

The development and function of T cells in mice rendered IL-2 deficient by gene targeting

Hubert Schorle, Thomas Holtschke, Thomas Hünig, Annalisa Schimpl, Ivan Horak · Nature · 1991

IL-2 유전자를 완전히 제거한 최초의 마우스 모델을 통해, IL-2가 T세포 증식에 필수적인 성장 인자일 뿐 아니라 면역 반응의 조절과 항상성 유지에 핵심적 역할을 함을 처음으로 드러낸 연구.

1. “IL-2가 없다면 면역은 무너질까?”

1991년 발표된 이 논문은, 당시 면역학자들이 거의 의심하지 않던 전제를 정면으로 시험한 연구였습니다. 그 전제는 단순했습니다.

““인터루킨-2(interleukin-2, IL-2)는 유일한 T세포 성장 인자이며, 이것이 없으면 면역계는 정상적으로 작동할 수 없다.””

이 믿음은 결코 근거 없는 가설이 아니었습니다. 1989년과 1990년에 각각 보고된 **인간 IL-2 결핍 사례**는, 모두 심각한 면역결핍을 동반했고, 골수이식에 실패한 뒤 사망하거나 재조합 IL-2 치료에 의존해야 했습니다. 따라서 “IL-2 결핍 = 치명적 면역 실패”라는 인식은 거의 상식에 가까웠습니다.

이 논문은 바로 그 상식을 **유전자 수준에서 직접 검증**한 첫 사례였습니다.

2. 최초의 사이토카인 knockout 마우스

이 연구는 독일 뷔르츠부르크(Würzburg) 대학교 연구진이 수행했으며, 교신저자는 병리학자인 **Ivan Horak**이었습니다.

당시 **유전자 타깃팅(gene targeting)** 기술은 1989년에 막 도입된 최신 기술이었고, 이 연구는 그 기술을 이용해 **IL-2 유전자를 완전히 제거(knockout)**한 최초의 사이토카인 결손 마우스를 만들어 냈습니다.

IL-2 유전자는 네 개의 엑손(exon)으로 구성되어 있는데, 연구자들은 세 번째 엑손에 **네오마이신 내성 유전자**(neomycin resistance cassette)를 삽입해 IL-2 mRNA와 단백질이 전혀 생성되지 않도록 설계했습니다.

3. 놀라운 첫 관찰: T세포 발달은 정상이다

연구자들이 가장 먼저 확인한 것은 **T세포 발달 과정 자체가 무너졌는지 여부**였습니다.

결과는 의외였습니다.

- 흉선에서의 CD4⁺CD8⁺ 이중양성(double-positive) 세포 비율
- CD4 또는 CD8 단일양성(single-positive) 세포의 분포
- T세포 수용체(TCR)를 발현하는 세포의 비율

이 모든 지표에서 **IL-2 결핍 마우스와 정상 마우스 사이에 뚜렷한 차이가 없었습니다.**

즉, IL-2가 없어도 **T세포의 발생과 기본적인 분화는 정상적으로 진행되었습니다.**

이 사실 하나만으로도, IL-2를 “발달 필수 인자”로 보던 관점은 수정이 필요해졌습니다.

4. 두 번째 충격: IL-2 없이도 증식한다

다음으로 연구자들은 각 조직(흉선, 비장, 림프절)에서 얻은 세포를 시험관 내에서 자극했습니다.

- 자극 물질: **ConA**(concanavalin A)
- readout:
 - 삼중수소 티미딘(tritiated thymidine) 흡수 → 세포 증식
 - CTL assay 기반 생물학적 분석 → IL-2 분비

정상 마우스에서는 예상대로,

- ConA 자극 → 증식 증가
- IL-2 분비 검출

이 관찰되었습니다.

그러나 **IL-2 knockout** 마우스에서도, IL-2 mRNA와 단백질이 전혀 검출되지 않음에도 불구하고 **ConA** 자극만으로 T세포 증식이 뚜렷하게 일어났습니다.

이는 연구자들뿐 아니라 당시 IL-2 연구자 전반에게 **충격적인 결과**였습니다.

“IL-2가 없어도, T세포는 어느 정도 증식할 수 있다.”

이 결과는 “IL-2는 유일한 T세포 성장 인자”라는 기존 패러다임을 처음으로 흔들었습니다.

5. 시험관 안과 생체 안의 괴리

논문의 다음 핵심 결과는 **T세포의 헬퍼(helper) 기능**, 즉 B세포 도움 능력에 관한 것이었습니다.

시험관 내(*in vitro*) 실험에서,

- IL-2 결핍 마우스의 T세포는
- B세포를 도와 **IgM 항체 분비를 거의 유도하지 못했습니다**

그러나 상황은 **생체 내(*in vivo*)**에서 완전히 달랐습니다.

- 혈청 IgM 농도는 정상 마우스와 거의 동일
- 더 놀랍게도,
 - **IgG1, IgG2a, IgG2b** 농도는
 - 정상보다 **수십 배 높게 증가해** 있었습니다

즉,

- *in vitro*에서는 항체 도움 기능이 결핍되어 보이지만
- *in vivo*에서는 **과도하고 조절되지 않은 항체 반응**이 나타났던 것입니다

이는 면역계가 단순히 “작동하지 않는” 상태가 아니라, **심각하게 비틀린(dysregulated)** 상태에 놓여 있음을 의미했습니다.

6. 시간이 지나며 드러난 진짜 얼굴

Nature 논문에는 4주령 마우스 데이터만 실려 있었지만, 이후 관찰에서 더 중요한 사실이 드러났습니다.

IL-2 결핍 마우스들은

- 생후 첫 한 달은 비교적 정상처럼 보이다가
- **5–8주령에 점어들며 급격히 상태가 악화**

되기 시작했습니다.

대표적인 병변은 다음과 같습니다.

- **대장염**(colitis)
- **자가면역 용혈성 빈혈**(autoimmune hemolytic anemia)

결국 대부분의 마우스는 **9–10주령 사이에 사망했습니다.**

이 시점에서 IL-2는 더 이상 “성장 인자”라는 말로 설명될 수 없게 됩니다.

7. IL-2의 재정의: 조절자의 등장

이 논문이 남긴 가장 중요한 메시지는 다음과 같습니다.

“IL-2는 T세포 증식을 촉진하는 인자일 뿐 아니라,
면역 반응을 억제하고 균형을 유지하는 조절 회로의 핵심 요소이다.”

이후 연구들은 이 결론을 한 방향으로 수렴시켰습니다.

- **CD25**(IL-2 수용체 α 사슬)를 발현하는
- **CD4 $^{+}$ 조절 T세포**(regulatory T cell, Treg)가
- IL-2 의존적으로 생존·기능한다는 사실

이 발견은 훗날 **Shimon Sakaguchi**의 연구로 결정적으로 정리되며, IL-2-Treg-면역 항상성이라는 개념적 축을 완성하게 됩니다.

8. 고전으로 남은 이유

이 1991년 논문은,

- 유전자 타깃팅 기술의 힘을 보여준 연구이자
- 사이토카인을 “보조 신호”로 보던 시대를 끝낸 연구이며
- 면역 반응의 **음성 피드백**(negative feedback)이라는 개념을 실제 생체 모델로 처음 드러낸 사례였습니다.

그 의미에서 이 논문은 IL-2 연구뿐 아니라 **면역학 전체에 ‘지진’을 일으킨 고전**으로 평가받고 있습니다.

관련 글

IL-2 신호의 두 얼굴: CD25⁺ T세포와 말초 자기내성의 실험적 증거

IL-2 결손 마우스에서 CTLA-4 과발현이 보여준 것: 조절 T 세포를 ‘직접’ 건드리지 않고도 자가 면역을 멈출 수 있을까

활성화 마커 CD25가 조절 T세포가 된 천재적인 발상은 어디서 나왔을까?

FOXP3와 조절 T 세포의 탄생: 말초 관용의 분자적 기초

관련문헌

1. Schorle, Hubert, et al. "The development and function of T cells in mice rendered IL-2 deficient by gene targeting." *Nature*, 1991. <https://www.nature.com>
2. Smith, Kendall A. "Interleukin-2: inception, impact, and implications." *Science*, 1988. <https://science.sciencemag.org>

3. Sakaguchi, Shimon, et al. "Regulatory T cells and immune tolerance." *Cell*, 2008.

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.