



자가면역질환 소개

Introduction to Autoimmune Disease

김진이 · 최종선 | 강원대 미생물학교실 | Jini Kim, MS · Jongseon Choe, PhD
Department of Microbiology and Immunology, Kangwon National University College of Medicine
E-mail : jchoe@kangwon.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 638 - 644

Abstract

The immune system maintains the integrity of our bodies by warding off intruding microorganisms, but by sustaining tolerance to our own tissues. The immunologic tolerance is established by several layers of safeguards, including physical elimination of self-reactive lymphocytes during their development in the central lymphoid organs, anergy induction in autoreactive lymphocytes before their emigration to the periphery, or production regulatory T lymphocytes that suppress the activation, proliferation, and differentiation of various effector cells. The major regulatory T lymphocytes display their phenotype as CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ and constitute about 10% of the peripheral T lymphocytes. Even with these safeguards, the immunologic tolerance sometimes fails and generates autoimmune diseases. Scientists studying the pathogenesis of autoimmune diseases pay particular attention to a CD4⁺ T lymphocytes subset, Th17 lymphocytes, distinct from Th1 and Th2. Th17 produces diverse proinflammatory cytokines including IL-17 and TNF- α . Th17 and these cytokines are causatively associated with many episodes of autoimmune diseases. Accumulated data reveal the critical role of Th17 cells in the pathology of autoimmunity and portray them as an important target in the treatment of various autoimmune diseases. In this article, we will describe the main characteristics of regulatory T cells and Th17 cells and their cellular and molecular mechanisms of protective or destructive functions, respectively.

Keywords: Autoimmune disease; Immunologic tolerance; Regulatory T cell; Th17

핵심용어: 자가면역질환; 면역관용; 조절 T 림프구; Th17 세포

면역관용과 자가면역질환

인간의 면역계는 인체를 침입한 미생물을 공격하여 제거하는 강력한 힘을 지녔지만 자기 관용성(self-tolerance)이 있어서 자기 조직을 공격하지 않는다. 자기 관용성을 유지하는 일은 개체의 생존과 직결된 문제이기 때문에 면역계는 몇 겹의 안전장치를 마련하였다. 면역계가 수없이 많은 종류의 항원에 특이적으로 반응할 수 있는 다양

성은 림프구가 세포막에 발현하는 항원 수용체의 다양성에 기인한다. 다양하게 생겨난 항원 수용체의 종류에는 자기 항원과도 반응하는 수용체가 포함되어 있기 때문에 이들을 제거하거나 억제하는 기전이 요구된다(1). 림프구가 조절 모세포로부터 성숙한 세포로 분화하는 과정에서 자기 항원과 반응을 하는 세포는 세포사멸을 유도하여 제거함으로써 위험 요인을 근본적으로 예방하는 방법, 자기를 인식하는 항원 수용체를 다시 만들어서 인식하지 못하도록 수용체를

교정하는 방법, 자기와 반응하는 림프구를 무반응 세포가 되게 하여 말초로 내보내는 방법 등이 있다. 이 때 생성되는 림프구의 운명은 항원 수용체와 자기 항원과의 반응 정도에 의해 결정된다. 즉, 자기 항원에 대한 반응성이 너무 크거나 너무 작은 림프구는 세포자멸 방식으로 제거되며 반응성이 중간 정도인 림프구는 살아남아 말초 조직으로 이동한다. 이러한 림프구 선택 과정은 근본적으로 몇 가지 위험을 안고 있다. 먼저, 자기 항원에 대한 반응성이 문제가 될 정도로 큼에도 불구하고 제거되지 않고 무반응 상태가 되어 말초 조직으로 이동한 림프구는 미세 환경에서 어떤 자극을 받아서 활성화될 수 있다. 자기 항원에 대한 반응성이 중간인 림프구도 마찬가지로 미세 환경에서 자기 조직을 공격할 정도로 반응성이 증가할 수 있다. 또한 침입한 미생물에 대하여 일어나는 면역반응이 제대로 조절되지 않으면 활성화된 면역세포들이 자기 조직에 해를 입히게 된다. 이러한 잠재적인 위험은 T 림프구의 아집단인 조절 T 림프구(regulatory T cell, Treg)에 의해 통제되고 있다(2). 이렇게 면역관용이 여러 단계에 걸쳐서 획득되기 때문에 각 단계가 제대로 작동하지 않게 되면 자기 조직은 림프구의 공격을 받게 된다. 다양한 가능성에 의하여 면역계의 자기 관용성이 파괴된 경우를 자가면역이라 부르며 구체적으로 증상이 나타나면 자가면역질환이라고 한다. 항원에 대한 다양한 수용체를 지닌 림프구는 T 림프구와 B 림프구이기 때문에 자가면역질환은 자기 항원과 반응하는 작동 T 림프구 또는 항체에 의해 일어난다. 사실 건강한 사람에게서도 자기 조직과 반응하는 T 림프구 및 항체가 발견되지만 이들은 아주 적은 수와 양으로 존재하기 때문에 아무런 병적 증상을 유발하지 않는다. 그렇지만 면역관용이 깨지면서 적은 수의 자기 반응성 T 림프구가 말초에서 크게 증식하여 자가면역질환을 나타내는 것이다. 일반적으로 자가면역질환의 발생 기전으로는 면역계에 숨겨진 자기 항원의 노출, 미생물과 자기 항원의 구조적 유사성, 제2형 주조직적합항원의 부적절한 발현, B 림프구 다클론활성 등이 제시되고 있으며 이들 각각을 뒷받침하는 증거와 동물모델이 알려져 있다(3).

본 논문에서는 면역관용 유지에 결정적인 역할을 하는

Treg과 자가면역질환의 주요 병인 세포로 관심이 집중되고 있는 Th17에 대한 주요 연구 결과를 살펴보고자 한다.

면역관용과 조절 T 림프구

오래 전부터 억제 기능을 지닌 T 림프구의 존재를 암시하는 여러 가지 현상이 발견되었다. CD8⁺ 억제 T 림프구가 이와 같은 기능을 할 것으로 여겨졌지만(4), CD4⁺ T 림프구가 주로 이러한 역할을 수행하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 자가면역성 갑상선염과 제1형 당뇨병이 걸린 동물에 같은 유전형의 동물에서 얻은 CD4⁺ T 림프구나 CD4⁺CD8⁻ 흉선세포를 주입하면 자가면역을 억제하는 것을 발견하였다(5). 그 후 실험동물에 CD25⁺ T 림프구를 제거한 T 림프구 집단을 이식하였을 때 자가면역질환이 일어나지만 CD4⁺CD25⁺ T 림프구를 함께 주입하면 자가면역 반응이 억제되는 것을 발견하였다(6). 이는 T 림프구에 자가면역을 유발하는 작동세포와 이를 억제하는 Treg이 있다는 것을 의미한다. 이렇게 Treg의 실체가 밝혀졌으며 현재 CD4⁺CD25⁺을 표지자로 사용하고 있다. 면역관용과 자가면역질환에서 차지하는 Treg의 중요성은 Foxp3에 돌연변이가 생긴 scurfy 생쥐에서 분명하게 드러나고 있다. Foxp3는 Treg 생성을 결정하는 전사인자인데, scurfy 생쥐는 CD4⁺ T 림프구의 과도한 활성화와 염증성 사이토카인의 과도한 생성으로 생후 한 달만에 죽고 만다(7). 사람에서도 Foxp3 유전자의 돌연변이는 유전질환인 IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)의 원인으로 밝혀졌다(8). IPEX 환자는 제1형 당뇨, 알레르기, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 등 많은 자가면역질환을 겪는다.

흉선에서 생산되는 다른 T 림프구는 미분화된 성숙한 세포이지만 Treg은 이미 억제 기능을 지닌 분화된 세포이며, 흉선에서 이미 자기항원에 의해 자극을 받은 세포이다(9). Treg은 흉선 T 림프구의 5% 정도를 차지하며, 말초 기관에 존재하는 CD4⁺ T 림프구의 10~15%를 구성하지만 CD8⁺ T 림프구에는 1% 이하이다(7). Treg은 주로 흉선에서 생산되지만 말초 면역기관에서 일어나는 면역반응 과정에서

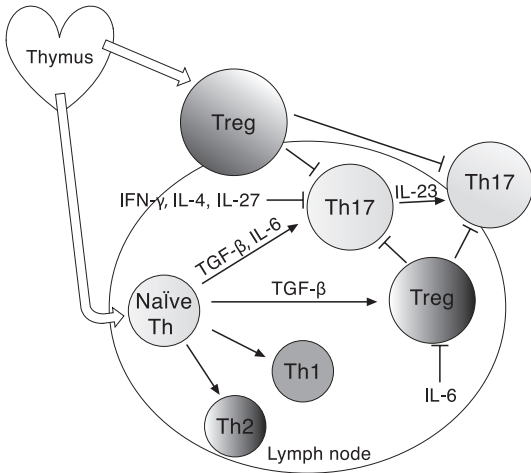


Figure 1. Differentiation pathway of murine Treg and Th17 cells.

도 생성되는 것으로 알려졌다(8). 말초에서 생산되는 Treg 분화에 TGF- β 가 필수적이다. Treg의 세포막에 발현된 항원 수용체인 TCR (T cell receptor)은 수림프구처럼 항원 특이성이 다양하다. 다만 후자보다 자기 조직에 반응하는 세포가 훨씬 많다는 점이 다르다. 즉, 흉선에서 선택과정을 거칠 때 주 조직적합항원과 자기 펩타이드 복합체에 대한 친화도가 다른 T 림프구에 비해 크다는 말이다. 이렇게 자기 반응성이 훨씬 높음에도 불구하고 Treg이 자기 조직에 거의 해를 입히지 않는 것은 이 세포가 염증성 사이토카인을 거의 생산하지 않기 때문이다(10).

Treg의 임상적 응용을 생각할 때 많은 연구진들이 그 작용 기전을 이해하려고 한다는 것은 당연한 일이다. 현재까지 알려진 바에 의하면 Treg은 사이토카인을 매개로 또는 직접적인 세포 접촉을 통하여 주변 세포에 억제 기능을 나타내는 것으로 보인다. Treg이 분비하는 사이토카인 가운데 IL-10, TGF- β , IL-35 등이 강력한 억제 기능을 나타낸다(11). 억제성 사이토카인을 분비할 뿐만 아니라 Treg은 작동 T 림프구에 필요한 사이토카인인 IL-2를 흡착함으로써 조절 기능을 나타낸다. Treg의 표지자로 잘 알려진 CD25가 IL-2의 특이 수용체이다. Treg의 IL-2 의존성은 이 세포가 생존과 증식에 필수적인 IL-2를 거의 생산하지 않는 사실에 기인하는 것으로 보인다. 직접적인 세포 접촉

으로는 마치 세포독성 T 림프구의 작용 기전과 유사한 방법으로 접촉 세포의 활성을 억제하는 것으로 보고된다. 즉, granzyme와 perforin을 접촉 세포에 방출하여 세포 사멸을 유도하는 것이다. CTLA-4도 Treg의 기능에 중요한 것으로 나타났는데, Treg 세포에만 CTLA-4 유전자를 제거한 경우 자가면역과 과도한 염증이 유발되었다(12, 13). CTLA-4는 Treg 세포에 항상 높은 수준으로 발현되어 있는 분자이다. Treg은 CTLA-4와 LFA-1에 의존적인 방식으로 직접 수지상세포(dendritic cell, DC)에 접촉하여 CD80과 CD86의 발현을 감소시켜 DC의 기능을 억제하는 것으로 보고되었다(14). Treg은 이렇게 사이토카인을 분비하거나 세포와의 직접적인 접촉에 의하여 다양한 작동세포의 활성화, 증식, 사이토카인 생산, 조직으로의 이동 등 여러 단계에 걸쳐 억제 활성을 나타내는 것이다(15). 병소 부근의 림프절에서 수지상세포에 의한 작동 T 림프구 생산을 막으며 또한 병소에서 적극적으로 세포 억제 활성을 나타내는 것으로 보인다(16). Treg 세포의 억제 대상 가운데 자가면역질환에서 가장 주목되는 세포가 Th17 림프구이다(Figure 1).

자가면역질환과 Th17 림프구

80년대 중반 Mosmann 등은 보조 T 림프구(Th)를 사이토카인 분비 양상에 따라 Th1과 Th2라는 두 세포집단으로 나눌 수 있다고 제안하였다(17). Th1 세포는 대표적으로 IFN- γ 를 분비하여 대식세포 등을 활성화함으로써 세포성 면역반응을 유도하고 B 림프구의 분화도 세포성 면역반응을 강화하는 방향으로 이끈다. 이는 세포 내부에 침투한 미생물에 대한 가장 효율적인 방어 기전이다. Th2 세포는 IL-4, IL-5 등의 사이토카인을 분비하는데 이들은 호산구를 유인하여 기생충에 대한 방어를 담당하며 B 림프구가 IgE를 생산하도록 유도함으로써 기생충 방어 및 알레르기 반응을 일으킨다. 성숙한 CD4⁺ T 림프구가 Th1과 Th2 작동세포로 분화하는 것은 미세환경의 사이토카인 조건에 의해서 큰 영향을 받는다. 예를 들어 IL-12은 Th1으로의 분화를 유도하고 IL-4는 Th2로의 분화를 유도한다. 하지만 Th1 사이토카인인 IFN- γ 는 Th2 생산을 억제하고, IL-4는 Th1 생산을

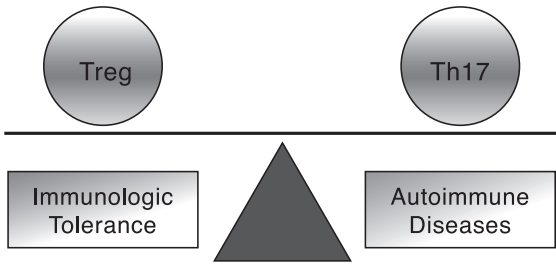


Figure 2. The critical role of Treg and Th17 in immunologic self-tolerance and autoimmune diseases.

억제하기 때문에 Th1과 Th2로의 분화는 상호 배타적 또는 경쟁적으로 일어난다. Th1/Th2 패러다임이 제안되면서 이를 가지고 자가면역질환을 이해하려고 하였다. 즉, Th1 세포와 Th2 세포의 불균형 때문에 자가면역질환이 유발된다고 본 것이다. Th1으로의 분화가 과도하게 진행되기 때문에 조직을 파괴하는 염증성 자가면역질환이 유발된다고 생각하였다. 그러나 IFN- γ 나 IFN수용체가 결핍된 생쥐가 CIA (collagen-induced arthritis)와 EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis)를 일으키는 것으로 나타났다. CIA는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)의, 그리고 EAE는 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS) 동물모델이며, 이 두 질병은 Th1 세포에 의해 일어나는 것으로 이해하고 있었다. 또한 Infante-Duran 등은 어떤 세균이 Th 세포에서 매우 높은 수준의 IL-17 mRNA를 유도하였으며 이 Th 세포가 기존의 Th1이나 Th2와는 다르다는 것을 증명하였다(19). Th17이 Th1이나 Th2와는 독립적인 세포라는 결정적인 증거는 IL-23를 없앤 생쥐(IL-23 knockout, KO)에서 나왔다. 이 생쥐는 EAE에 걸리지 않았지만 병소에서 발견되는 IFN- γ 를 생산하는 CD4⁺ T 림프구의 수는 정상 생쥐(wild-type)의 경우와 다르지 않았으며, TNF- α , IL-17, IL-6를 생산하는 T 림프구는 발견되지 않았다(20). 또한 Cua 등은 IL-23 KO과 IL-12 KO 생쥐를 연구하여 전자는 EAE와 CIA에 걸리지 않지만 후자에서는 아주 쉽게 이들 질병이 유도되는 것을 보고하였다(20). Th17 세포 생산은 IFN- γ 와 IL-4에 의해 억제되며, 공동자극분자인 CD28과 ICOS에 의존적이다. TGF- β 를 생

쥐에 주입하면 IFN- γ 양성 세포는 감소하는 반면, IL-17 양성인 세포가 증가한다(18). 성숙한 CD4 T 림프구에 CD3, IL-4, IFN- γ 각각에 대한 항체를 첨가한 다음 TGF- β 1과 함께 배양하면 Th17 세포 생산이 활발하게 일어나는데 이런 현상은 IL-23가 결핍된 T 림프구에서도 발견된다. IL-23는 Th17 생산 자체에는 꼭 필요한 것은 아니지만 Th17 세포의 생존과 증식에 필수적인 것으로 이해되고 있다. Mangan 등은 TGF- β 1이 Treg과 Th17 세포 생산을 유도하는데 TGF- β 1의 양과 IL-6 수준이 역비례하는 것을 밝혔다(21). IL-6는 TGF- β 1에 의한 Foxp3 양성 Treg 세포 생산을 억제하는 활성을 지녔다. IL-1 또한 Th17 세포 생산에 중요한 인자라는 것은 IL-1 수용체가 결핍된 IL-1RI KO 생쥐에서 증명되었다(22). 반면 IL-12/IL-23 계열의 사이토카인인 IL-27은 Th17을 강력하게 억제하는 것으로 알려졌다(23). Th17 세포와 Treg 세포의 생산과 분화 경로를 Figure 1에 정리하였다.

Th17 세포가 어떻게 자가면역질환에서 병인으로 작용하는가? 이 세포는 IL-17과 함께 TNF- α 를 분비한다. TNF- α 가 여러 자가면역질환을 악화시키는 염증성 사이토카인이라는 것은 잘 알려진 사실이며 이에 근거하여 이 사이토카인의 활성을 제어하는 의약품이 임상에서 성공적으로 자리를 잡았다. IL-17은 IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α , VEGF, CSF, MMP 등 다양한 염증성 사이토카인 생산을 유도하여 조직 환경을 병적인 상태로 조성하는 것으로 알려졌다(24). 이들 사이토카인은 RA의 경우, 파골세포 생산과 연골 파괴를 촉진하며 골흡수를 조장하는 인자들이다. 자가면역질환에서 IL-17가 주요한 병리적 사이토카인으로 작용하는 것은 그 수용체를 발현하는 세포가 널리 분포하고 있는 데서도 그 원인을 찾을 수 있겠다. IL-17 수용체는 상피세포, 섬유아세포, B 림프구, T 림프구, 골수 단핵세포, 골수 기질세포, 혈관내피세포 등 다양한 세포에서 발현된다.

맺음말

본 논문에서는 면역관용 유지에 결정적인 역할을 하는 Treg과 면역관용이 깨어져서 생겨난 자가면역질환에서 핵

심적인 병인 세포로 작용하는 Th17에 대하여 서술하였다. 자가면역질환 치료를 위해서는 Treg과 Th17 세포의 균형을 유지하는 것이 목표가 될 것이다(Figure 2). Th17이 우세하여 생긴 질환에 Th17을 제거하거나 Treg의 활성을 향진시킴으로써 면역관용 유지를 위한 균형을 회복할 수 있을 것이다. 두 세포의 생리적 기능에 대한 지식이 축적됨에 따라 이들을 이용한 자가면역질환의 세포 치료를 응용해 볼 수 있다. 위에 기술된 바와 같이 Treg은 자기 항원에 대한 친화도가 크기 때문에 다른 T 림프구를 자극하지 않을 정도의 항원으로 Treg만을 활성화할 수 있을 것이다. 이런 방법은 표적 자기 항원이 확인된 자가면역질환에 적용될 수 있다. 예를 들어, 제1형 당뇨병의 인슐린 수용체, MS의 아세틸콜린 수용체 등이다. 최근 retinoic acid가 TGF- β 가 있는 경우 Treg 생산을 증진시키면서 Th17 생산을 억제하는 것으로 보고된 것은 훌륭한 임상적 적용점이다(25). 적절한 anti-CD3 항체 등을 주입하여 생체에서 다클론의 Treg을 활성화하거나 시험관에서 Treg을 증폭하여 자가면역질환 환자에게 주입하는 치료방법은 곧 임상에 시도될 것으로 보인다. 후자의 경우, 시험관에서 수를 늘릴 Treg을 순수하게 획득하는 것이 가장 중요한 문제일 것이다. 다른 T 림프구에 비해 Treg은 증식력이 작기 때문에 오염된 작동 T 림프구가 우선 증식하여 부작용을 가져올 수 있기 때문이다. 따라서 Treg 추출에 적용할 선택적인 표지분자를 탐색하는 일이 계속되어야 한다. Treg 세포 치료 부작용으로는 주입된 Treg이 인체에서 Th17과 같은 염증성 세포로 전환될 가능성이 있다. 실제로 시험관에서 이같은 사실이 보고되었다(26). 이 외에도 암 발생이 증가할 가능성 등이 있는데, Treg의 기능을 총체적으로 이해하게 되면 수반되는 부작용을 최소화할 수 있을 것이다.

1995년에 그 실체가 확인된 Treg에 비해 2003년과 2005년 사이에 그 존재가 인식된 Th17은 아직 그 발달 과정과 기능 등이 명확하게 밝혀지지 않았으며 이것을 규명하려는 연구가 세계적으로 활발하게 진행되고 있다. 현재까지 주로 동물 모델에서 얻은 결과에 의하면 자가면역질환에서 중요한 병인으로 작용하는 Th17 세포의 생산과 기능을 조절하는 일은 이 세포가 관여하는 많은 질병 치료에 매우 유용할

것이다. 자가면역질환 치료에서 IL-17에 대한 단클론항체, IL-17 수용체를 주입하여 IL-17 활성을 중화하거나 IL-23 또는 IL-6 신호를 차단하여 Th17 세포 생산을 억제하는 방법이 짧은 미래에 임상에 적용될 분야로 보인다. Th17의 출현으로 자가면역질환에서 기존의 Th1/Th2 패러다임을 Th1/Th2/Th17 패러다임으로 발전시켰지만 이 또한 문제가 완전히 해결되었음을 의미하는 것은 아니다. 지금까지 그래왔던 것처럼 실험동물에서 얻은 결과는 사람에게 적용할 수 있는 훌륭한 시발점이 되겠지만, 두 체계 사이에 놓일 수 많은 차이점으로 인하여 인간의 경우에 대한 정교한 분석과 철저한 연구만이 부작용이 적은 임상적 적용으로 이어질 것이다.

* Acknowledgements

이 논문은 2009년도 교육과학기술부 지역거점연구단 육성사업(의료바이오 신소재 융복합연구사업단)과 혈관 연구센터(2009-0062785)의 지원으로 수행되었음.

참고문헌

1. Pulendran B, van Driel R, Nossal GJV. Immunological tolerance in germinal centres. *Immunol Today* 1997; 18: 27-32.
2. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-458.
3. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol* 2007; 95: 51-82.
4. Cantor H, Shen FW, Boyse, EA. Separation of helper T cells from suppressor T cells expressing different Ly components. II. Activation by antigen: after immunization, antigen-specific suppressor and helper activities are mediated by distinct T cell subclasses. *J Exp Med* 1976; 143: 1391-1400.
5. Sakaguchi S, Takahashi T, Nishizuka Y. Study on cellular events in postThymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of LyT1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med* 1982; 156: 1577-1586.
6. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells

- expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164.
7. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787.
 8. Miyara M, Wing K, Sakaguchi S. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3⁺ regulatory T cell activation and expansion. 2009; 123: 749-755.
 9. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, Sakaguchi S. Thymus and autoimmunity: production of CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999; 162: 5317-5326.
 10. Lim HW, Hillsamer P, Kim CH. Regulatory T cells can migrate to follicles upon T cell activation and suppress GC-Th cells and GC-Th cell-driven B cell responses. *J Clin Invest* 2004; 114: 1640-1649.
 11. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DA. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T cell function. *Nature* 2007; 450: 566-569.
 12. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, Ashourian N, Singh B, Sharpe A, Bluestone JA. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000; 12: 431-440.
 13. Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺CD4⁺ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000; 192: 295-302.
 14. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10113-10118.
 15. Tang Q, Bluestone JA. Regulatory T cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol Rev* 2006; 212: 217-237.
 16. Belkaid Y, Tarbell KV. Arming Treg cells at the inflammatory site. *Immunity* 2009; 30: 322-323.
 17. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
 18. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 169-175.
 19. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165: 6107-6115.
 20. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198: 1951-1957.
 21. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the Th17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234.
 22. Sutton C, Brereton C, Keogh B, Mills KHG, Lavelle EC. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1685-1691.
 23. Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, Lee J, de Sauvage FJ, Ghilardi N. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Rev Immunol* 2006; 7: 929-936.
 24. Voo KS, Wang Y-H, Santori FR, Boggiano C, Wang YH, Arima K, Bover L, Hanabuchi S, Khalili E, Zheng B, Littman DR, Liu Y-J. Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4793-4798.
 25. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260.
 26. Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, van Rijssen E, Boots AM, Joosten I. Human CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood* 2008; 112: 2340-2352.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 우리 몸을 유해한 병원균으로부터 지키는 가장 중요한 체계인 면역계가 어떻게 자기 관용성을 유지하는지, 그리고 그 기능에 이상이 있을 때 발생하는 자가면역질환에 대하여 Treg와 Th17 세포를 중심으로 상세히 소개하였다. 또한 자가면역질환의 치료를 위한 Treg와 Th17 기능 조절의 임상적 적용에 대해서도 적절하게 기술하고 있다. 필자들은 자가면역질환 치료를 위해서는 Treg과 Th17 세포의 균형을 유지하는 것이 필요하다는 점을 강조한다. 나아가, 항체나 싸이토카인 수용체 주입을 통하여 Treg와 Th17의 기능을 조절하는 방법이 조만간 임상에 적용될 분야로 전망한다. 그러나 필자들이 지적한 대로 이 방법을 자가면역질환 치료에 적용하기 위해서는 부작용 문제가 해결되어야 한다. 이는 이 세포들의 분화와 기능에 대한 더 많은 연구와 동물실험 결과의 사람 적용을 위한 철저한 임상연구가 병행되어야 가능할 것이다.

[정리: 편집위원회]