



보도시점 제한없습니다

문의 : 담당자 연락처(02-740-8929)

연구단장/연구책임자 최은영 교수(02-740-8919) / 교신저자

연구단/연구진 김주현, 류수정 연구원 (02-3668-7652/ 공동 제1저자

CD8 T 세포의 기억세포로의 분화 프로그램은 CD8 T 세포에 내재되어 있으며 CD4 도움에 의해 결정되지 않는다

- CD8 T 세포의 기억과 관용 형성 기전의 규명 -

논문명 : Memory programming in CD8+ T cell differentiation is intrinsic and is not determined by CD4 help.

□ CD8 T 세포의 기억과 관용 형성의 중요성

- CD8 T 세포는 바이러스나 박테리아와 같은 병원체 및 종양, 이식된 장기 등에서 발현되는 외부 항원을 인지한 후 이 외부항원을 발현하는 세포를 제거하는 기능을 갖는 세포독성 T 세포이다. 외부항원들에 대한 CD8 T 세포 기억의 형성은 이 항원들에 재노출 되었을때 강하고 빠른 면역 반응을 일으켜, 감염 병원체나 종양을 퇴치하는데 기여하기 때문에 면역력 향상에 중요한 요인이다. 감염 병원체 항원에 대한 백신을 접종하는 이유는 바로 이와 같은 T 세포 기억을 형성하기 위함이다.
- 반대로, 특정 항원에 대한 CD8 T 세포의 관용 (tolerance)이 형성하게 되면 그 항원들이 제거되지 않고 받아들여지게 되는데, 이식거부 반응이나 자가면역 질환이 억제되기 위해서는 이식 항원이나 자가 항원에 대한 관용의 형성이 중요하다.

□ CD8 T 세포의 기억과 관용 형성 기전의 규명

- CD8 T 세포가 특정항원에 대하여 기억을 형성하기 위해서는 활성화된 독성 CD8 T 세포 숫자가 증폭되어 항원을 빠른 기간에 효율적으로 제거되어야

하며, CD4 T 세포로부터 주어지는 도움은 활성화된 독성 CD8 T 세포 숫자를 증폭시켜 CD8 T 세포가 기억세포를 형성하는데 기여한다는 사실을 밝혔다. CD4 T 세포로부터 주어지는 도움이 결핍이 되면, 활성화된 독성 CD8 T 세포의 수가 증폭되지 않아 항원의 제거가 비효율적으로 되어 관용이 형성된다는 사실도 밝혔다.

- o 그러나 CD4 도움이 없더라도, 인위적으로 항원을 재빨리 제거시키거나 독성 세포의 수를 인위적으로 늘려주면 항원 제거가 효율적으로 되어 CD8 T 세포가 기억을 형성할 수 있음을 밝힘으로써, CD4 도움이 CD8 T 세포 기억 형성에 결정적 요인이라는 기존의 이론을 반박하고, 효율적인 항원의 제거가 CD8 T 세포 기억 형성에 가장 중요하다는 새로운 이론을 제시하였다.
- o CD8 T 세포 반응 유도에 CD4 도움이 필요하다는 사실을 밝혀 2009 년 미국 혈액학회지 Blood에 게재한 후 이루어진 후속 연구의 결과로, CD8 T 세포의 기억과 관용 형성 기전에 대한 새로운 이론은 면역력과 관용의 적절한 밸런스 유지를 통한 건강한 삶의 영유 뿐 아니라 면역력 회복을 유도하는 방법을 개발하는 전략을 수립하는데 크게 기여할 것이라 예상한다.

- [붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명
4. 연구진 이력사항

연구 결과

Memory programming in CD8+ T cell differentiation is intrinsic and is not determined by CD4 help.

Juhyun Kim, Su Jeong Ryu, KeunheeOh, JiMin Ju, Ji Yeong Jeon, Giri Nam, Dong-Sup Lee, Hang-RaeKim, Joo Young Kim, Jun Chang, Thomas Sproule, Kyungho Choi, Derry Roopenian & EunYoungChoi

(Nature Communications, *in press*)

CD4 도움은 CD8 T 세포의 1차 반응 유도 및 메모리 반응 (2차 반응) 유도에 있어서 중요하다. CD4 도움이 CD8 T 세포 반응에서 갖는 역할을 규명하기 위하여, CD4 도움이 결핍된 조건에서 항원 특이적 CD8 T 세포 반응을 유도한 후 CD8 T 세포들의 활성화 및 반응 역동성을 확인하였다.

결과, CD4 도움이 결핍된 조건에서 활성화된 CD8 T 세포에 형성되는 관용은 비효율적인 항원의 제거로 인하여 CD8 T 세포가 탈진되는 현상임을 밝혔다. 그러나 CD4 도움이 CD8 T 세포 메모리 프로그램을 각인한다는 기존의 이론과는 달리, CD4 도움이 없는 조건에서 항원제거를 인위적으로 도와주거나 혹은 CD8 T 세포의 효과자 숫자를 늘려주면, CD8 T 세포가 기억세포를 형성하는 것을 확인하였다. 즉, CD4 도움이 CD8 T 세포에 기억세포를 만드는 프로그램을 각인하는 역할을 수행하는 것이 아니라 CD8 T 세포의 증식의 늘려주는 양적 효과를 일으키는 요인으로 작용한다는 것이다. 따라서, 이 결과들은 CD8 T 세포가 기억세포를 형성하는 프로그램은 CD8 T 세포 자체에 내재되어 있으며, 이 프로그램은 항원이 제거되었을 때 작동하며, CD4 도움이 없더라도 CD8 T 세포의 기억세포가 형성될 수 있는 인위적 조치가 가능할 수 있음을 제시한다.

용 어 설 명

1. 항원 특이적 T 기억세포 형성 및 메모리 반응

- 특정 항원에 대하여 반응하여 활성화된 CD8 T 세포가 반응 후반부에 형성되는 세포로서, 동일한 항원을 재차 인지할 경우 빠르고 강력하게 반응을 보이는 현상
- 병원체 감염이나 종양에 대한 면역저항성을 향상시키기 위하여 백신을 접종하는 원리의 기저 현상이다.

2. 항원 특이적 T 세포 관용의 형성

- 특정 항원에 대하여 반응하여 활성화된 CD8 T 세포가 반응 후반부에 관용을 형성하게되면, 동일한 항원을 재차 인지하고도 반응을 보이지 않는 현상을 관용이라 한다.
- 자가면역반응이 억제되는 것은 자가항원에 대한 관용이 형성되었기 때문이며, 이식 후 거부반응이 억제되기 위해서는 이식 항원에 대한 관용이 형성되어야한다.

3. CD4 도움

- CD8 T 세포의 활성화 및 반응을 유도할 때, CD4 T 세포가 동시에 활성화되면, 활성화된 CD4 T 세포가 분비하는 사이토카인 및 세포간 상호 작용을 통하여, CD8 T 세포의 반응이 향상된다. 이를 CD4 도움을 받았다고 표현하며, 이 때 분비되는 사이토카인 및 세포간 상호작용에 작용하는 분자들을 도움 요소 (help factor) 라 한다.
- 이외에 CD4 도움이 항원제시세포의 활성화를 통해서 CD8 T 세포에 전해진다는 가설도 있다.

그림 설명

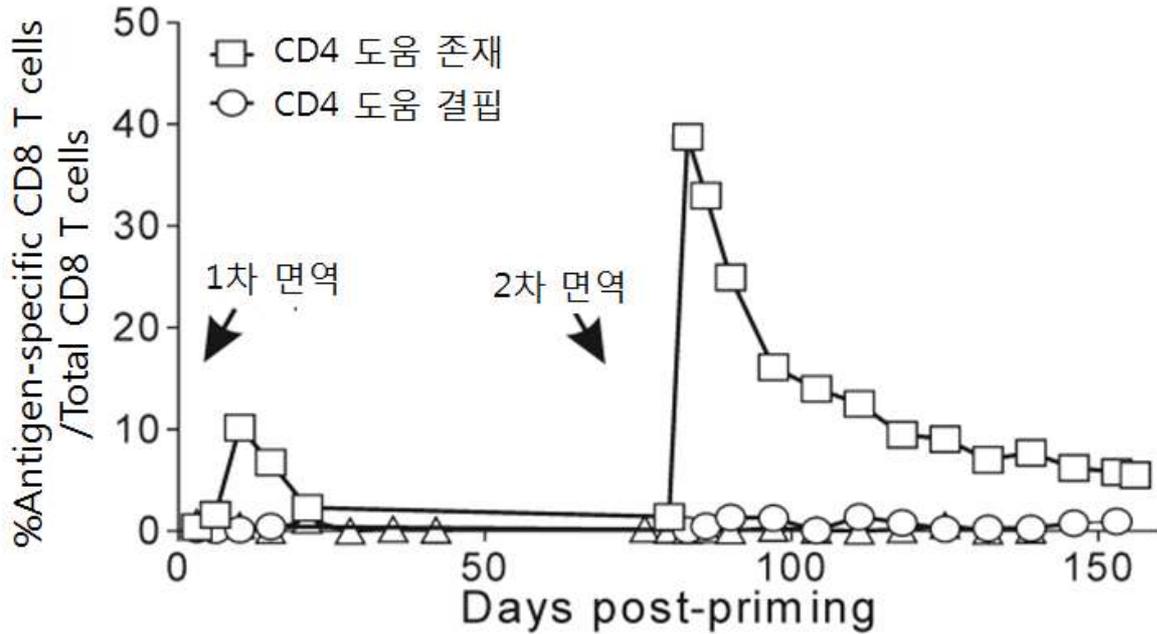


그림 1. CD4 도움 존재/결핍 조건에서 CD8 T 세포의 일차 반응 및 이차 반응 : CD4 도움이 존재하는 조건에서 항원 특이적 CD8 T 세포 반응이 유도되면, 일차 반응에서 CD8 T 세포의 증식이 증가하며, 이차 반응에서는 훨씬 향상된 증식을 보이는 반면, CD4 도움이 결핍된 조건에서는 CD8 T 세포의 증식이 약하고 관용이 형성되어 메모리 반응 (이차반응)이 일어나지 않는다.

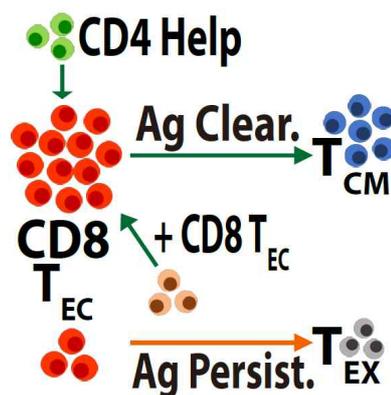


그림 2. CD8 T 세포의 분화 결정 : CD8 T 세포가 기억세포 (T_{CM})를 형성하기 위해서는 항원의 효율적인 제거 (Ag Clear.) 가 필요하다. CD4 도움이 존재하거나 혹은 외부에서 CD8 T 효과자 세포 ($CD8 T_{EC}$)를 주입하여 CD8 T 효과자의 수가 양적인 팽창을 하면, 항원의 제거가 효율적으로 되어 CD8 T 기억세포가 형성된다. 반면, CD8 T 효과자 세포의 수가 낮으면 항원이 제거되지 않고 영속하여 (Ag Persist.) CD8 T 세포가 탈진(T_{EX})에 이르게 된다.