

Counting Antigen-Specific CD8-Positive T Cells: A Re-evaluation of Bystander Activation during Viral Infection

Kaja Murali-Krishna, John D. Altman et al.; Corresponding author: Rafi Ahmed · Immunity · 1998

바이러스 감염 후 대규모로 확장되는 CD8 T세포 대부분이 비특이적 '바이이스탠더'가 아니라, 실제 항원 특이적 T세포임을 MHC 테트라머, ELISPOT, 세포내 염색을 통해 정량적으로 입증한 결정적 논문.

항원 특이 CD8 T세포는 얼마나 많은가

1998년 MHC 테트라머 논문 다시 읽기

이 논문은 새로운 사이토카인이나 수용체를 발견한 연구는 아닙니다.

그러나 면역학자들이 수십 년 동안 **잘못 세고 있던 숫자**를 바로잡은 연구이며, 그 의미에서 매우 중요한 고전 논문입니다.

바이러스 감염 후 CD8 T세포가 대량으로 증식한다는 사실은 오래전부터 잘 알려져 있었습니다. 문제는 그 다음 질문이었습니다.

“그렇게 늘어난 CD8 T세포 가운데, 실제로 항원을 인식한 세포는 과연 얼마나 되는가?”

1990년대 중반까지 이 질문에 대한 지배적인 대답은 매우 보수적이었습니다. 감염 후 증가한 T세포의 상당수는 항원 특이적이 아니라, 감염 환경에서 분비되는 다양한 사이토카인에 의해 **비특이적으로 활성화된 '바이이스탠더(by-stander)' 세포**일 것이라는 생각이 널리 받아들여지고 있었습니다.

이러한 인식은 단순한 추측이 아니라, 당시 사용 가능했던 거의 유일한 정량 방법이었던 **극한희석분석** (limiting dilution analysis, LDA)이 만들어낸 결과였습니다.

Limiting Dilution Analysis의 구조적 한계

LDA는 항원 특이성을 **기능(function)**으로 정의합니다. 즉, 세포를 희석하여 장기간 배양한 뒤,

- IFN- γ 를 분비하는지
- 표적 세포를 죽일 수 있는지

와 같은 최종 기능을 기준으로 항원 특이 여부를 판단합니다.

그러나 이 접근법에는 치명적인 한계가 있습니다. 장기간 배양 과정에서 많은 세포가 사멸하며, 살아남더라도 기능을 충분히 발현하지 못하는 경우가 적지 않습니다. 그 결과, 실제로는 항원을 인식한 경험이 있는 세포들 상당수가 **기능 검정 단계까지 도달하지 못한 채 탈락**합니다.

이 논문이 제기한 문제의식은 매우 단순하면서도 본질적입니다. 기능을 보기 전에, 먼저 **존재 자체를 세어야 하지 않겠는가**라는 질문입니다.

MHC 테트라머: 항원 특이 T세포를 '보이게' 만든 기술

이 논문이 가능했던 결정적 이유는 **MHC 테트라머(MHC tetramer)**라는 기술적 돌파구 덕분입니다.

John Altman은, 당시 젊은 연구자로서 새로운 기술 하나를 개발했습니다. 바로 항원 특이적 T 세포 (정확히는 펩타이드 특이적 T 세포)를 유세포 분석기(flow cytometer)로 직접 세는 방법입니다. 이 기술이 바로 유명한 MHC 테트라머(MHC tetramer) 분석입니다. 연구자들은 매우 공을 들여 다음과 같은 일을 시도했습니다. 특정 MHC 분자에 특정 펩타이드를 로딩한 뒤, 이 MHC-펩타이드 복합체가 항원 특이적 TCR을 가진 T 세포 클론에 결합할 수 있는지 확인하고, 그것을 유세포 분석기로 측정해 항원 특이적 세포의 수를 세고, 각 세포 표면에 TCR이 얼마나 있는지까지 보려 한 것입니다.

실험 결과, MHC-펩타이드 복합체가 1개 또는 2-3개만으로는 T 세포 표면에 잘 달라붙지 않았지만, 4개를 묶어(tetramer) 제시했을 때 비로소 결합 친화도가 충분히 높아져, 세포를 염색·세척·분석하는 과정을 거쳐도 떨어지지 않고 안정적으로 항원 특이적 T 세포를 염색할 수 있다는 것을 알게 되었습니다. 그래서 이 복합체를 MHC 테트라머라고 부르게 된 것입니다.

그 결과, 특정 펩타이드를 인식하는 CD8 T세포를 **유세포 분석기로 직접 염색하고 계수**할 수 있게 되었습니다. 이는 항원 특이성을 기능과 분리하여, 세포의 존재를 있는 그대로 측정할 수 있게 만든 첫 번째 도구였습니다.

충격적인 결과: 절반 이상이 항원 특이적이다

LCMV 감염 마우스를 이용한 분석 결과는 당시 기준으로 매우 충격적이었습니다. 감염 후 약 8일째 되는 시점에서,

- 특정 면역우성 펩타이드 하나에 대해서만도 CD8 T세포의 30-50%가 반응하며
- 여러 에피토프를 합치면 비장 CD8 T세포의 절반 이상이 항원 특이적이라는 사실이 확인되었습니다

이 결과는 ELISPOT(enzyme-linked immunospot assay), 세포내 IFN- γ 염색, MHC 테트라머 분석이라는 서로 다른 방법에서 일관되게 재현되었습니다. 이는 기존의 LDA가 항원 특이 CD8 T세포의 빈도를 **최소 10배 이상 과소평가**하고 있었음을 의미합니다.

‘바이이스탠더 활성화’ 가설의 재평가

이 논문은 바이이스탠더 활성화가 존재하지 않는다고 주장하지는 않습니다. 그러나 적어도 **급성 바이러스 감염에서 관찰되는 대규모 CD8 T세포 확장 반응의 본질은 항원 특이적 반응**이라는 점을 명확히 보여줍니다.

확장된 세포들은 무작위적으로 늘어난 집단이 아니라, 각 에피토프에 대해 정밀한 선택을 거친 클론들입니다. 이는 Burnet의 클론선택 이론이 개념적으로만 옳았던 것이 아니라, **정량적 수준에서도 정확했다는 사실**을 다시 한 번 확인시켜 줍니다.

확장-수축-기억이라는 표준 모델의 확립

이 논문은 항원 특이 CD8 T세포의 수명 궤적도 명확히 제시합니다.

- 감염 초기에는 항원 특이 세포가 폭발적으로 확장되고
- 바이러스가 제거되면 그중 90-95%가 사멸하며
- 소수의 세포만이 장기 기억 T세포로 전환되어 유지됩니다

이 확장-수축-기억의 패턴은 이후 다양한 바이러스 감염 모델에서 반복적으로 확인되며, CD8 T세포 면역 반응을 설명하는 **표준적인 틀**이 되었습니다.

이 논문의 위치와 의미

1998년은 우연이 아닙니다. 같은 해, 서로 다른 연구실에서 거의 동일한 메시지를 담은 논문들이 연속적으로 발표되었습니다. 이는 개인의 통찰을 넘어, 기술과 질문이 성숙한 시점에 도달했음을 보여줍니다.

이 논문 이후, 면역학자들은 더 이상 “증식한 T세포의 대부분은 의미 없는 부산물일 것”이라고 말할 수 없게 되었습니다. 대신, 이렇게 질문하게 되었습니다.

“이렇게 정확하게 선택된 대규모 T세포 반응을 우리는 어떻게 유지하고, 어떻게 조절할 것인가?”

이 질문은 이후 기억 T세포 연구, 수축기 조절, IL-2의 역할, 공역제 수용체, 면역치료 전략으로 이어지는 연구 흐름의 출발점이 됩니다.

정리하며

이 논문은 새로운 분자를 발견한 연구는 아닙니다. 그러나 면역 반응을 **제대로 세기 시작했을 때 사고의 틀이 어떻게 바뀌는지**를 보여준 대표적인 고전입니다.

면역학에서 숫자는 단순한 통계가 아니라, 개념 그 자체를 바꿉니다. 이 논문이 지금까지도 읽힐 가치가 있는 이유가 바로 여기에 있습니다

관련 글

HLA-A2 구조가 바꾼 면역학: MHC가 펩타이드를 담는 방식

펩타이드는 정말 MHC에 붙는가: 항원 제시의 분자적 실체를 처음으로 보여준 1985년

킬러 T 세포의 무기고를 열다: 세포독성 과립과 perforin의 발견

시험관 안에서 만들어진 T세포 기억: 사이토카인 유전자 프로그램의 분화

