

## CTLA-4 control over FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cell function

Kaya Wing et al. · Science · 2008

FOXP3<sup>+</sup> 조절 T 세포에 항상 발현되는 CTLA-4가 in vivo 억제 기능에 필수적이며, Treg 특이적 CTLA-4 제거만으로도 치명적인 전신 자가염증이 유발됨을 명확히 증명한 연구.

## 방대한 실험으로 구성된 인상적인 논문

오늘 정리할 논문은 2008년 10월 science에 실린 연구입니다.

제1저자는 **Kaya Wing**으로, 당시 스웨덴 카롤린스카 연구소(Karolinska Institute) 출신의 젊은 포스트닥 연구자였습니다. 그녀는 이후 일본으로 건너가, 조절 T 세포 연구의 핵심 인물인 **Shimon Sakaguchi** 교수와 함께 연구를 수행했고, 그 결과물이 바로 이 논문입니다.

이 논문이 특히 인상적인 이유는 실험의 **양과 밀도**에 있습니다.

본문에는 4개의 메인 Figure가 제시되어 있는데, 각 Figure마다 약 10개 내외의 서브 패널이 포함되어 있습니다. 사실상 Figure 하나가 하나의 독립적인 실험 묶음이라고 봐도 무방합니다. 여기에 더해, 온라인 부록(supplementary material)에는 추가 Figure가 13개나 실려 있습니다.

말 그대로, 이 논문 전체가 **조절 T 세포**(regulatory T cell)와 **CTLA-4**의 기능을 다각도로 해부한 거대한 실험 집합체라고 할 수 있습니다. 개인적으로는 제 설명만으로 만족하지 마시고, 반드시 원문을 직접 구해 차분히 읽어보시기를 권해 드립니다.

## 조절 T 세포 이야기의 출발점

이 논문의 배경을 이해하려면 시간을 꽤 거슬러 올라가야 합니다.

출발점은 1960년대 초반, **Jacques Miller**가 수행한 고전적인 흉선 절제(thymectomy) 실험입니다.

그는 생후 초기 마우스에서 흉선을 제거한 뒤 성장 과정을 관찰했습니다. 흥미롭게도, 첫 4주 정도는 겉으로 보기에 큰 문제가 없어 보였습니다. 하지만 면역계는 이미 심각하게 손상된 상태였습니다. 이후

시간이 지나면서 이 마우스들은 GVH(graft-versus-host) 질환과 유사한 증상을 보이기 시작했고, 활성화된 T 세포가 전신 장기에 침윤하며 결국 조기 사망에 이르렀습니다.

이 현상은 훗날 우리가 **조절 T 세포**라고 부르게 되는 세포 집단의 존재를 암시하는 최초의 단서였습니다.

## IL-2와 음성 피드백이라는 관점

1980년대 초반부터 면역학자들은 인터루킨-2(interleukin-2, IL-2)를 본격적으로 연구하기 시작했습니다. 당시 한 내분비학자는 이런 질문을 던졌습니다.

“이 시스템을 진짜 호르몬 시스템이라고 부르려면,  
호르몬 스스로를 조절하는 음성 피드백 고리가 존재해야 하지 않겠는가?”

당시에는 실험적으로 이를 명확히 증명하기 어려웠지만, 시간이 지나며 조절 T 세포가 바로 **IL-2 시스템의 음성 피드백 회로** 중 하나라는 점이 분명해졌습니다. 이 관점에서 보면, 조절 T 세포는 단순한 억제 세포가 아니라 면역 항상성(homeostasis)을 유지하는 핵심 구성 요소입니다.

## CTLA-4의 발견과 종양 면역으로의 확장

1980년대 후반, 공동자극(co-stimulation)과 공동억제(co-inhibition)를 연구하던 과정에서 CTLA-4(Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4)가 발견됩니다.

1995년에는 CTLA-4 전신 노크아웃(knockout) 마우스가 만들어졌는데, 이 마우스들은 흥선 절제 마우스와 놀랍도록 유사한 경과를 보였습니다. 초기에는 멀쩡해 보이다가, 곧 전신 염증과 T 세포 과활성으로 생후 3주 내 대부분 사망했습니다.

이후 1990년대 중반, CTLA-4를 항체로 차단하면 종양 거부 반응이 강화된다는 사실이 보고되면서, 오늘날의 **면역관문 억제제**(immune checkpoint inhibitor) 개념으로 이어지게 됩니다.

동시에, 조절 T 세포가 항원제시세포(APC)가 존재할 때만 억제 기능을 발휘한다는 사실이 알려지면서, 자연스럽게 이런 질문이 등장했습니다.

“조절 T 세포의 억제 기능을 실제로 매개하는 분자가  
바로 CTLA-4가 아닌가?”

## Kaya Wing 논문의 핵심 전략

Kaya Wing의 논문이 택한 전략은 매우 명확했습니다.

**“조절 T 세포에서만 CTLA-4를 제거하면 어떤 일이 벌어질까?”**

이를 위해 연구진은 FOXP3 프로모터에 의해 Cre가 발현되도록 설계된 조건부 노크아웃 마우스를 제작했습니다. 이 시스템에서는 FOXP3<sup>+</sup> 조절 T 세포에서만 CTLA-4 유전자가 선택적으로 제거되고, 다른 T 세포들은 정상적으로 CTLA-4를 유지합니다.

이 접근법 덕분에, CTLA-4가 **어느 세포에서, 어떤 방식으로** 억제에 관여하는지를 분리해서 관찰할 수 있었습니다.

## Treg에서 CTLA-4를 제거했을 때 벌어지는 일

결과는 매우 분명했습니다.

조절 T 세포에서만 CTLA-4를 제거한 마우스들은, 전통적인 CTLA-4 전신 노크아웃보다는 조금 더 오래 살았지만, 결국 대부분 치명적인 전신 자가염증으로 사망했습니다.

비장과 림프절은 활성화된 T 세포로 가득 차 비대해졌고, 심장과 폐, 위장관 등 여러 장기에 염증 세포 침윤이 관찰되었습니다. 혈청에서는 IgE가 극적으로 증가했고, 다양한 염증성 사이토카인 발현도 동반되었습니다.

즉, **겉보기에는 정상적인 조절 T 세포처럼 보이지만, CTLA-4가 없는 순간 조절 기능은 사실상 무너진**다는 점이 명확히 드러났습니다.

## 종양 면역이라는 또 다른 얼굴

흥미롭게도, 같은 마우스들은 종양 면역 실험에서는 정반대의 결과를 보였습니다.

백혈병 세포를 이식했을 때, 정상 마우스들은 종양을 제거하지 못한 반면, Treg 특이적 CTLA-4 결손

마우스들은 종양을 훨씬 효과적으로 제거했습니다.

이는 CTLA-4와 조절 T 세포가 지닌 **면역 조절의 양면성**, 즉 자가면역을 억제하는 동시에 종양 면역을 억누른다는 사실을 극적으로 보여줍니다.

## 이 논문이 남긴 결론

저자들이 내린 결론은 분명합니다.

FOXP3<sup>+</sup> 조절 T 세포에 발현된 CTLA-4는 in vivo와 in vitro에서의 억제 기능에 필수적이며, 이 억제는 항원제시세포의 CD80·CD86(B7 분자)를 조절하는 방식으로 작동합니다.

이 관점에서 CTLA-4는 자가면역, 알레르기, 종양 면역을 아우르는 **핵심 조절 스위치**이며, 잘만 조절한다면 다양한 질환 치료에 응용할 수 있는 매우 중요한 표적입니다.

## 그 이후의 이야기

이 논문 이후에도 연구는 계속 이어졌습니다.

Kaya Wing은 일본에서의 포스트닥을 마친 뒤 스웨덴으로 돌아가 독립 연구실을 꾸렸고, 2016년에는 성체에서 유도적으로 CTLA-4를 제거하는 모델을 통해 또 다른 중요한 질문을 던집니다.

이제 우리는 거의 현대 면역학의 최전선에 와 있다고 해도 과언이 아닙니다.

앞으로 다루게 될 후속 연구들 역시, 이 2008년 논문을 이해하고 나면 훨씬 또렷하게 보일 것입니다.

### 관련 글

성체에서 CTLA-4를 없애면 정말 자가면역이 생길까: PNAS 2016 논문 정리

면역관문억제제의 부작용은 왜 자가면역처럼 나타나는가

Treg는 '억제'만 하는가, 아니면 죽이는가: 2007년 Nature Immunology가 제시한 사이토카인 결핍 아폽토시스

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

## 관련문헌

1. Wing, Kaya, et al. "CTLA-4 Control over FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T-Cell Function." Science, vol. 322, no. 5899, 2008, pp. 271-275. <https://www.science.org>
2. Sakaguchi, Shimon, et al. "Regulatory T Cells and Immune Tolerance." Cell, vol. 133, no. 5, 2008, pp. 775-787. <https://www.cell.com>
3. Miller, Jacques F. A. P. "Immunological Function of the Thymus." The Lancet, vol. 278, no. 7205, 1961, pp. 748-749. <https://www.thelancet.com>

---

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.