

Interleukin-2 Induction of T-cell G1 Progression and c-myb Expression

Julie B. Stern, Kendall A. Smith · Science · 1986

정상 인간 T세포를 이용해 세포주기 G1 진행을 분자적으로 분리해 분석하고, IL-2가 c-myb 발현을 통해 증식 단계를 직접 조절함을 보여준 고전 논문.

1. 세포 증식 연구의 출발점, 3T3 세포

20세기 중반 이후 세포 증식 연구의 표준 모델은 **3T3 세포**(3T3 cells)였습니다. 이 세포는 마우스 배아 섬유아세포(mouse embryo fibroblast)에서 유래했으며, 3일마다 300,000개씩 계대 배양(passaging)된다는 특성에서 이름이 붙었습니다. 3T3 세포라는 이름은 세포의 성질이나 세포주기 상태를 의미하는 것이 아니라, 배양 과정 자체를 반영한 명칭입니다. 이 세포주는 1960년대 초 **George J. Todaro**와 **Howard Green**이 확립한 것으로, **3일마다(3 days) 3,000개의 세포를 계대 배양**(transfer)하는 조건에서 장기간 유지된 마우스 배아 섬유아세포 계열에서 유래했습니다. (ATCC 에는 2~3,000/cm²을 추천합니다.)

3T3 세포는 배양 조건을 조절하면 비교적 일정한 속도로 증식과 정지를 반복했기 때문에, 세포주기(cell cycle)를 연구하기에 매우 편리한 시스템으로 여겨졌습니다. 실제로 1930년대 박테리아 배양 연구에서 시작된 “세포 성장 곡선” 개념은, 3T3 세포 연구를 통해 포유류 세포로 확장되었습니다.

그러나 시간이 지나면서 이 모델의 **근본적인 한계**가 드러나기 시작했습니다.

2. ‘정상’이라고 부르기 어려웠던 모델

문제는 3T3 세포가 결코 유전적으로 정상(normal)하지 않다는 점이었습니다. 염색체 수 이상, 구조적 재배열, 염색체 절단 등 다양한 유전적 변형이 축적되어 있었고, 사실상 **암세포에 가까운 특성**을 지니고 있었습니다.

이 점은 “정상 세포의 증식 원리를 밝힌다”는 연구 목표와 충돌했습니다. 정상 세포의 모델이라고 가정하고 분석한 결과가, 실제로는 이미 변형된 세포의 특성일 수 있기 때문입니다.

이러한 문제의식 속에서, 연구자들은 보다 생리학적으로 명확한 출발점을 가진 세포를 찾기 시작했고, 그 대안으로 떠오른 것이 바로 **림프구**(lymphocyte)였습니다.

3. 림프구의 장점: 완벽한 '정지 상태'에서 출발

림프구, 특히 T세포는 말초혈액에서 비교적 쉽게 얻을 수 있으며, 평상시에는 **G0 단계**에 머물러 거의 증식하지 않습니다.

그러나 **피토헤마글루티닌**(phytohemagglutinin, PHA)과 같은 미토젠(mitogen)을 추가하면, 동기화된 방식으로 세포주기에 진입해 DNA 합성과 유사분열(mitosis)을 거칩니다. 이 현상은 이미 1960년에 보고된 바 있습니다.

이러한 특성 덕분에 림프구는 “정지 → 활성화 → 증식”이라는 과정을 시간 순서대로 추적하기에 매우 적합한 세포였습니다.

4. 혈청(serum) 모델의 또 다른 문제

3T3 세포 연구에서는 흔히 혈청이 포함된 배지에서 세포를 키우다가 혈청을 제거해 G0 상태로 만들고, 다시 혈청을 넣어 증식을 유도하는 방법이 사용되었습니다.

하지만 이 방식에는 결정적인 약점이 있었습니다. **혈청 안에 무엇이 들어 있는지 정확히 알 수 없었다**는 점입니다.

혈청에는 성장인자, 호르몬, 영양분 등 수많은 성분이 섞여 있어, 어떤 분자가 실제로 세포 증식을 유도하는지 분리해 분석하기가 거의 불가능했습니다.

이 문제를 해결하기 위해 등장한 것이 바로 **인터루킨-2**(interleukin-2, IL-2) 기반 T세포 시스템입니다.

5. IL-2 시스템의 등장과 의미

1984년, **Science**에 발표된 연구에서 IL-2만을 이용해 T세포 증식을 정밀하게 조절할 수 있는 시스템이 제시되었습니다.

이 시스템의 핵심은 매우 단순했습니다.

- 세포 증식은 **IL-2 하나로 설명 가능**
- 필요한 변수는 세 가지뿐
 1. IL-2의 농도
 2. 세포 표면의 IL-2 수용체 밀도
 3. 두 분자가 상호작용하는 시간

이 모델을 이용하면, T세포가 언제 DNA 합성을 시작하고 언제 분열하는지를 **예측 가능하게** 만들 수 있었습니다.

그러나 당시 대부분의 면역학 연구자들은 여전히 T세포 수용체(TCR) 자극 직후의 신호 전달만을 연구 대상으로 삼았고, 그 이후의 증식 단계에는 큰 관심을 두지 않았습니다.

6. 'Competence'와 'Progression'을 T세포에 적용하다

3T3 세포 연구에서는 이미 세포 증식이 두 단계로 나뉜다는 개념이 정립되어 있었습니다.

- **적격 단계**(competence phase): 증식을 준비하는 단계
- **진행 단계**(progression phase): G1에서 S기로 넘어가며 실제 증식이 일어나는 단계

1986년 논문은 이 개념을 T세포에 적용합니다.

- TCR 자극 → competence signal
- IL-2 수용체 자극 → progression signal

이 구분을 실험적으로 분리함으로써, 연구자들은 **IL-2가 세포주기 G1 진행을 직접 유도하는 신호임**을 분석할 수 있었습니다.

7. IL-2 이후에 나타나는 분자적 변화

IL-2를 추가한 뒤, T세포에서는 다음과 같은 변화가 순차적으로 나타났습니다.

- RNA 합성 증가(삼중수소 유리딘 흡수)
- 일정 시간 지연 후 DNA 합성 증가(삼중수소 티미딘 흡수)
- 형태학적으로 작은 휴지기 림프구에서 블라스트(blast) 형태로 전환

특히 주목할 점은, 이 과정에서 **c-myb** 유전자의 발현이 **IL-2 의존적으로 증가**했다는 사실입니다.

c-myb는 조혈계 미성숙 세포에서 주로 발현되며, 분화가 완료된 세포에서는 사라지는 전사인자입니다. 이 결과는 IL-2가 T세포를 단순히 활성화하는 것이 아니라, **증식을 위해 필요한 유전자 프로그램을 직접 가동**시킨다는 점을 보여줍니다.

8. 이 연구가 남긴 의미

이 논문이 가진 가장 큰 의미는 다음과 같습니다.

1. 사이토카인(cytokine)이 **새로운 유전자 발현을 유도할 수 있음**을 명확히 입증
2. T세포 증식을 단일 사건이 아닌 **단계적 세포주기 과정**으로 재정의
3. 3T3 세포 중심의 세포주기 연구를 **정상 면역세포 기반 모델**로 확장

오늘날 관점에서 보면, 이 연구는 면역학과 암 생물학을 연결하는 중요한 다리 역할을 했다고 평가할 수 있습니다.

9. 마무리하며

3T3 세포는 세포 생물학의 역사에서 중요한 역할을 했지만, 그 한계를 인식하고 새로운 모델로 이동하는 과정 또한 과학 발전의 일부였습니다.

IL-2 기반 T세포 시스템은 “정상 세포의 증식을 어떻게 분자적으로 이해할 것인가”라는 질문에 보다 정밀한 답을 제시한 첫 시도 중 하나였습니다.

이러한 문제의식과 실험적 전환이 있었기에, 오늘날의 면역학과 세포주기 연구가 가능해졌다고 볼 수 있습니다.

관련 글

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

IL-2가 직접 켜는 유전자들: T세포 세포주기 진행의 분자적 출발점

IL-2 의존적 G1 사이클린 유도: 원발 T세포에서 본 세포주기 진행의 분자적 증거

IL-2 신호는 RAF1을 어떻게 깨우는가: 정상 T세포에서 본 온코진의 세포주기 역할

관련문헌

1. Stern, Julie B., and Kendall A. Smith. "Interleukin-2 Induction of T-cell G1 Progression and c-myb Expression." *Science*, 1986. <https://science.sciencemag.org>
2. Cantrell, D. A., and K. A. Smith. "The interleukin-2 T-cell system." *Science*, 1984. <https://science.sciencemag.org>
3. Pardee, A. B. "A restriction point for control of normal animal cell proliferation." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1974. <https://www.pnas.org>

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.