

## Clonotypic structures on human T lymphocytes involved in antigen-specific function: relationship to the T3 molecular complex

Stephen M. Moyer et al. · J. Exp. Med. · 1983

항원 특이적 인간 T 세포 클론으로부터 클론특이적 단일클론항체를 제작하고, 이 항체가 증식과 CTL 생성을 동시에 차단함을 보임으로써 T 세포 항원수용체(TCR)가 CD3(T3) 복합체와 연관된 독립적 분자 구조임을 처음으로 제시한, 현대 TCR 개념의 출발점이 된 결정적 논문.

## 면역학이 가장 오래 불잡고 있던 질문

1980년대 초반까지 면역학에는 하나의 거대한 미해결 문제가 있었습니다.

### “T 세포는 도대체 무엇으로 항원을 인식하는가?”

B 세포는 이미 답을 가지고 있었습니다. 항체(immunoglobulin)가 항원수용체라는 사실은 분명했습니다. 그러나 T 세포는 달랐습니다. 기능은 분명한데, **수용체의 실체는 보이지 않았습니다.**

이 질문은 단순한 호기심이 아니었습니다. T 세포 항원수용체를 규명하는 순간,

- T 세포 면역의 본질
- 자기/비자기 인식
- 면역 기억과 특이성을 **분자 언어로 설명할 수 있게 되기 때문입니다.**

1983년 2월에 발표된 이 논문은, 바로 이 질문에 대해 **가장 먼저, 가장 설득력 있는 답**을 제시한 연구였습니다.

## 출발점은 T3(CD3)에 대한 오래된 의문

이 연구의 배경에는 **Ellis Reinherz**와 **Stuart Schlossman** 연구팀의 축적된 작업이 있었습니다.

이들은 이미 1970년대 후반부터, - 모든 인간 T 세포 표면에 존재하는 **T3 분자 복합체**(CD3)를 규명 했고

- 항-T3 항체가
  - T 세포 증식
  - 세포독성 T 세포(CTL) 생성을 모두 차단한다는 사실을 보여주었습니다.

이는 T3가 단순한 표지자가 아니라 **항원 인식과 밀접하게 연결된 구조**임을 시사했습니다. 하지만 한 가지 문제가 남아 있었습니다.

“**T3는 모든 T 세포에 공통적이다.** 그렇다면 항원 특이성은 어디에서 나오는가?”

## CD4·CD8 연구가 던진 더 큰 질문

같은 시기, 연구진은 T4(CD4)와 T8(CD8)에 대해서도 중요한 사실을 밝혔습니다.

- CD4 → MHC class II 인식과 연관
- CD8 → MHC class I 인식과 연관

그러나 단일클론항체 실험에서 드러난 결과는 미묘했습니다.

- 항-CD4, 항-CD8 항체는 **CTL 생성은 막지만**
- **증식 자체는 완전히 차단하지는 못했습니다.**

이는 CD4와 CD8이 항원 인식에 관여하긴 하지만 \*\*'그 자체가 수용체는 아니다'\*\*라는 강력한 암시였습니다.

결국 논리는 하나로 수렴했습니다.

“**B 세포의 항체처럼, T 세포에도 반드시 '클론 특이적' 항원수용체가 존재해야 한다.**”

## 명확한 전략 : T 세포 클론에서 답을 찾는다

연구진이 택한 전략은 단순하지만 대담했습니다.

1. 항원 특이적 인간 T 세포 클론을 만든다
2. 그 클론 자체로 마우스를 면역한다
3. 오직 그 클론만 인식하는 단일클론항체를 만든다
4. 그 항체가 인식하는 구조가 바로 T 세포 항원수용체 후보다

이 접근은 이론적으로는 명확했지만, 기술적으로는 당시 기준에서 매우 어려운 실험이었습니다.

## 클론 3과 clonotypic 항체의 탄생

연구진은 리미팅 딜루션법으로 여러 T 세포 클론을 확보했고, 그중 CT8-3(클론 3)이라는 항원 특이적 CTL 클론을 선택합니다.

이 클론으로 마우스를 면역해 얻은 하이브리도마 중에서,

- 클론 3에는 반응하지만
- 다른 T 세포 클론에는 반응하지 않는

두 개의 단일클론항체(A, B)를 선별합니다. 이 순간, 논문의 핵심 개념이 탄생합니다.

““clonotype” → T 세포마다 다른, 항원 특이적 표면 구조”

## 이 항체들이 보여준 결정적 증거

이 clonotypic 항체들은 단순한 표지 항체가 아니었습니다.

### 1 기능 차단

- 항체 A, B는
  - 항원 특이적 증식
  - CTL 생성을 모두 강력하게 억제했습니다.

이는 이 구조가 기능적으로 핵심임을 의미합니다.

## 2 T3와의 연관성

- clonotypic 항체 처리 시
  - T3 분자의 modulation이 함께 일어남
- 그러나 항체가 인식하는 분자는 **T3 자체는 아님**

즉, 항원수용체는 **T3(CD3)**와 물리적으로 연관된, 그러나 서로 다른 **분자**라는 개념이 등장합니다.

## 3 분자 구조의 실마리

면역침강 실험 결과,

- 환원 조건: 49 kDa, 43 kDa 두 밴드
- 비환원 조건: 약 90 kDa 단일 밴드

이는 항원수용체가 **이량체(heterodimer)** 구조일 가능성을 강하게 시사했습니다.

## 왜 이 논문이 '면역학의 토대'를 흔들었는가

이 논문이 위대한 이유는 단지 새로운 분자를 제시했기 때문이 아니라 다음과 같은 사항을 제시했기 때문입니다.

- T 세포 항원수용체의 **존재를 실험으로 제시**
- 항원 특이성, 증식, CTL 기능을 **하나의 구조로 연결**
- CD3, CD4, CD8의 역할을 **통합적 틀** 안에 배치

이후 1983년 한 해 동안, Reinherz 연구팀은 JEM, Nature, Cell 등에서 연속적으로 논문을 발표하며 **인간 TCR 개념을 사실상 완성합니다.**

동시에 마우스 모델에서 같은 문제를 풀고 있던 Kappler–Marrack 팀보다 훨씬 유리한 위치에 설 수 있었던 이유도 여기에 있습니다. 인간 T 세포에서는 이미 CD3·CD4·CD8이라는 언어가 준비되어 있었기 때문입니다.

## 정리하며

이 1983년 논문은 이렇게 평가할 수 있습니다.

- T 세포 항원수용체를 처음으로 '잡아낸' 논문
- 면역학이 기능 중심 학문에서 **분자 구조 중심 학문으로 이동한 분기점**
- 이후 수십 년간의 TCR, 신호전달, 면역치료 연구의 **출발선**

Ellis Reinhertz는 훗날 이 논문을 이렇게 회고합니다.

““20세기 전체를 통틀어 가장 빛나는 논문 중 하나다. 이후 면역학에서 일어난 거의 모든 일은 여기서 시작되었다.””

과장이 아닙니다. 이 논문 이후, 면역학은 더 이상 이전과 같은 학문이 아니었습니다.

### 관련 글

**TCR은 방아쇠를 당기고, IL-2는 증식을 완성한다: T3-Ti 항원수용체 복합체의 트리거링**

**인간 T 세포의 스위치를 처음으로 끄다: 단일클론 항체와 CD3의 발견**

**세포가 세포를 죽이는 과정을 측정하는 실험: Brunner의 1968년 Cr-51 세포독성 분석**

**T 세포는 무한히 자랄 수 있을까: 면역학의 판을 바꾼 T 세포 클론**