장염은 완전히 해결되지 않을 수 있으며, 이는 장 점막 염증이 별도의 조절 회로와 환경 요인을 갖는다는 가능성을 남깁니다.
- 결국 IL-2 결손 병태는 “전신 면역 항상성 붕괴”와 “점막 면역 붕괴”가 겹쳐 보이는 복합 현상일 수 있습니다.

조절 T 세포(regulatory T cell)를 더 깊이 이해하고 싶을 때, 이 논문은 “Treg만 보지 말고, 효과 T 세포의 브레이크와 장기 특이성까지 함께 보라”는 좋은 기준점을 제공합니다.

관련 글

[IL-2 결핍 마우스가 뒤흔든 패러다임: 성장 인자를 넘어 조절자로](#)

[CTLA-4와 조절 T 세포: Kaya Wing의 Science 2008 논문 읽기](#)

[활성화 마커 CD25가 조절 T세포가 된 천재적인 발상은 어디서 나왔을까?](#)

[IL-2 신호의 두 얼굴: CD25⁺ T세포와 말초 자기내성의 실험적 증거](#)

관련 문헌

- Hwang, Kwang Woo, et al. "Transgenic Expression of CTLA-4 Controls Lymphoproliferation in IL-2-Deficient Mice." *Journal of Immunology*, vol. 173, no. 9, 2004, pp. 5415–5424. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.9.5415>
 - Sadlack, Birgit, et al. "Ulcerative Colitis-Like Disease in Mice with a Disrupted Interleukin-2 Gene." *Cell*, vol. 75, no. 2, 1993, pp. 253–261. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80067-O](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80067-O)
 - Sadlack, Birgit, et al. "Generalized Autoimmune Disease in Interleukin-2-Deficient Mice Is Triggered by an Uncontrolled Activation and Proliferation of CD4+ T Cells." *European Journal of Immunology*, vol. 25, no. 11, 1995, pp. 3053–3059. <https://doi.org/10.1002/eji.1830251111>
-

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.