

Cloning of cDNA encoding murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter

Yoshihiko Noma, Pascale Sideras, Eva Severinson, Toshio Tanabe, Tetsuya Honjo · Nature · 1986

정량적인 IgG1 switch bioassay와 SP6 프로모터 기반 in vitro 발현 시스템을 결합해, B세포의 IgG1 class switch·성장·MHC class II 발현을 동시에 유도하는 단일 T세포 유래 사이토카인(IL-4)의 cDNA를 처음으로 클로닝함으로써, T세포 도움을 분자 수준에서 통합적으로 설명한 결정적 논문.

“T세포 도움”이라는 개념이 너무 커져 버렸을 때

1960년대 후반, 면역학자들은 하나의 중요한 사실을 발견했습니다. T세포와 B세포를 분리해 놓고 항원을 자극하면, **B세포는 항체를 만들지 못한다**는 점이었습니다.

이 단순한 관찰에서 출발한 개념이 바로 **“T세포 도움(T-cell help)”**입니다.

하지만 문제는, 이 개념이 너무 넓고 모호해졌다는 데 있었습니다. 1980년대에 들어서자 연구자들은 이런 질문에 부딪히게 됩니다.

“T세포는 도대체 무엇을 이용해 B세포를 도와주는가?”

B세포의 증식을 돕는 신호, 항체 class를 바꾸게 하는 신호, MHC class II 발현을 증가시키는 신호가 모두 **서로 다른 분자인지**, 아니면 **하나의 분자가 여러 기능을 수행**하는지 아무도 확신하지 못하고 있었습니다.

IgG1 switch factor라는 실마리

이 논문의 직접적인 배경에는 1982년 *Journal of Experimental Medicine*에 발표된 두 편의 논문이 있습니다.

Ellen Vitetta는 T세포에서 유래한 어떤 인자가 B세포가 만드는 항체를 **선택적으로 IgG1으로 전환**시킨다는 사실을 보여주었고, 이 인자를 **IgG1 switch factor**라고 불렀습니다.

거의 같은 시기에, **William E. Paul**의 그룹은 비슷한 조건에서 관찰되는 인자를 **B세포 성장 인자**(B-cell growth factor)로 해석했습니다.

이 지점에서 면역학계의 질문은 이렇게 정리됩니다.

“IgG1 switch factor와 B-cell growth factor는 같은 것인가, 다른 것인가?”

분자생물학과 생물학적 assay의 결합

이 난제를 풀기 위해 힘을 합친 연구실이 바로 일본 오사카대의 **Tetsuya Honjo** 연구실과, 스웨덴 카롤린스카 연구소의 **Eva Severinson** 연구실이었습니다.

두 연구실의 강점은 명확히 달랐습니다.

- Severinson: IgG1 class switch를 **정량적으로 측정할 수 있는 bioassay**를 이미 확립
- Honjo: cDNA 라이브러리 제작과 발현 시스템에 능숙한 **분자생물학자**

이 논문은, 이 두 전문성이 정교하게 맞물려 돌아간 결과물입니다.

10⁹개의 T세포와 하나의 질문

Severinson은 IL-2 의존적인 **2.19 T세포주**를 ConA로 자극해 엄청난 양의 “정체불명 B세포 도움 인자”를 분비하게 만들었습니다. 그녀가 이 세포를 키운 규모는 무려 **10⁹개**였습니다. 이는 당시 기준으로 보아도 상당한 **물량 실험**이었습니다.

이 세포들에서 RNA를 추출해 Honjo 연구실로 보내면, Honjo 측에서는 이 RNA를 분획해 “어느 mRNA 분획이 IgG1 switch 활성을 갖는가”를 Severinson의 bioassay로 하나하나 검증했습니다.

SP6 프로모터와 개구리 난(oocyte)

기존 방식으로는 진전이 더뎠던 이 연구는, Harvard의 Tom Maniatis 그룹이 개발한 새로운 기술 덕분에 돌파구를 맞습니다.

바로 **SP6 RNA polymerase**를 이용해 cDNA로부터 RNA를 합성하고, 그 RNA를 개구리 난(oocyte)에 주입해 단백질을 번역시키는 방식이었습니다.

이 접근법의 장점은 분명했습니다.

- 단백질을 정제하지 않아도 됨
- cDNA 하나하나의 기능을 직접 시험 가능
- bioassay와 즉각적으로 연결 가능

Honjo는 이 시스템을 그대로 IgG1 switch factor 탐색에 적용합니다.

하나의 cDNA가 모든 것을 설명하다

수차례의 분획과 재클로닝 끝에, 연구진은 **374번 cDNA 클론**이 강력한 IgG1 유도 활성을 가진다는 사실을 확인합니다. 이 cDNA로부터 만들어진 단백질은, IgG1 분비 세포 수를 증가시키고, 동시에 IgG2b, IgG3 분비는 억제하며, B세포 증식을 촉진하고, MHC class II 발현까지 증가시켰습니다.

즉, 그동안 서로 다른 인자로 여겨졌던 기능들이 모두 **하나의 단백질**로 설명되기 시작한 것입니다.

“이 정도면 이름을 붙일 수 있다”

논문 토론 부분에서 연구진은 조심스럽지만 분명한 결론에 도달합니다.

“하나의 T세포 유래 단백질이 B세포에서 여러 기능을 동시에 수행한다.”

이 결론에 따라, 이 분자는 ****Interleukin-4 ****(IL-4)라는 이름을 얻게 됩니다. IL-1, IL-2에 이어, 면역학자들이 **명확한 분자적 정의를 가진 새로운 인터류킨**을 하나 더 손에 넣은 순간이었습니다.

이후 밝혀진 의미

이 논문 이후의 연구는 IL-4의 중요성을 더욱 분명히 드러냅니다.

- IL-4는 IgG1뿐 아니라 **IgE class switch**를 유도
- IL-4 결손 마우스는 IgE를 거의 만들지 못함
- IL-4/IL-13 축은 알레르기 질환의 핵심 경로로 확인

오늘날 **dupilumab**과 같은 치료제가 아토피 피부염과 천식에서 큰 효과를 보이는 배경에는, 바로 이 시기의 기초 연구가 자리 잡고 있습니다.

정리하며

1986년 이 Nature 논문은 “T세포 도움”이라는 추상적 개념을 **하나의 사이토카인, 하나의 유전자, 하나의 분자**로 묶어낸 연구였습니다.

이 논문은 우리에게 다음 사실을 분명히 보여줍니다.

“좋은 bioassay와 적절한 분자생물학적 도구가 결합되면, 복잡해 보이던 면역 현상도 하나의 분자로 환원될 수 있다.”

IL-4는 그렇게 탄생했습니다.

관련 글

B세포를 깨우는 T세포의 신호: BSF-1에서 IL-4로 이어진 결정적 연결고리

CD40 자극과 IL-4로 인간 B세포를 키우려는 첫 시도

항체 생성에는 왜 두 세포가 필요한가: Mosier의 1967년 고전 실험

Interleukin-6의 탄생: B세포 도움 인자에서 전신 염증의 핵심 조절자로

참고 문헌

1. Noma, Y., Sideras, P., Naito, T. et al. Cloning of cDNA encoding the murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter. *Nature* 319, 640–646 (1986). <https://doi.org/10.1038/319640a0>
-

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.