

Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibodies of Predefined Specificity

Georges Köhler, César Milstein · Nature · 1975

면역된 동물의 B 세포와 증식 가능한 골수종 세포를 융합해, 특정 항원에만 반응하는 단일클론 항체를 지속적으로 생산할 수 있음을 처음으로 증명한 역사적 논문입니다.

왜 이 논문이 특별한가

1975년 Georges Köhler와 César Milstein이 Nature에 발표한 이 논문은, 오늘날 생명과학과 의학 전반에서 사용되는 **단일클론 항체**(monoclonal antibody) 기술의 출발점입니다.

현재는 감염병 치료, 암 면역치료, 자가면역질환 치료 등에서 단일클론 항체가 핵심 치료제로 사용되고 있지만, 1975년 이전까지는 **항체를 '하나의 특이성'으로 순수하게 얻는 방법 자체가 존재하지 않았습니다.**

문제의식: 왜 '다양성'은 연구에 장애가 되었는가

면역계는 하나의 항원에 대해 수많은 서로 다른 항체를 만들어냅니다. 이를 **다클론 면역반응**(polyclonal immune response)이라고 합니다. 생체 방어에는 매우 유리하지만, 연구자 입장에서는 문제가 있었습니다.

- 하나의 항원에 대해
- 서로 다른 결합부위를 가진
- 수많은 항체가 동시에 섞여 존재

이 상태에서는 “특정 항체 하나의 구조와 기능”을 정밀하게 분석하기가 매우 어려웠습니다. 따라서 연구자들은 오래전부터 다음과 같은 질문을 던져 왔습니다.

““특정 항원에만 반응하는, 단 하나의 항체를 지속적으로 얻을 수는 없을까?””

아이디어의 출발점: 골수종과 세포 융합

당시 이미 알려져 있던 사실이 하나 있었습니다. **다발성 골수종**(multiple myeloma)은 항체를 만드는 형질세포(plasma cell)가 암화된 질환으로, 이 세포들은 **무한 증식하면서 동일한 항체를 대량 생산합니다.**

문제는 이 항체가 **어떤 항원에 대한 것인지 모른다는 점**이었습니다.

한편 케임브리지에서는 **체세포 융합**(somatic cell hybridization)이라는 기술이 개발되어 있었습니다. 두 세포를 융합해 하나의 세포로 만드는 방법으로, 당시에는 주로 서로 다른 골수종 세포를 융합하는 데 쓰였습니다.

결정적 발상: “면역된 B 세포 + 골수종 세포”

이 논문의 핵심 아이디어는 매우 단순하면서도 혁신적이었습니다.

- **면역된 동물의 B 세포** → 특정 항원에 대한 항체 특이성을 가짐
- **골수종 세포**(myeloma cell) → 무한 증식 가능

이 둘을 융합하면, **특정 항원에 대한 항체를, 무한히 증식하며 생산하는 세포**를 만들 수 있지 않을까?

이렇게 만들어진 융합 세포를 **하이브리도마**(hybridoma)라고 부릅니다.

실험 방법 ①: 세포 융합과 선택 배지

Köhler와 Milstein은 다음과 같은 방식으로 실험을 설계했습니다.

1. 서로 다른 항체를 만드는 두 종류의 마우스 골수종 세포주를 준비
 - 각각 다른 면역글로불린 아형(isotype, 예: IgG1, IgG2a)을 생산
2. 이 세포들은 특정 선택 배지에서는 **단독으로는 생존할 수 없도록** 설계됨
3. **Sendai 바이러스**를 이용해 세포막을 융합
4. 융합 후 선택 배지에서 배양하면
 - 융합되지 않은 부모 세포는 사멸

- 융합된 하이브리도마만 생존

이 방식으로 실제로 **10개 배양 접시 중 4개에서 하이브리도마가 생존했습니다.**

실험 방법 ②: 진짜 '하이브리도마'인가?

연구진은 생존한 세포들이 진짜 융합체인지 확인하기 위해 **염색체 분석(karyotyping)**을 수행했습니다.

- 정상 마우스 세포: 약 40개 염색체
- 골수종 세포: 약 60–65개
- **하이브리도마: 약 100개 전후**

즉, 두 세포의 염색체가 합쳐진 상태임을 명확히 확인했습니다.

실험 방법 ③: 항체 분자의 성질 분석

이제 중요한 질문은 이것이었습니다.

““이 세포들이 정말 새로운 항체를 만드는가?””

이를 위해 연구진은 방사성 아미노산을 배지에 넣어, 생성된 항체를 표지하고 다음 분석을 수행했습니다.

- **SDS-PAGE**
- **등전점 전기영동(isoelectric focusing)**
- 이황화 결합을 끊은 후 중쇄(heavy chain)·경쇄(light chain) 분석

그 결과, 하이브리도마에서는 **부모 세포에는 없던 새로운 항체 조합**이 관찰되었습니다. 이는 항체 다양성이 세포질 수준이 아니라 유전적 수준에서 이미 결정되어 있음을 시사하는 결과이기도 했습니다.

결정적 순간: 양 적혈구 용혈 실험

마지막 검증은 기능적 실험이었습니다.

하이브리도마를 연한 아가(soft agar)에 배양하고, 그 위에 양 적혈구(sheep red blood cells)와 보체(complement)를 올렸습니다.

만약 특정 항체가 만들어진다면, 항체–보체 반응으로 **적혈구 용혈 반점**(plaque)이 나타납니다.

이 실험은 실제로 성공했고, 연구진은 **단일 세포에서 특정 항원에 반응하는 항체가 생성됨**을 직접 눈으로 확인했습니다. 이로써 **단일클론 항체**의 개념은 실험적으로 완성되었습니다.

논문의 결론과 이후 영향

논문에서 저자들은 다음과 같이 정리합니다.

- 이 방법은 **특정 항원에 대한 항체를 무한히 생산**할 수 있다.
- 항체 생산이 불가능한 골수종 세포를 사용하면, **면역 B 세포의 항체만 선택적으로 얻을** 수 있다.
- 산업적 규모의 항체 생산도 가능할 것이다.

흥미롭게도 이 기술은 **특허로 보호되지 않았습니다**. 두 저자는 순수 기초과학자로서, 상업적 권리에 큰 관심을 두지 않았습니다.

그러나 그 영향은 막대했습니다.

이 논문 발표 9년 뒤인 1984년, Köhler와 Milstein은 **노벨 생리의학상**을 수상합니다.

정리하며

1975년 이 논문은 단순한 기술 보고가 아니라,

- 항체 다양성 문제
- B 세포의 단일성(clonality)
- 유전적 조절 개념

을 하나의 실험으로 뛰어낸 **면역학의 분수령**이었습니다.

오늘날 우리가 당연하게 사용하는 단일클론 항체는, 이처럼 **한 대학원생의 아이디어와 기초 실험에서 출발했습니다.**

관련 글

IL-2를 잡아라: 단클론 항체로 연 면역학의 정량 시대

인간 T 세포의 스위치를 처음으로 끄다: 단일클론 항체와 CD3의 발견

IL-2 수용체를 '잡아낸' 첫 항체: anti-TAC 드디어, IL-2 리셉터를 찾아낼 수 있게 되었다.

면역학의 토대를 뒤흔들다: 인간 T 세포 항원수용체의 실체를 드러낸 1983년

관련문헌 (MLA)

1. Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *nature*, 256(5517), 495-497. 논문 링크
2. Burnet, S. F. M. (1959). *The clonal selection theory of acquired immunity* (Vol. 3). Nashville: Vanderbilt University Press.

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.