

REVIEW ARTICLE

자가면역질환의 발병기전 및 치료에서의 T세포관용의 역할

서울대학교 의과대학 생화학교실/의과학과

최 경 호

The Role of T Cell Tolerance in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases

Kyungho Choi, MD, PhD

Department of Biochemistry and Molecular Biology and Department of Biomedical Sciences, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Many of Autoimmune diseases are caused by hyperactivation of autoreactive T cells. Therefore, immunosuppressive pharmaceuticals have been widely used for treatment of autoimmune diseases. However, general suppression of immune system can elicit adverse side effects such as opportunistic infections and cancers. Thus, the long-lasting, specific inhibition of pathogenic T cells following short-term treatment will be an ideal way of treating these chronic diseases. Physiologically autoreactive T cells are effectively controlled by antigen-specific long-term inhibitory machinery called T cell tolerance. Hence, T cell tolerance induction therapy in established autoimmune diseases such as type 1 diabetes and rheumatoid arthritis are actively investigated both experimentally and in clinic. In this review, I will discuss the basic mechanism of T cell tolerance and theoretical framework of translating these concepts to clinical therapeutics.

Journal of Multiple Sclerosis 4(1):13-18, 2013

Key Words: T cell tolerance, Autoimmune diseases, Two signal hypothesis, T cell anergy, Regulatory T cell

■ 서 론

인체가 어떤 항원에 노출되게 되면 그 항원에 대해 반응하여 항원을 제거하려는 반응(면역반응, immunity)을 일으키거나, 그 항원에 반응하지 않고 받아들이는 반응(관용반응, tolerance)을 보이게 된다. 면역반응을 보이는 대표적인 항원은 병원체(pathogen) 혹은 이식편(transplantation graft)이고, 관용반응을 보이는 대표적인 예는 자가항원(self antigen) 혹은 공생미생물(commensal bacteria) 등을 들 수 있다. 이를 세포수준에서 다시 조명해보면, 항원특이적 T세포가 항원제시세포에 의해 제시되는 항

원을 만났을 때, 그 항원에 대해 면역반응을 보이거나 관용반응을 보인다고 단순화할 수 있다. 즉, T세포관용(T cell tolerance)란 항원특이적 T세포가 자신이 인지하는 특정항원을 만났을 때, 그 항원에 대한 공격적 반응을 나타내기보다는 비활성화되는 현상을 일컫는다.¹

이러한 T세포관용 현상은, 자가면역이라는 측면에서 보면, 주로 체내의 자가면역성 T세포가 자가항원을 만났을 때 비활성화됨으로써 자가면역을 억제하는 기전의 일환으로 이해되고 있다. 이는 다시 말하면, 자가항원에 대한 T세포관용이 유지되지 못한다면 자가면역질환의 위험에 처함을 의미한다. 또한 거꾸로 자가면역질환에

Received January 6, 2013 / Revised January 22, 2013 / Accepted January 22, 2013

Address for correspondence: Kyungho ChoiDepartment of Biochemistry and Molecular Biology, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea
Tel: +82-2-740-8244, Fax: +82-2-744-4534, E-mail: khchoi@snu.ac.kr

서 T세포관용을 유도한다면 자가면역질환의 치료법이 될 수 있음도 의미한다. 이번 종설에서는 자가면역질환의 방지기전으로서 T세포관용의 기전을 간략히 설명하고, 현재 시도되고 있는 자가면역질환의 관용유도치료를 소개하려 한다.

1. T세포관용의 기전

자가면역T세포의 제거 및 비활성화는, 크게 분류하면, 흉선에서의 T세포의 발달과정에서 일어나는 중심성 T세포관용(central T cell tolerance)과, 흉선에서 성숙이 완료되고 말초혈액 및 림프기관으로 분화되어 나온 T세포에게 일어나는 말초성 T세포관용(peripheral T cell tolerance)로 나뉜다. 골수로부터 유래된 미성숙 T세포들은 흉선으로 이동한 후, T세포수용체의 gene recombination에 의해 대략 10^{16} 개의 항원을 각각 인지할 수 있는 T세포들로 분화하게 되는데, 이들 중 99% 이상이 자가항원에 대한 높은 반응성으로 인해 사멸되게 된다.¹ 따라서, 말초림프계로 성숙되어 나온 T세포는 대부분 자가항원 반응성은 약하고 외부항원에 대한 potential reactivity를 견지한 상태가 된다. 그러나 이러한 중심성 T세포관용은 완벽하지 않아서 말초로 나온 T세포중 일부는 자가항원에 대한 반응성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이들 자가항원 반응성 T세포의 제거 및 비활성화가 말초림프계에서 추가적으로 일어나게 되는데 이를 말초성 T세포관용이라 한다. 중심성 T세포관용은 T세포의 발달과정에서 일어나는 현상이고, 성인에서 일어나는 대부분의 자가면역질환은 말초성 T세포관용의 파괴와 연관된다고 여겨지므로, 본 종설에서는 말초성 T세포관용을 중점적으로 다룬다.

1) 이중신호가설(Two signal hypothesis)

말초로 나온 T세포는 수지상세포와 같은 항원제시세포를 통해 항원을 인식하게 되는데 다음과 같은 과정을 통한다. 수지상세포는 면역계의 경계병(sentinel)과 같은 역할을 수행한다고 알려져 있어서, 혈액이나 조직에 존재하는 항원들을 포획하여, 그 중 일부 조각을 세포표면의 MHC분자에 얹어서 T세포에 전해주게 된다[항원의 대부분은 단백질로서 펩티드조각(peptide fragment)을 MHC표면에 얹게 됨]. 이때 T세포는 세포표면의 T세포수용체(T cell receptor, TCR)를 통해 이들 항원-MHC 결합체를 인지하고 TCR분자는 T세포 내부로 활성화신호를 전달하게 된다. 그러나 T세포가 적절히 활성화되기 위해서는 TCR신호외에 제 2의 자극이 필요한데 이를 동

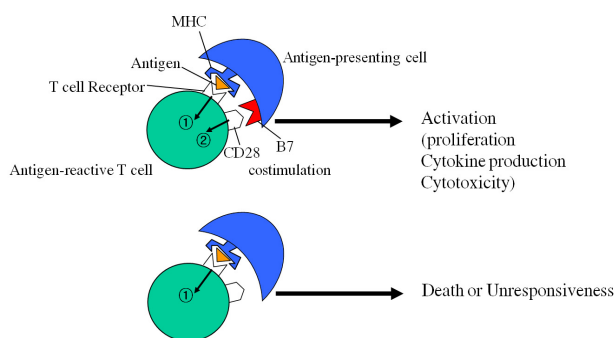


Figure 1. Two signal model of T cell tolerance.

반자극(costimulation)이라 부른다(Fig. 1). 대표적인 동반 자극으로는, 항원제시세포표면의 B7단백질이 T세포표면의 CD28과 결합함으로써 활성화신호가 T세포내부로 전달되는, CD28 신호가 잘 알려져 있다. 이와 같이 TCR 신호의 제1신호와 동반자극의 제 2신호가 동시에 T세포에 전해지는 경우, T세포는 활성화되어 세포분열, cytokine 분비, 분화 등을 통해 대상항원을 제거하려는 노력을 한다. 그러나 동반자극 없이 TCR신호만 T세포에 전달되는 경우, T세포는 자기사멸(apoptosis)에 빠지거나, 비활성화상태에 이르러 향후 자극에는 반응하지 않는 비반응성상태(unresponsiveness, T cell anergy)가 된다.^{2,3} 통상적인 면역 반응, 즉 바이러스, 박테리아등의 pathogen이 항원으로 작용하는 경우에는, 보통 염증을 동반하게 되는데 이러한 염증은 항원제시세포의 활성화를 유도하여 세포표면에 B7 단백질을 upregulation시킴으로써 충분한 costimulation을 제공하게 된다. 반면 자가항원의 경우, 대부분 염증이 없는 상태에서 항원제시세포가 자가항원을 T세포에 제공하는 경우가 많아, 항원제시세포의 B7이 충분치 않은 상태에서 TCR신호를 전달하게 되므로, 자가항원반응성 T세포는 사멸되거나 anergy상태에 빠지게 되어, 자가면역현상이 억제되게 된다.⁴ 이렇게 TCR신호와 costimulation, 두 신호에 의한 T세포관용 조절이론을 이중신호 가설(two signal hypothesis)이라 부르며, 지난 20년 이상 학계의 주목을 받아 왔다.⁵

실험적으로는 세포배양 상에서 T세포를 agonistic anti-TCR항체와 agonistic anti-CD28항체로 자극하면 T세포가 적절히 활성화되지만, T세포를 agonistic anti-TCR항체로만 자극하면, T세포는 다음에 다시 anti-TCR 및 anti-CD28으로 자극해도 활성화되지 않는 현상이 관찰된다.⁶ In vivo 동물실험에서는 생쥐에 특정항원 특이적 T세포를 정맥주사하고, 대상항원펩티드를 adjuvant없이 주사하는 경우, T세포는 염증자극없이 항원만을 경험하게 되어, 세포사멸 및 anergy상태에 빠지게 된다.⁷ 반면 항원펩티

드를 complete Freund's adjuvant (CFA, 사멸된 mycobacterium lysate)와 함께 피하주사하게 되면 조직의 염증반응을 유발하게 되어 T세포는 적절히 활성화되고, 향후 자극에도 반응할 수 있는 memory T세포로 존재하게 된다. 더욱 직접적인 자가면역억제 실험으로는, 본래 생쥐에는 존재하지 않는 모델항원단백질의 유전자가 이식된 쥐(transgenic mice)에 이 모델항원 특이적 T세포를 주사하는 경우, 자가항원특이적 T세포가 자가항원을 만나는 경우를 모방할 수 있다. 이 경우 역시, 넣어준 항원특이적 T세포는 항원을 인지하고 일부 분열하다가 많은 세포가 사멸하고, 남은 세포는 anergy상태에 빠짐이 확인됨으로써, 염증없는 자가항원인식이 자가면역T세포를 비활성화시킴이 증명되었다.⁸ 염증의 자가면역질환연관성은 다음과 같은 실험에서 더욱 부각되었다. 생쥐 pathogen의 일종인 lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)에 의해 특이적으로 발현되는 GP35단백질이 생쥐체장세포에 인위적으로 발현되도록, GP35유전자를 이식한 생쥐(GP35-transgenic mice)는 GP35단백질이 체장의 자가항원으로 발현되는 상태를 모방한다. 이 때 GP35특이적 T세포를 생쥐에 주사하면, 염증이 존재하지 않는 상황에서는 자가면역을 일으키지 않는다. 반면 이 생쥐에 LCMV를 감염시키는 경우, 감염에 의한 염증이 유발되고, GP35특이적 T세포가 LCMV에 감염된 세포의 GP35를 염증상황에서 인지하게 됨으로써 관용을 깨고 활성화되게 된다. 이렇게 활성화된 T세포는 체장에 발현되는 GP35발현세포를 공격하게 되어 자가면역성 당뇨를 유발함이 보고되었다.⁹ 이는 자가면역질환 병인론 중 infection 후 pathogen의 항원과 비슷한 자가항원에 대한 자가면역반응이 유발된다는 'molecular mimicry'를 모방하는 model이기도 하지만, 염증반응이 자가면역 관용을 깨뜨릴 수 있다는 증거가 된다.

이러한 세포면역학적 증거외에도, 분자유전학적 증거로는 T세포사멸 및 anergy현상에 관련된 단백질의 유전자를 특이적으로 제거한 knockout mice를 이용한 실험들을 들 수 있다. 예를 들면 T세포사멸에 중요한 단백질로 알려진 Fas분자가 결핍된 생쥐는 T세포사멸의 억제로 자가면역T세포의 수가 증가하여 자연적으로 자가면역질환이 생기는 것으로 알려져 있고,¹⁰ T세포 anergy를 매개하는 전사인자로 알려진 Egr2 knockout mice의 경우, 고령에 SLE와 유사한 자가면역질환이 생기는 것으로 보고된 바,^{11,12} 이들 T세포관용기전의 결핍된 경우, 자가면역질환에 이환될 가능성이 높다는 것이 증명되었다.

2) 조절T세포

위와 같이 동반자극의 결핍에 의해 T세포관용이 유도되는 것을 열성관용(recessive tolerance)라고 부를 수 있다면, 직접적으로 자가면역T세포의 활성을 억제하는 특정 T세포군(조절T세포, regulatory T cell)이 존재한다는 것이 알려졌으며, 이를 통한 T세포관용현상을 우성관용(dominant tolerance)이라 부른다.^{13,14}

조절T세포는 CD4⁺CD25⁺ T세포로서 전체 CD4 T cell의 5-10%를 차지하는 소수의 세포군으로, 세포배양상에서 조절T세포와 정상T세포를 함께 배양하면, 정상T세포의 활성화를 저해하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 조절T세포의 생체내 자가면역억제력은 다음과 같은 실험을 통해 증명되었다. 정상생쥐의 T세포군에서 CD25⁺ T cell을 제거한 후, T세포결핍 생쥐(nude mice)에 주사하면 각종 자가면역질환이 유발되고, 이 때 CD25⁺ T cell을 함께 주사하면 이들 자가면역질환의 유발을 방지할 수 있다.¹⁶ 더욱 확실한 분자유전학적 증거는 이들 조절T세포의 분화 및 기능에 결정적인 FoxP3유전자가 결핍된 쥐는 자가면역질환이 자연적으로 발생됨이 확인되었다.¹⁷ 더욱 재미있게도, 사람에서 관찰되는 유전적 자가면역질환의 일종인 IPEX syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)이 FoxP3유전자의 돌연변이에 의해 유발된다고 보고된 바 있다.¹⁸

이상과 같이, T세포관용은 세포사멸(clonal deletion), 세포 비반응성(clonal anergy), 조절T세포에 의한 적극적 억제(active suppression)등에 의해 유지되며 자가면역질환의 억제에 기여한다. 특히, 세포사멸 및 세포 비반응성에 의한 T세포관용은 세포 자체의 내부 반응성이 소실된다는 의미에서 열성관용(recessive tolerance)이라고 불리며, 조절T세포에 의한 관용현상은 자가면역세포가 외부의 세포(조절T세포)에 의해 강제적으로 억제된다는 의미에서 우성관용(dominant tolerance)라고도 불린다.

2. T세포관용유도제의 개발

상기와 같은 이론적 및 실험적 증거에 근거하여 지난 10년 이상 학계에서는 T세포관용유도제를 자가면역질환의 치료제로 개발하려는 노력이 진행되어 왔고, 이 중 몇 가지는 이미 임상시험이 진행중이거나 완제품으로 시판되기 시작하였다. 이론적으로 T세포관용유도제의 장점으로 거론되는 주된 점은, 일반적인 면역억제제의 경우, 자가면역T세포 뿐만 아니라 모든 T세포의 활성화를 억제함으로써 감염의 위험성을 증가시키지만, T세포관용의 유도는 다른 T세포의 활성능은 그대로 유지하

Table 1. Comparison of conventional immunosuppressants and tolerance inducers

Traditional immunosuppressive and anti-inflammatory therapies (Corticosteroids, azathiopurine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide)	Tolerance-inducing therapies
- Nonspecific suppression of entire immune system	- Brief treatment induces specific immune tolerance
- Long-term treatment	- Long-term drug-free existence
- Higher risks of opportunistic infection and cancer	- Maintain immune competence to infections

면서, 항원특이적으로 자가면역T세포를 억제할 수 있으므로 가장 이상적인 자가면역치료제가 된다는 점이다. 또한 면역억제제의 효능은 일시적이어서, 장기적인 투여가 요구되는 반면, T세포관용이 일단 유도되면, 그 효과가 장기적으로 지속된다는 점에서 치료의 효율 및 경제성도 높다는 장점이 있다(Table 1). 현재 미국의 경우, 학계, 제약계, 정부가 consortium을 형성한 “Immune Tolerance Network”이라는 임상연구 project를 시작한 지 10년 이상 되어가고 있으며, 그 성과가 일부 가시적으로 나타나고 있다.¹⁹⁾

1) 열성관용의 조절

이중신호 가설에 기반한 첫번째 성과는 anti-CD3 항체 요법이라 할 수 있다. 이론적 근거는 제2신호가 없는 제1신호는 T세포의 사멸 혹은 비활성화를 유도하므로 TCR에 대한 agonistic 항체는 염증없는 TCR신호를 자가면역 T세포에 전달하여 그 기능을 억제하고 관용을 유도할 것이라는 것이다. CD3는 TCR과 complex를 이루고 있는 세포표면 신호전달단백질로써, CD3를 자극하는 경우 TCR신호전달을 유도할 수 있다. Teplizumab으로 명명된 anti-CD3항체는 주로 자가면역성 1형 당뇨병에 적용되어, 임상시험 중에 있으며, 특히 최근 진행된 randomized open-label trial에서 초기 당뇨병환자의 경우, 2주간의 teplizumab 치료가 5년까지 beta cell function을 유지시켰다는 보고가 있다.²⁰⁻²²⁾

두 번째 성과는 제2신호의 억제를 통한 관용의 유도이다. 약제는 CTLA4-Ig로서, CTLA4는 CD28과 유사하게, 항원제시세포 표면의 B7과 특이적으로 결합하는 T세포 표면단백질이다. CTLA4-Ig는 CTLA4의 세포막외부분(extracellular portion)을 IgG항체의 Fc 부분과 융합하여 정제된 융합단백질로써, 이를 정맥주사하면, T세포 표면의 CD28과 경쟁적으로 B7에 결합하게 되어, 제2신호를 억제함으로써 관용을 유도하게 된다.²³⁾ 이 약제는 abatacept (상품명 Orencia, Bristol-Myers-Squibb)라는 이름으로 2006년부터 시판되어, 주로 류마티스성 관절염 치료제로 사용되고 있다.²⁴⁾ 또 다른 제2신호 억제제는 CD28-B7 axis 외에 다른 동반자극으로 알려져 있는 CD2-LFA3 axis를 억제하는 LFA3-Ig (alefacept, 상품명 Amerive, Astellas

Pharma)로서 이 약제는 건선 치료제로 FDA승인을 받은 상태로, 신장이식시 면역관용을 유도하는 것으로도 알려져 있으며, 1형 당뇨병에 대한 임상시험이 시작된 상태이다.²⁵⁾

상기 약제들이 모두 특정 자가항원을 표적으로 하기보다 T세포표면 분자들을 표적으로 하는 반면, 자가항원이 일부 알려진 장기특이적 자가면역질환의 경우, 자가항원펩티드를 직접 환자에게 투여하여 제2신호 없는 제1신호를 주려는 시도가 있어 왔다. 특히 다발성 경화증의 경우, Harvard대학의 Dr. H Weiner를 중심으로 경구로 항원을 투여하여 경구관용(oral tolerance)을 유도하려 노력하였으나, 그 치료효과는 아직 미미한 실정이다.^{26,27)} 그 이유 중 일부는, 투여된 항원펩티드에 T세포항원 뿐 아니라 B세포항원이 포함되는 경우, B세포가 T세포에 제2신호를 줄 가능성이 있다고 여겨지며, 따라서 B세포항원을 제거한 T세포항원만으로 이루어진 펩티드요법의 가능성이 myasthenia gravis를 대상으로 국내에서 시험되고 있다.²⁸⁾

2) 우성관용의 조절

조절T세포를 증가시키거나 그 활성을 증가시킴으로써 자가면역세포의 관용을 유도하려는 노력도 진행 중이다. IL-2 (aldesleukin, 상품명 Proleukin, Prometheus)는 조절T세포의 생존 및 증식에 필수적인 cytokine이며,²⁹⁻³¹⁾ mTOR저해제인 rapamycin (상품명, Rapamune, Wyeth)은 조절T세포 전사인자인 FoxP3발현을 안정화하는 것으로 알려져,³²⁾ IL-2와 rapamycin의 병용요법이 미국 Immune Tolerance Network에 의해 고려되고 있다.^{33,34)} 또한 보다 직접적으로, 환자의 조절T세포를 분리하여 체외에서 증식시켜 다시 환자에게 되돌려주는 세포치료가 최근 제1형 당뇨병을 대상으로 임상시험에 착수하였다.³⁵⁾

3) 관용유도 수지상세포(tolerogenic dendritic cell)

상기 이중신호 가설이 CD28-B7 axis의 동반자극을 기반으로 하고 있으나, 그 동안의 연구는 실제 생체 내에서는 이야기가 그리 단순하지 않음을 보여준다. 이중신호 가설의 최근 해석은 동반자극의 제공에 항원제시세포, 즉 수지상세포의 다양한 활성화가 중요하여, 충분히

성숙된 수지상세포는 이중신호를 잘 보낼 수 있으나, 미성숙된 수지상세포는 이중신호를 잘 보내지 못함으로써, T세포관용을 유도하게 된다는 것이다.³⁶ 따라서 자가면역질환에서 수지상세포의 미성숙화를 유도하여 T세포관용을 유도하는 방법도 논의되고 있으며, 특히 장기 이식에서 최근 수지상세포의 미성숙화를 유도하는 항체(anti-ICAM1)가 국내에서 개발된 것은 자가면역질환 질환에의 응용가능성을 점치게 하고 있다.³⁷

■ 결 론

비록 본 종설에서 이중신호 가설이 T세포관용의 많은 부분을 설명한다고 제시하였으나, 실제 생체내에서의 관용반응은 간단히 설명되기보다는 보다 복잡한 상호작용이 연관된다. 예를 들면, anti-CD3항체인 teplizumab의 경우, 실제 생체에서는 제1신호에 의한 T세포관용 현상뿐 아니라, 그 자체가 조절T세포의 증식을 촉진함으로써 치료효과를 나타냄이 보고되고 있다.^{38,39} 또한 관용유도요법은 현재까지는 자가면역질환의 초기 치료에 집중되어 있으며, 이미 많이 진행된 자가면역질환의 경우, 그 치료효과는 검증될 필요가 있다. 그리고 진행된 자가면역질환의 경우, 초기 자가면역을 일으켰던 항원이 문제라기 보다는 이후 조직파괴에 의한 새로 생성된 많은 항원에 대한 T세포반응이 질환의 진행에 관여할 것으로 생각된다(epitope spreading).⁴⁰ 오히려 진행된 자가면역질환의 경우, 항염증성 약제인 anti-TNF α 나 anti-IL6 등이 효과적으로 알려지고 있는 것도 사실이다.⁴¹⁻⁴³

그러나 진행된 자가면역질환에서도 이들 자가면역T세포반응은 지속적으로 일어날 가능성이 높으므로, 항염증제와 동반한 T세포관용유도는 장기간의 치료효과를 유도하는데 필수적인 요소가 될 것이다. 이 종설은 basic science의 결과물이 어떻게 임상적으로 이행되어 치료제로 개발되는가의 몇 가지 예를 들고자 한 것으로, 특히 CTLA4-Ig의 시판은 이 분야의 실용적 성과로 거론될 만하다.

■ REFERENCES

- Garza KM, Chan VS, Ohashi PS. T cell tolerance and autoimmunity. *Rev Immunogenet* 2000;2:2-17.
- Schwartz RH. Models of T cell anergy: is there a common molecular mechanism? *J Exp Med* 1996;184:1-8.
- Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003;21:305-34.
- Johnson JG, Jenkins MK. The role of anergy in peripheral T cell unresponsiveness. *Life Sci* 1994;55:1767-1780.
- Baxter AG, Hodgkin PD. Activation rules: the two-signal theories of immune activation. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:439-446.
- Zheng Y, Collins SL, Lutz MA, Allen AN, Kole TP, Zarek PE, et al. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy. *J Immunol* 2007;178:2163-2170.
- Kearney ER, Pape KA, Loh DY, Jenkins MK. Visualization of peptide-specific T cell immunity and peripheral tolerance induction in vivo. *Immunity* 1994;1:327-239.
- Tanchot C, Barber DL, Chiodetti L, Schwartz RH. Adaptive tolerance of CD4+ T cells in vivo: multiple thresholds in response to a constant level of antigen presentation. *J Immunol* 2001;167:2030-2039.
- Ohashi PS, Oehen S, Buerki K, Pircher H, Ohashi CT, Odermatt B, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 1991;65:305-317.
- Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356:314-7.
- Safford M, Collins S, Lutz MA, Allen A, Huang CT, Kowalski J, et al. Egr-2 and Egr-3 are negative regulators of T cell activation. *Nat Immunol* 2005;6:472-480.
- Zhu B, Symonds AL, Martin JE, Kioussis D, Wraith DC, Li S, et al. Early growth response gene 2 (Egr-2) controls the self-tolerance of T cells and prevents the development of lupuslike autoimmune disease. *J Exp Med* 2008;205:2295-2307.
- Coutinho A, Hori S, Carvalho T, Caramalho I, Demengeot J. Regulatory T cells: the physiology of autoreactivity in dominant tolerance and "quality control" of immune responses. *Immunol REV* 2001;182:89-98.
- Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11:7-13.
- Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998;188:287-296.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-1164.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299:1057-1061.
- Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Cur Opin Rheumatol* 2003;15:430-435.
- Bluestone JA, Auchincloss H, Nepom GT, Rotrosen D, St Clair EW, Turka LA. The Immune Tolerance Network at 10 years: tolerance research at the bedside. *Nature reviews. Immunology* 2010;10:797-803.
- Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2002;346:1692-1698.
- Chatenoud L, Bluestone JA. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2007;7:622-632.
- Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W,

- Gottlieb P, et al. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb Teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol* 2009; 132:166-173.
23. Bluestone JA, St Clair EW, Turka LA. CTLA4Ig: bridging the basic immunology with clinical application. *Immunity* 2006;24: 233-238.
24. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:437-449.
25. Weaver TA, Charafeddine AH, Agarwal A, Turner AP, Russell M, Leopardi FV, et al. Alefacept promotes co-stimulation blockade based allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med* 2009;15:746-749.
26. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol* 2006;13:143-157.
27. Lopez-Diego RS, Weiner HL. Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis-a multifaceted adversary. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:909-925.
28. Yi HJ, Chae CS, So JS, Tzartos SJ, Souroujon MC, Fuchs S, et al. Suppression of experimental myasthenia gravis by a B-cell epitope-free recombinant acetylcholine receptor. *Mol Immunol* 2008;46:192-201.
29. Furtado GC, Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Lafaille JJ. Interleukin 2 signaling is required for CD4(+) regulatory T cell function. *J Exp Med* 2002;196:851-857.
30. Thornton AM, Donovan EE, Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *J Immunol* 2004; 172:6519-6523.
31. Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med* 2005;201:723-735.
32. Battaglia M, Stabilini A, Migliaiavacca B, Horejs-Hoeck J, Kaupper T, Roncarolo MG. Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Immunol* 2006; 177:8338-8347.
33. Tang Q, Adams JY, Penaranda C, Melli K, Piaggio E, Sgouroudis E, et al. Central role of defective interleukin-2 production in the triggering of islet autoimmune destruction. *Immunity* 2008; 28:687-697.
34. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Shapiro AM, Rajotte RV, Power R. Combination therapy with sirolimus and interleukin-2 prevents spontaneous and recurrent autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51:638-645.
35. Tang Q, Bluestone JA, Kang SM. CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cell therapy in transplantation. *J Mol Cell Bio* 2012;4:11-21.
36. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nature reviews. Immunology* 2007; 7:610-621.
37. Jung KC, Park CG, Jeon YK, Park HJ, Ban YL, Min HS, et al. In situ induction of dendritic cell-based T cell tolerance in humanized mice and nonhuman primates. *J Exp Med* 2011;208: 2477-2488.
38. Belghith M, Bluestone JA, Barriot S, Megret J, Bach JF, Chatenoud L. TGF-beta-dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat Med* 2003;9:1202-1208.
39. You S, Leforban B, Garcia C, Bach JF, Bluestone JA, Chatenoud L. Adaptive TGF-beta-dependent regulatory T cells control autoimmune diabetes and are a privileged target of anti-CD3 antibody treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6335-6340.
40. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85-95.
41. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-1065.
42. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-382.
43. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58: 2968-2980.