

Interleukin-2 T-cell system: a new cell growth model

Doreen Cantrell, Kendall A. Smith · Science · 1984

IL-2와 IL-2 수용체 상호작용의 밀도와 지속시간이 T 세포의 세포주기 진입을 이분법(all-or-none)적으로 결정함을 단일 세포 수준에서 증명하여, 세포 성장 속도의 변동성이 확률이 아닌 분자적 임계치에 의해 설명될 수 있음을 제시한 혁신적 논문.

면역학과 세포생물학을 잇는 하나의 질문

1980년대 초반까지 세포생물학에는 풀리지 않은 고전적 문제가 하나 있었습니다.

“왜 같은 세포 집단에서도 어떤 세포는 빨리 분열하고, 어떤 세포는 느리게 분열하는가?”

이 문제는 50년 가까이 연구되었지만, 답은 늘 모호했습니다. 세포주기 속도는 **로그정규분포**(log-normal distribution)를 따르며, 그 변동성은 대부분 **G1기**에서 발생한다는 사실까지만 알려져 있었을 뿐입니다. 이 질문에 대해 면역학자 **Kendall A. Smith**는 전혀 다른 접근을 시도합니다.

““면역계에서는 이미 세포 성장을 지배하는 단일 분자가 알려져 있지 않은가?””

그 분자가 바로 **인터루킨-2**(interleukin-2, IL-2)였습니다.

기술의 성숙이 질문을 가능하게 하다

이 논문이 가능했던 배경에는 **기술적 도약**이 있었습니다. 특히 결정적인 역할을 한 인물은 공동저자인 **Doreen Cantrell**이었습니다. 그녀는 박사과정 시절부터 **유세포분석기**(flow cytometer)에 완전히 숙련된 연구자였습니다. 이 기술은 면역학에서 현미경을 사실상 대체했습니다.

- 단일 세포 수준 분석 가능
- 세포 표면 분자 수의 정량화
- 이후에는 세포 내부 신호까지 추적 가능

덕분에 연구자들은 “세포 집단의 평균”이 아니라 **“개별 세포의 행동”**을 직접 관찰할 수 있게 되었습니다.

IL-2 수용체를 ‘보는’ 단계로의 진입

1982년, Smith 연구팀은 NIH의 Tom Waldmann 연구실과 협력해 IL-2 수용체를 인식하는 최초의 기능적 단일클론항체를 확보합니다. 이 항체는 **방사성 표지 IL-2의 결합을 직접 차단했습니다**. 이로써 연구팀은 처음으로 다음 두 가지를 동시에 할 수 있게 됩니다.

1. 방사성 IL-2 결합을 통한 **정량 분석**
2. 유세포분석기를 이용한 **단일 세포 수준의 정성 분석**

이 조합은 이후 면역학 연구의 표준이 됩니다.

T 세포를 ‘동기화’하다

이 논문의 가장 독창적인 실험적 성취는 **T 세포 세포주기 동기화**(synchronization)였습니다.

Cantrell이 확립한 방법은 다음과 같습니다.

- 인간 PBMC를 PHA 또는 anti-T3로 활성화 → 48~72시간 후 IL-2 수용체 발현 최고조
- IL-2를 유지하며 장기 배양 → IL-2R 수 점진적 감소
- IL-2 제거 후 휴지 → 모든 세포가 **G0/G1** 상태로 정지
- 다시 TCR 자극 후, 시간 0에서 IL-2 투여

이로써 **모든 세포가 동일한 출발선**에서 IL-2에 반응하는 과정을 관찰할 수 있었습니다.

핵심 발견 ①: 분열은 ‘조금씩’ 일어나지 않는다

실험 결과는 명확했습니다.

- IL-2 수용체-IL-2 상호작용이

- 일정 임계치(threshold)에 도달해야
- DNA 복제가 시작됨
- 이 결정은 양자적(quantal)이며,
 - all-or-none 방식으로 이루어짐

즉, 세포는 “조금 분열해보다가 멈추는” 존재가 아니었습니다. 결정이 내려지면, **끝까지 진행**합니다.

핵심 발견 ②: 숨겨진 변수는 ‘확률’이 아니었다

세포생물학에는 오랫동안 두 가지 모델이 공존했습니다.

- **결정론 모델**: 세포마다 미세한 차이가 있다
- **확률론 모델**: 분열은 우연적 사건이다

Smith는 이 질문을 다시 던집니다.

“정말로 분열 속도를 결정하는 ‘분자적 요인’은 무엇인가?”

혈청을 쓰던 기준 실험에서는 이를 알 수 없었지만, IL-2 시스템에서는 명확했습니다.

- IL-2 농도
- 세포 표면 IL-2 수용체 밀도
- IL-2R 결합의 **지속시간**

이 세 가지가 숨겨진 변수였습니다.

핵심 발견 ③: 시간은 농도만큼 중요하다

특히 인상적인 실험은 **IL-2 노출 시간(duration)** 실험이었습니다.

- 3시간 노출 → 세포주기 진입 0%
- 6시간 → 일부 진입
- 11시간 → 약 절반

- 지속 노출 → 대부분 진입

IL-2는 수 분 안에 수용체를 포화시키지만, **결정은 수 시간의 누적 신호가 필요했습니다.**

즉, 세포는 IL-2 신호를 **적분(integration)**하여 판단합니다.

새로운 세포 성장 모델의 탄생

이 논문이 제시한 결론은 단순한 면역학적 발견이 아니었습니다.

- IL-2R 밀도는 로그정규분포
- 세포주기 속도도 로그정규분포
- IL-2 농도 반응은 시그모이드 곡선

이 모든 것은 **하나의 현상**이었습니다.

“세포 성장은 리간드-수용체 상호작용의 밀도와 시간에 의해 조절된다.”

그래서 논문의 제목은 **a new cell growth model**이었습니다.

왜 이 논문은 조용했는가

아이러니하게도 이 논문은 리뷰어들로부터 극찬을 받았음에도 큰 반향을 일으키지 못했습니다.

- 세포생물학자 → 면역 논문에 관심 없음
- 면역학자 → TCR 신호에만 집중
- 학문 간 대화 부재

그러나 Smith에게는 분명한 **유레카 순간**이었습니다.

“면역계는 호르몬 시스템과 동일한 원리로 작동한다.”

리간드, 수용체, 임계치, 지속시간. 이것은 전형적인 **내분비학의 언어였습니다.**

정리하며

이 1984년 논문은 다음을 남겼습니다.

- T 세포 증식을 **확률이 아닌 분자 논리로 설명**
- 면역학과 세포생물학을 연결
- 정상 세포 성장과 종양 성장 연구의 공통 기반 제시

Smith의 동영상을 보면, 그는 다음과 같이 생각했습니다.

““정상 세포 성장을 이해하지 못하면 암세포 성장도 이해할 수 없다.””

관련 글

IL-2 수용체의 발견: 면역학이 '호르몬의 언어'를 갖게 된 순간

T 세포 성장인자 개념의 탄생: 정량 분석이 연 면역학의 전환점

정상 인간 T세포의 장기 배양: T 세포 성장 인자의 문을 열다

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

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.