

## 문제 제기: IL-2의 수용체가 억제세포의 마커이라는 생각은 정말 엉뚱한 선택 아니었을까?

지금의 시점에서 보면, **CD25가 조절 T세포(regulatory T cell)의 표지자**라는 사실은 너무나 당연하게 느껴집니다.

하지만 1995년 당시로 돌아가 보면, 이 선택은 꽤 엉뚱해 보였습니다.

CD25는 잘 알려진 **활성화 T세포 마커**였습니다.

IL-2 수용체의  $\alpha$ 사슬로서, 항원 자극을 받은 T세포가 증식 단계로 들어갈 때 발현이 증가하는 분자였습니다.

그런 분자가, 면역 반응을 **억제**하는 세포의 표지자일 것이라고 예측하는 것은 상식적으로 어색해 보였습니다.

그렇다면 질문은 이것입니다.

“왜 사카구치는 하필 CD25를 조절 T세포의 후보로 보았을까?”

이 질문에 답하기 위해서는, **결과를 아는 현재의 시점이 아니라, 그가 당시 무엇을 알고 있었고, 무엇을 모르고 있었는지로 돌아가야 합니다.**

## 사카구치가 이미 붙잡고 있던 확실한 현상

1995년 논문은 갑자기 튀어나온 아이디어의 산물이 아닙니다.

사카구치는 그 이전부터 **말초 자기내성**이라는 문제를 오랫동안 추적해 오고 있었습니다.

그가 이미 확신하고 있던 사실은 다음과 같습니다.

첫째, 말초에는 **자가면역을 억제하는 특정 T세포 집단이 반드시 존재한다**는 점입니다.

신생아 흉선 절제 모델에서, 특정 T세포를 제거하면 자가면역이 발생하고, 다시 넣어주면 억제되는 현상은 반복적으로 관찰되었습니다.

둘째, 이 세포들은 **항원 자극이 있을 때 잠깐 생겼다가 사라지는 세포가 아니라**, 정상 개체의 말초에 **항상 일정 비율로 존재**해야 했습니다.

셋째, 이 세포들은 **폭발적으로 증식하지 않는다**는 점입니다.

자가면역을 일으키는 병원성 T세포들과 달리, 억제 기능을 하는 세포들은 눈에 띄는 증식 패턴을 보이지 않았습니다.

이 세 가지 조건을 동시에 만족하는 T세포 집단은, 생각보다 찾기 어려운 존재였습니다.

## 여기서 IL-2-CD25 축이 다시 등장한다

이 지점에서 사카구치는, 당시 이미 잘 연구되어 있던 **IL-2 시스템**을 다시 바라봅니다.

IL-2는 T세포 증식의 핵심 성장 인자입니다.

IL-2를 만들어 분비하는 T세포는 대개 강하게 활성화되고, 빠르게 증식합니다.

그런데 사카구치가 찾고 있던 세포는 정반대였습니다.

- 스스로는 잘 증식하지 않지만
- 말초에서 오래 살아남고
- 다른 T세포의 반응을 억제한다

그렇다면 이런 세포는 IL-2를 **만들어 쓰는 세포**일 가능성은 낮습니다.

대신, **외부에서 만들어진 IL-2를 아주 효율적으로 이용하는 세포**일 가능성은 없을까요?

이 질문이 바로 사고의 전환점입니다.

## “만드는 세포”가 아니라 “가장 잘 잡아먹는 세포”

IL-2 신호에 가장 민감한 세포는 어떤 세포일까요?

정답은 명확합니다. **고친화성 IL-2 수용체를 가진 세포**입니다.

고친화성 IL-2 수용체는  $\alpha$ 사슬(CD25),  $\beta$ 사슬,  $\gamma$ 사슬로 구성됩니다.

이 중 CD25는 리간드 결합 친화도를 결정하는 핵심 요소입니다.

사카구치는 여기서 다음과 같은 가설을 세웁니다.

“말초에서 항상 존재하면서,  
스스로는 크게 증식하지 않지만,  
다른 T세포의 반응을 억제하는 세포는  
**IL-2를 가장 잘 ‘잡아먹는’ 세포일 수 있다.**”

이 가설을 따르면, CD25는 더 이상 엉뚱한 선택이 아닙니다.  
오히려 **현상을 설명하기 위해 가장 합리적으로 떠올릴 수 있는 분자**가 됩니다.

## “활성화 마커일 뿐”이라는 반론을 넘어서다

물론 당시에도 즉각적인 반론이 있었습니다.

CD25는 활성화 T세포에서도 발현되기 때문에, 이것만으로 세포 집단을 정의하는 것은 위험하다는 지적이었습니다.

사카구치는 이 문제를 **말로 설득하지 않았습니다. 실험으로 밀어붙였습니다.**

- CD25<sup>+</sup> T세포를 제거하면 자가면역이 발생하고
- CD25<sup>+</sup> T세포를 다시 넣어주면 자가면역이 억제된다

이 현상은 항원 자극 여부와 무관하게 관찰되었습니다.

즉, CD25 발현은 단순한 “일시적 활성화 상태”가 아니라,  
**기능적으로 구별되는 세포 집단의 표지자**라는 점이 in vivo에서 입증된 것입니다.

## 이 선택이 ‘천재적’인 이유

사카구치의 CD25 선택이 인상적인 이유는,  
그가 분자 기전이나 전사인자를 먼저 찾으려 하지 않았기 때문입니다.

그는 먼저 이렇게 생각했습니다.

""이 현상을 유지하는 세포는  
반드시 생존과 기능을 설명할 수 있는 전략을 가지고 있을 것이다.""

그리고 그 전략을 **IL-2 이용 방식**이라는 관점에서 해석했습니다.  
CD25는 그 해석의 출발점이자, 실험적으로 검증 가능한 가설이었습니다.

결과적으로 이 선택은 조절 T세포라는 개념을 실험적으로 고정시키는 결정적 단서가 되었습니다.  
그러나 그 출발점은, 놀랍도록 단순한 질문이었습니다.

## 정리하며

CD25는 처음부터 조절 T세포의 표지자로 "발견된" 분자가 아닙니다.  
**말초 자기내성이라는 현상을 끝까지 밀어붙여 생각한 결과,**  
그 가설을 시험하기 위해 선택된 분자였습니다.

그래서 이 선택은 엉뚱해 보이지만, 동시에 매우 실험가다운 선택입니다.

"결과를 알고 나면 당연해 보이지만,  
결과를 모른 상태에서 이런 질문을 던질 수 있었던 점,  
그 지점에 바로 사카구치 논문의 진짜 천재성이 있습니다."

### 관련 글

**FOXP3와 조절 T 세포의 탄생: 말초 관용의 분자적 기초**

**IL-2 신호의 두 얼굴: CD25<sup>+</sup> T세포와 말초 자기내성의 실험적 증거**

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

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

