

Cloning of the γ chain of the human interleukin-2 receptor

Masataka Nakamura, Kazu Sugamura et al. · Science · 1992

IL-2 수용체가 $\alpha\beta$ 사슬만으로는 완성되지 않으며, 신호전달에 필수적인 제3의 구성 요소인 γ 사슬이 존재함을 처음으로 규명한 논문으로, 이후 여러 인터루킨 수용체에 공통으로 사용되는 '공통 γ 사슬 (common γ chain)' 개념의 출발점이 된 고전 연구.

IL-2 수용체 γ 사슬의 발견이 왜 결정적이었는가

1992년 7월, **Science**에는 IL-2 수용체 연구의 흐름을 근본적으로 바꾼 논문이 실립니다. 이 논문이 발표되던 시점까지, 면역학자들이 이해하고 있던 IL-2 수용체(IL-2 receptor, IL-2R)는 **α 사슬과 β 사슬로 이루어진 이분자 수용체**였습니다. 그러나 이 단순한 모델은 점점 설명되지 않는 현상들을 만들어 내고 있었고, 이 논문은 바로 그 "설명되지 않던 부분"을 정면으로 파고듭니다.

1. 기존 IL-2 수용체 모델의 균열

IL-2는 T세포 증식에 필수적인 사이토카인으로 알려져 있었고, 그 수용체 역시 고전적인 호르몬 수용체처럼 행동한다고 이해되었습니다. 실제로 IL-2R은 다음과 같은 특징을 보였습니다.

- 세포 표면에 **유한한 수의 결합 자리**(finite binding sites)만 존재
- 충분한 농도의 IL-2를 주면 **포화**(saturation)에 도달
- 결합 친화도(Kd)가 T세포 증식을 유도하는 농도 범위와 정확히 일치

이러한 특성은 IL-2R이 단순한 "보조 분자"가 아니라, **정교한 신호 수용체**임을 의미했습니다. 그러나 α 사슬과 β 사슬이 각각 또는 함께 발현될 때 나타나는 **세 가지 친화도 상태**는 점점 설명하기 어려운 문제를 드러냈습니다.

- α 사슬 단독: 저친화도 (약 10^{-8} M)
- β 사슬 단독: 중간 친화도 (약 10^{-9} M)
- $\alpha+\beta$: 고친화도 (약 10^{-11} M)

여기까지는 수용체 조합 모델로 설명이 가능해 보였습니다. 문제는 **기능**이었습니다.

2. 섬유아세포 실험이 던진 의문

α , β 사슬 유전자가 클로닝된 이후, 연구자들은 이를 림프구가 아닌 **섬유아세포**(fibroblast)에 발현시켜 보기 시작했습니다. 이 실험에서 예상과 다른 결과가 나타납니다.

- $\alpha+\beta$ 를 발현한 섬유아세포는 IL-2를 **결합**할 수는 있었지만
- **증식이나 신호전달은 전혀 일어나지 않았습니다**

특히 충격적이었던 점은, 림프구에서는 분명히 관찰되던 **β 사슬 단독의 중간 친화도 결합**이 섬유아세포에서는 거의 보이지 않았다는 사실입니다.

이는 단순히 “섬유아세포는 IL-2에 반응하지 않는다”는 말로는 설명되지 않았습니다. 구조-활성 관계 (structure-activity relationship) 어딘가에 **빠진 조각**이 있다는 강한 신호였습니다.

3. β 사슬 면역침강에서 튀어나온 ‘정체불명의 단백질’

센다이의 도호쿠 대학(Tohoku University) 연구진은 이 문제를 **생화학적으로** 파고들었습니다. 그들이 선택한 전략은 단순하지만 강력했습니다.

- β 사슬에 특이적인 단클론 항체를 제작
- 이를 이용해 β 사슬을 **면역침강**(immunoprecipitation)

결과는 명확했습니다.

- 섬유아세포: β 사슬만 검출
- 림프구 + IL-2 처리:
 β 사슬(약 75 kDa)과 함께 **새로운 단백질**(약 64-65 kDa)이 동반 침강

이 단백질은 IL-2가 있을 때만 β 사슬과 함께 나타났습니다. 즉, **IL-2 의존적으로** 형성되는 복합체의 구성 요소였습니다.

이 분자가 바로 훗날 **IL-2 수용체 γ 사슬**(gamma chain)로 명명됩니다.

4. γ 사슬의 클로닝과 구조적 특징

연구진은 2차원 겔에서 γ 사슬에 해당하는 점을 절취해 아미노산 서열을 분석했고, 이를 바탕으로 cDNA 라이브러리를 스크리닝해 **완전한 γ 사슬 cDNA**를 확보했습니다.

γ 사슬의 구조는 당시로서는 매우 의미심장했습니다.

- N말단: **신호 서열**(signal sequence)
- 세포 외 도메인:
 - 다른 인터루킨 수용체들과 공통된 **보존된 시스테인 잔기**
 - **WS 모티프**(Trp-Ser motif) 존재
- 막관통부위(transmembrane region)
- 세포질 도메인(약 86 아미노산)

특히 세포질 도메인에는 **티로신 인산화 신호와 결합할 수 있는 서열**, 그리고 **Src 계열 티로신 키나아제** (Lck, Hck, Lyn)와의 상동성이 관찰되었습니다.

이는 γ 사슬이 단순한 보조 결합 분자가 아니라, **IL-2 신호전달의 핵심 플랫폼**일 가능성을 강하게 시사했습니다.

5. 세 사슬이 모일 때만 완성되는 수용체

γ 사슬의 기능은 형질전환 실험에서 명확히 드러났습니다.

- α 단독: 저친화도 결합
- β 단독: 거의 결합 없음
- γ 단독: 결합·신호 모두 없음
- $\beta+\gamma$: **중간 친화도 결합**
- $\alpha+\beta$: 중간 수준의 결합
- **$\alpha+\beta+\gamma$:**
 - 진정한 **고친화도 수용체**(high affinity receptor) 형성
 - 기존 림프구에서 관찰되던 결합 특성이 완전히 재현

이 결과는 하나의 결론으로 수렴합니다.

"IL-2 수용체는

α , β , γ 세 사슬로 이루어진 삼분자 복합체이며,

γ 사슬 없이는 신호전달이 완성되지 않는다."

6. '공통 γ 사슬'이라는 개념의 탄생

이 발견의 파급력은 여기서 끝나지 않았습니다. 이후 연구를 통해 γ 사슬은 IL-2R에만 국한된 분자가 아니라,

- IL-4
- IL-7
- IL-9
- IL-15
- IL-21

등 여러 인터루킨 수용체에서 공통적으로 사용되는 구성 요소임이 밝혀졌습니다. 이로 인해 γ 사슬은 **공통 γ 사슬**(common gamma chain, γc)이라는 이름을 얻게 됩니다.

이는 사이토카인 수용체 연구의 패러다임을 바꾼 사건이었습니다. 개별 수용체가 아니라, **모듈형 신호 전달 구성 요소**라는 개념이 등장한 것입니다.

7. 임상 면역학으로의 직접적 연결

γ 사슬의 발견은 곧바로 임상적 의미를 갖게 됩니다.

X-연관 중증복합면역결핍(X-linked SCID) 환자의 상당수에서 **γ 사슬 유전자 돌연변이**가 발견되었기 때문입니다.

즉,

- IL-2 신호 이상
- IL-7 의존적 T세포 발달 이상
- 광범위한 면역 결손

이 하나의 분자 이상으로 설명될 수 있게 되었습니다.

이 논문은 분자 면역학과 임상 면역결핍 연구를 직접 연결한 출발점이기도 합니다.

8. 정리하며

1992년 이 Science 논문은 IL-2 수용체를 α 와 β 가 만드는 결합 기계에서 α 는 잡고, β 와 γ 는 신호를 완성하는 삼분자 시스템으로 재정의했습니다.

또한 이 연구는,

- 수용체 친화도
- 결합 속도(on-rate / off-rate)
- 신호전달 능력

이 서로 분리된 개념이 아니라, 구조적으로 통합된 하나의 시스템임을 보여주었습니다.

그 의미에서 이 논문은 단순한 수용체 클로닝 논문이 아니라, 현대 사이토카인 수용체 생물학의 기준점(reference point)으로 남아 있습니다.

관련 글

IL-2 수용체의 발견: 면역학이 '호르몬의 언어'를 갖게 된 순간

IL-2 수용체는 왜 이분자 구조인가

IL-2 신호 복합체의 결정 구조: 20년 '수용체 서사'를 한 장면으로 묶어낸 2006년 PNAS 논문

IL-2 T 세포 시스템: 면역계를 호르몬 시스템으로 재정의한 새로운 세포 성장 모델