

## The Differentiation of T-cell Lymphokine Gene Expression: The In Vitro Acquisition of T-cell Memory

Stephan Ehlers, Kendall A. Smith · Journal of Experimental Medicine · 1991

제대혈 유래 나이브 T세포가 1차 자극과 IL-2 의존적 증식을 거친 뒤, 2차 자극에서 성인 메모리 T세포와 유사한 사이토카인 유전자 발현 프로그램을 획득함을 처음으로 체계적으로 입증한 연구.

### 1. 면역학적 기억이라는 오래된 질문

면역학적 기억(immunological memory)은 면역계의 가장 핵심적인 특징 중 하나입니다. 한 번 노출된 병원체에 대해, 이후에는 **더 빠르고 더 강한 반응**을 보인다는 점이 바로 면역(immunity)의 본질입니다. 백신(vaccination)이 작동하는 이유 또한 여기에 있습니다.

그러나 1990년대 초반까지도, **T세포에서 기억이 분자적으로 무엇을 의미하는지**는 명확하지 않았습니다. B세포에서는 항체 분비, 클래스 스위치 재조합(class switch recombination), 친화도 성숙(affinity maturation)이라는 지표가 있었지만, T세포에는 이에 상응하는 명확한 분자적 기준이 부족했기 때문입니다.

이 논문은 바로 그 질문에 정면으로 도전합니다.

### 2. 나이브 T세포와 메모리 T세포를 어떻게 구분할 것인가

당시 많은 연구자들은 표면 마커(surface marker)를 이용해 나이브(naive) T세포와 메모리(memory) T세포를 구분하려 했습니다. 그러나 이런 접근은 항상 **불완전한 분리와 오염(contamination)**의 문제를 안고 있었습니다.

이 연구에서 저자들이 선택한 전략은 훨씬 근본적이었습니다.

“가장 확실한 나이브 T세포는, 아직 항원에 노출된 적이 없는 존재에서 얻을 수 있지 않을까?”

그 답이 바로 **제대혈**(cord blood)이었습니다. 제대혈 유래 T세포는 사실상 모두가 **항원 경험이 없는 'virgin' T세포**입니다. 이 점이 이 논문의 출발점이 됩니다.

### 3. 실험 설계의 핵심: 극도로 정제된 T세포

연구자들은 제대혈과 성인 말초혈에서 얻은 T세포를 대상으로, 매우 정교한 정제 과정을 거쳐 **보조 세포**(accessory cells)를 최대한 제거했습니다.

- Ficoll-Hypaque 밀도 구배로 PBMC 분리
- Percoll 재분획으로 림프구 정제
- leucine methyl ester를 이용한 포식세포 제거
- Fc 수용체 기반 부착 제거
- 추가적인 항체 콕테일로 B세포, NK세포, CD8 T세포 제거

그 결과, 제대혈과 성인 모두에서 **거의 동일한 구성의 CD4<sup>+</sup> T세포 집단**을 얻을 수 있었습니다. 이렇게 함으로써, 관찰되는 차이가 **세포 구성의 차이**가 아니라 **세포의 생물학적 상태 차이**임을 보장했습니다.

### 4. TCR 자극과 readout의 선택

T세포 자극에는 **anti-CD3 단일클론 항체**(64.1)를 사용했습니다. 이 항체는 플라스틱 표면에 교차결합(cross-linking)된 형태로 제시되어, TCR-CD3 복합체에 강력하고 재현성 있는 자극을 제공합니다.

이후 연구자들은 세 가지 수준에서 반응을 측정했습니다.

- **세포 증식**: 삼중수소 티미딘(tritiated thymidine) 흡수
- **사이토카인 단백질**: ELISA 및 생물학적 분석
- **사이토카인 유전자 발현**: PCR 기반 mRNA 검출

특히 PCR의 도입은, 제한된 세포 수에서도 **극히 민감한 유전자 발현 분석**을 가능하게 했습니다.

### 5. 첫 번째 관찰: 증식은 비슷하다

흥미롭게도, 제대혈 T세포와 성인 T세포는 **anti-CD3 자극에 대해 증식 능력 자체는 거의 동일**했습니다. 즉, 나이브 T세포라고 해서 증식을 못 하는 것은 아니었습니다.

이 결과는 중요한 전제를 제공합니다.

“이후 관찰되는 차이는 “증식 능력”이 아니라 “기능 프로그램의 차이”라는 점입니다.”

## 6. 결정적 차이: 사이토카인 유전자 발현

차이는 **사이토카인 발현 패턴**에서 극명하게 드러났습니다.

- **성인 T세포**
  - 자극 후 3-6시간 이내에  
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , GM-CSF 등  
다수의 사이토카인 유전자를 동시에 발현
- **제대혈 T세포**
  - 같은 조건에서도  
**IL-2와 IL-2 수용체  $\alpha$  사슬(IL-2R $\alpha$ )** 정도만 발현
  - 다른 사이토카인 유전자는 거의 발현되지 않음

자극을 PHA + PMA로 바꿔도 결과는 크게 달라지지 않았습니다. 이는 **자극의 강도 문제가 아니라, 세포의 분화 상태 문제**임을 의미합니다.

## 7. 시험관 안에서의 '기억 획득'

이 논문의 가장 중요한 실험은 다음 단계에서 이루어집니다.

1. 제대혈 T세포를 anti-CD3로 **1차 자극**
2. 이후 자극을 제거하고, **IL-2만 공급하며 7-10일간 배양**
3. 이 세포를 다시 anti-CD3로 **2차 자극**

그 결과는 놀라웠습니다.

- 2차 자극을 받은 제대혈 유래 T세포는
- 이제 성인 메모리 T세포와 거의 동일한 범위의 사이토카인 유전자를
- 수 시간 내에 빠르고 강하게 발현했습니다

즉, 시험관 안에서도 **나이프 T세포 → 메모리형 T세포**로의 전환이 가능함을 보여준 것입니다.

## 8. 이 연구가 제시한 개념적 결론

이 논문은 면역학적 기억을 다음과 같이 재정의합니다.

“T세포 기억이란 단순히 더 빨리 증식하는 능력이 아니라, **다양한 사이토카인 유전자 프로그램을 동시에 가동할 수 있는 능력의 획득**이다.”

의학적 용어로, 이런 2차 반응은 **아나므네시스(anamnesis)**라고 불립니다. 면역계가 과거의 경험을 “다시 기억해내는” 과정입니다.

## 9. 오늘날의 관점에서 본 의미

이 연구는 이후 단일세포 RNA 분석(single-cell RNA-seq) 같은 기술이 등장하기 훨씬 이전에, T세포 기억의 **질적 변화(qualitative change)**를 분자 수준에서 포착한 시도였습니다.

또한,

- 백신이 왜 빠른 면역 반응을 가능하게 하는지
- 왜 메모리 T세포가 감염 초기에 결정적인 역할을 하는지

를 이해하는 데 중요한 개념적 토대를 제공합니다.

## 10. 마무리하며

1991년 이 논문은, “T세포 기억은 어디서 오는가?”라는 질문에 대해 **명확한 실험적 모델과 분자적 언어**를 제시했습니다.

면역학적 기억을 단순한 현상이 아니라 **획득되는 유전자 발현 능력의 확장**으로 바라보게 만든 점에서, 이 연구는 지금까지도 **면역학 고전**(classic)으로 남아 있습니다.

#### 관련 글

림포카인의 탄생: 1965년, 면역계의 언어가 발견되다

## 관련문헌

1. Ehlers, Stephan, and Kendall A. Smith. "The Differentiation of T-cell Lymphokine Gene Expression: The In Vitro Acquisition of T-cell Memory." *Journal of Experimental Medicine*, 1991. <https://rupress.org>
  2. Burnet, F. M. "A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection." *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 1957. <https://onlinelibrary.wiley.com>
  3. Cantrell, D. A., and K. A. Smith. "The interleukin-2 T-cell system." *Science*, 1984. <https://science.sciencemag.org>
- 

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.