

詹姆斯·艾利森 的科学贡献

撰文·供图
奇云
(淮南联合大学)

艾利森的主要贡献在于：首次发现了T细胞表面的CTLA-4分子拥有T细胞的免疫“刹车”功能，而通过阻断CTLA-4，能够激活机体免疫系统的T细胞。以此为基础，他制备出CTLA-4的单克隆抗体，首次在动物模型上证

明了抑制CTLA-4能控制肿瘤生长。他的发现推动了CTLA-4抗体的转化医学，并最终促成了CTLA-4抑制剂Ipilimumab（商品名Yervoy，中文名伊匹单抗）成为第一个上市的新型肿瘤免疫治疗药物。

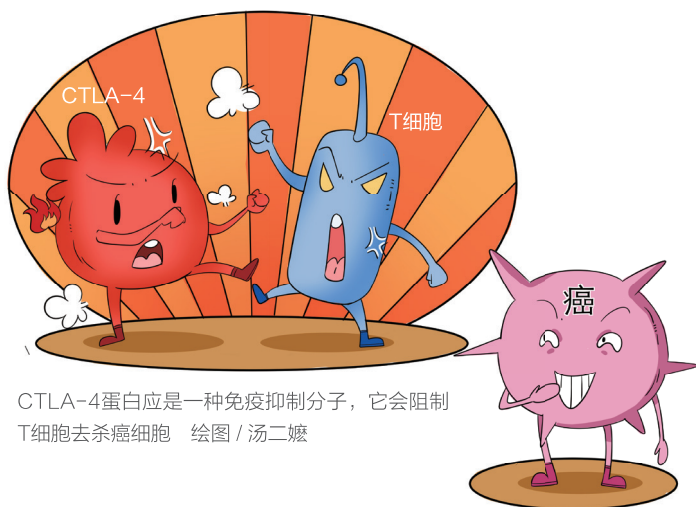
需要说明的是，CTLA-4最初不是艾利森发现的。早在1987年，法国免疫学家皮埃尔·戈尔施泰因（Pierre Golstain）课题组首次在英国《自然》杂志上发表文章，率先报道他们通过筛选小鼠杀伤性T淋巴细胞的cDNA文库时，发现并克隆出CTLA-4基因。1988年，法国的玛丽·宝莱·勒弗拉克（Marie-Paule Lefranc）课题组随后克隆出了人的CTLA-4基因。

艾利森的研究生涯起始于对免疫系统的研究。1982年，在德克萨斯大学癌症中心工作期间，艾利森发现了T细胞受体（T cell receptor，简称TCR）。1988年，他又发现了一个T细胞启动“杀伤”机制的“阀门”——CD28分子受体。当它被激活时，T细胞就能自动启动杀伤癌细胞。CTLA-4蛋白刚被法国免疫



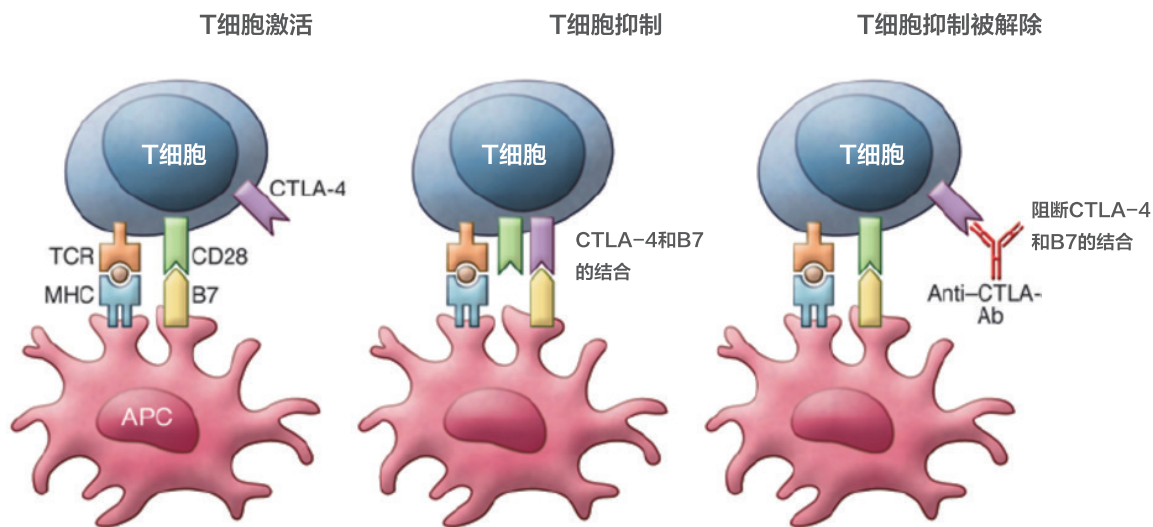
学家戈尔施泰因发现的时候，大家都把它当作是众多免疫调节分子之一，没有引起足够的重视。艾利森是极少数的例外，他从1990年开始就关注CTLA-4。1994年，在总结前人的研究后，艾利森发现癌症患者体内T细胞的免疫功能往往是被抑制的，这才让肿瘤能够发展、扩散。他还发现，T细胞表面的CTLA-4分子和其他免疫活性分子不一样，被激活后反而抑制了T细胞的活性。于是他想到：免疫系统之所以对体内出现的癌细胞睁一只眼闭一只眼，无论怎样刺激都没反应，原因很可能就在于癌细胞偷偷踩下了免疫刹车，让那些原本专门负责监视癌细胞的免疫细胞无法被激活。由此，艾利森认为：T细胞表面的CTLA-4蛋白应是一种免疫抑制分子，它会抑制T细胞去杀癌细胞。在T细胞的表面，还有一种与CTLA-4结构接近的蛋白质分子CD28，但两者功能截然相反，前者是刹车，后者是油门。这其实很合理。为了防止T细胞过度活跃导致自身免疫性疾病，免疫负调控是必不可少的。同期，芝加哥大学的杰弗里·布卢斯通 (Jeffrey Bluestone) 的合作团队也想到了这一点。

1995年，艾利森研究小组以小鼠作为实验对象，将其体内的CTLA-4基因剔除。结果，这些小鼠出生几周后就死亡。通过解剖发现，小鼠

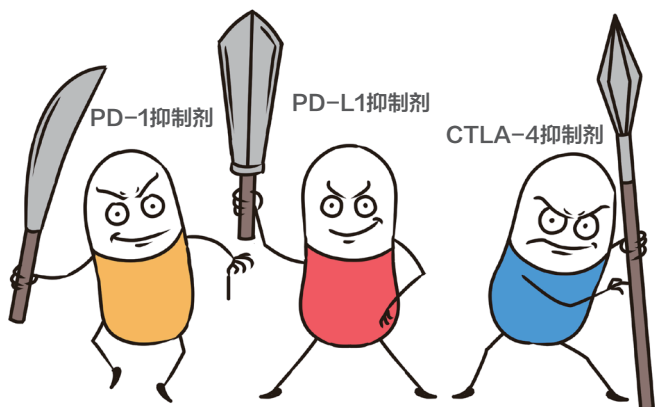


CTLA-4蛋白应是一种免疫抑制分子，它会抑制T细胞去杀癌细胞 绘图 / 汤二嫫

的器官内充满了大量活化的T细胞。这说明，它们并非是因为免疫力低下而生病死亡，相反是免疫力太强，器官由于被自身T细胞攻击而大面积坏死。实验无可辩驳地证明：CTLA-4是一种免疫抑制分子。如果去除它，就会让T细胞不受抑制地攻击自身健康的细胞和组织。同年，加拿大生物学家塔克·瓦克 (Tak Wak) 团队和美国免疫学家阿琳·夏普 (Arlene H.Sharpe) 分别在小鼠中敲除CTLA-4基因，取得了同样结果。从而真正夯实了CTLA-4是T细胞活化的负调控因子的结论，即：CTLA-4是一种免疫抑制分



抑制CTLA-4活性反而可以增强免疫细胞的杀伤力和免疫系统的功能



免疫检查点抑制剂能解除免疫系统的“分子刹车”，增强T细胞杀死癌细胞的能力 绘图/杨莉莎

子，是免疫系统的“分子刹车”。

现在已经清楚，在正常细胞中，CTLA-4与一些具激活T细胞功能的正调控因子相互协调，维持免疫系统的微妙平衡。它让T细胞“保持理性”，及时刹车，不会滥杀无辜。如果没有CTLA-4这个角色，T细胞会变得肆无忌惮，连自家的好人都杀了。

如果说CTLA-4具有抑制免疫T细胞活性的特点，那么抑制CTLA-4活性反而可以增强免疫细胞的杀伤力和免疫系统的功能。这种抑制免疫抑制分子的方法可以得到“负负得正”的结果，也就是所谓的“免疫负调控”。

瓦克和夏普的实验为艾利森提供了新的灵感：CTLA-4，你不是会拖累T细胞去杀癌细胞么，我又不能剔除你，那好，我也设计一个抗体来对付你！然而，这也只是一种假说或推测，需要实验来证明。1996年，艾利森指导实验室的一位博士后戴纳·利奇（Dana Leach）设计出抗CTLA-4分子的抗体——CTLA-4抗体——专门来对付CTLA-4。将其注射入患有肿瘤的小鼠体内，期待其能与CTLA-4分子结合，“关闭”CTLA-4的免疫抑制功能。结果不出所料：小鼠体内的免疫细胞开始攻击肿瘤了。首次在小鼠肿瘤模型中证明，结合CTLA-4的阻断抗体可以激活免疫系统，释放强大的抗肿瘤反应。此外，由于免疫系统具有“免疫记忆”功能，注射了抗CTLA-4抗体的小鼠拥有了对肿瘤的记忆：

即使2个月后再向小鼠体内注射癌细胞，免疫系统也能对其产生攻击。看来，通过激活免疫系统来治疗癌症的新思路是行得通的！从这时起，CTLA-4研究开始走向正途。

1996年，这一里程碑式的研究刊登在顶级期刊美国《科学》杂志上，题目叫《CTLA-4抑制剂对肿瘤免疫的增强作用》。看题目就知道，完美契合2018年诺贝尔生理学或医学奖主题，“CTLA-4”就是那个负调控因子。论文首次证实，用针对CTLA-4的抗体（CTLA-4抑制剂）来阻断T细胞表面的CTLA-4受体的作用，能够治愈小鼠体内的癌症。艾利森把这个治疗思路叫作“免疫检查点阻断”（Checkpoint blockade）。大意是说：免疫系统在发动大规模攻击之前，先要经过好几个检查点的检查，以防攻错目标。癌细胞盗取了这套系统，让免疫系统一直通不过检查点，医生所要做的就是将这个检查点去掉（阻断），释放免疫系统的活力。论文总结出4个结论：1.证实了抑制CTLA-4可激活T细胞的抗肿瘤反应；2.即使是小鼠体内已生成肿瘤后再处理也有效；3.肿瘤清除后能获得持久的免疫反应；4.不单是对一种肿瘤有效。因此，诺奖委员会认为，这项工作代表了肿瘤免疫治疗一个新概念的诞生，也就是后来一统江湖的所谓“免疫检查点抑制”抗肿瘤理论。这个判断符合大多数主流科学家的认知，而之后被各大媒体广为宣传的艾利森，也基本上被认为是“免疫检查点理论之父”。

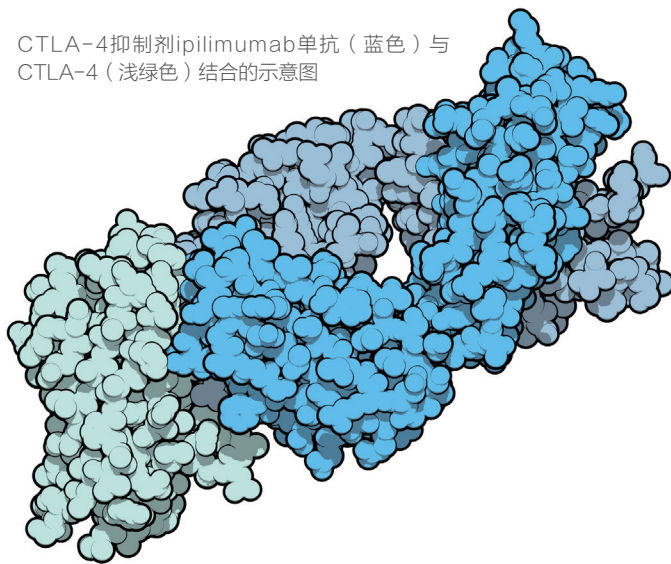
因此，2018年诺贝尔生理学或医学奖主要就是授予这篇论文，而艾利森是这篇论文通讯作者，也就是主要贡献人。这篇论文价值在于改变了当时的免疫治疗策略。当时主流观点是寻找免疫激活因子，然后进一步激活（强上加强）应用于癌症治疗，效果不甚理想。而这篇文章则反其道而行之，效果反而更好。总的来说，同行认可艾利森的主要贡献有两点：第一，率先提出了免疫检查点（Immune checkpoint）的概念；第二，最早在小鼠实验中证明CTLA-4抗体可以增强免疫，抑制肿瘤的发生和发展。

尽管艾利森在小鼠肿瘤治疗实验中取得重

大突破,但这仅仅是起步。为何这样说呢?提到癌症治疗,每年文章不计其数,可以说是汗牛充栋,报刊也充斥着“重大突破”热词,几乎天天爆出癌症将“被攻克”的新闻,当然这些新闻过段时间就销声匿迹,新的“突破”又来,称得上“只见新人笑,不见旧人哭”。最终癌症治疗如何呢?基本上原地踏步,几无进展。关于这一现状,艾利森也很清楚。虽然他的兴趣一直是基础研究,但他很快就意识到,需要将这个惊人的发现转变成有效的抗癌疗法,造福全球的癌症患者。

于是,他开始在美国各地介绍他的发现,并与多个生物医药公司的科学家和管理层会面,试图找到一家对他的发现感兴趣的公司。然而,在随后的三年时间里,艾利森接触的所有公司都回答“不行”。其实,这也怪不得生物制药公司。在当时,已经有上百个临床试验试图用免疫途径来治疗癌症,但都以失败而告终。主观上讲,传统化疗和靶向治疗均直接针对癌细胞,而这个思路则避开癌细胞,反而通过激活免疫系统来实现癌细胞杀伤,因此觉得纯属无稽之谈。客观而言,抑制CLTA-4活性后,小鼠出现极为

CTLA-4抑制剂ipilimumab单抗(蓝色)与CTLA-4(浅绿色)结合的示意图

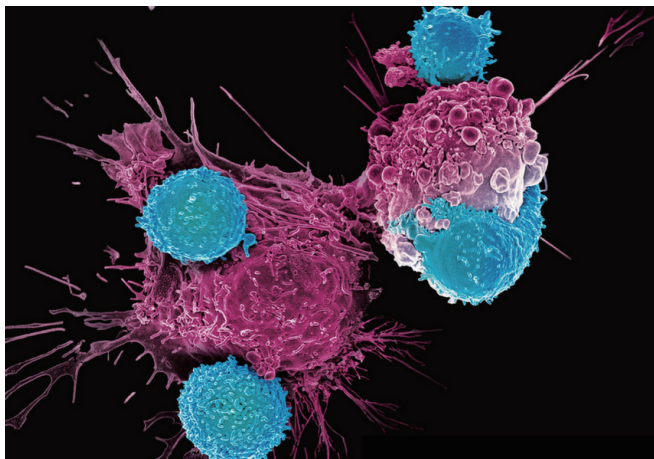


严重的自身免疫性疾病(部分死亡),这一严重副作用也使许多有打破传统思维想法的公司最终望而却步。

但艾利森并没有放弃努力,既然无法说服大型药企,那就先从小型公司起步。功夫不负有心人,经过2年多的努力游说,1999年,艾利森的一位老朋友向他抛出了橄榄枝。艾利森曾经的同事艾伦·科尔曼(Alan Korman)博士当时在一家叫作梅达瑞克斯公司(Medarex)的新兴

詹姆斯·艾利森获奖后和家人朋友一起庆祝





上：电镜下，CAR-T细胞（蓝色）正在攻击癌细胞（红色）
下：美国制药巨头百时美施贵宝公司

生物技术小公司任职，而这家公司拥有一项独特的技术，能够在小鼠体内开发人源抗体。艾利森与梅达瑞克斯公司很快达成协议，开始着力研发针对CTLA-4的抗体。

2000年，梅达瑞克斯公司按照艾利森的方法，成功制造出了能在人体使用的CTLA-4单克隆抗体——ipilimumab，并随后启动一项小型临床实验，对恶性黑色素瘤等多种癌症进行尝试。初步结果并不理想（部分病例仅部分好转），对副作用的担心也使临床实验异常谨慎（不敢大剂量使用）。总之，临床效果未达预期，但艾利森和梅达瑞克斯公司都信心满满，他们决心持之以恒地把临床实验开展下去。

2009年，美国制药巨头辉瑞（Pfizer）制药公司看中了梅达瑞克斯公司的另一个CTLA-4

抑制剂tremelimumab单克隆抗体，从梅达瑞克斯手里买下了它的专利。但临床试验发现，病人服药后肿瘤体积反而变大了。辉瑞的科学家们失望地放弃了这个抗体，干别的去了。

2009年7月，另一个美国制药巨头百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb，简称BMS）以每股16美元，总值为24亿美元的代价，收购了梅达瑞克斯的股份。这次收购最重要的一项工程，就是正在研究阶段的ipilimumab。这笔交易，被业界公认为是最近几年制药行业最划算的一笔买卖。

2010年，百时美施贵宝公司的ipilimumab进入第一个Ⅲ期临床试验。临床试验刚开始的时候也很不顺利，病人的肿瘤体积似乎比用药前更大了。就在百时美施贵宝也打算放弃ipilimumab这个药的时候，一位病人拉着负责临床试验的医生的手说：别太在意X光片上的图像，我想告诉你的是，我的身体感觉很棒。这句话让这位医生犹豫了一下，他决定再等等，心想也许这种药的疗效需要一定时间才能体现出来。

结果真给他猜对了，两个月之后病人再去拍片，发现肿瘤体积显著缩小，ipilimumab这个药起作用了！

进一步研究发现，治疗初期肿瘤体积增大的原因，是大量被激活的抗癌T细胞进入了肿瘤内部。也就是说，治疗初期肿瘤体积增大，反而是件好事，表明病人的免疫系统开始工作了。更妙的是，这位病人在停药后肿瘤还在持续缩小，到最后几乎完全消失了。后来这位病人一直活着，肿瘤也没有复发的迹象。要知道，这位病人患的是黑色素瘤，而且是晚期，通常情况下最多只能活几个月。

总体来看，ipilimumab的第一个Ⅲ期临床试验取得重大突破，部分恶性黑色素瘤患者症状改善明显，生存期远超传统方法，从4个月延长到10个月。在此之前，50%的患者在确诊后不到一年内就会死于这一恶性度极高的皮肤肿瘤，得了这种病的病人几乎等于宣判了死刑。更为重要的是，一直担心的免疫副作用并不严重，部分患者只出现可控的不适感。当

CTLA-4抗体ipilimumab的首个Ⅲ期临床研究结果在《新英格兰医学杂志》上发表之后，立刻引起了广泛的关注。

2011年，美国食品药品监督管理局（FDA）正式批准百时美施贵宝公司的CTLA-4单抗ipilimumab上市，用于晚期黑色素瘤治疗。这是第一个获批的免疫检查点抑制剂上市，从而开创了肿瘤免疫治疗新时代！

2013年底，美国《科学》杂志将这类基于“免疫检查点抑制剂”的肿瘤免疫治疗药物，评为年度十大科学突破的首位。《科学》主编在解释这项决定时说：我们一般不把这项荣誉颁给一种刚刚上市不久的新药，但这类药物并不直接针对肿瘤，而是动员人体自身免疫系统参与攻击，属于治疗思路上的革命性突破，潜力巨大，所以才决定破一次例。

虽然CTLA-4基因不是艾利森克隆的，但是使用CTLA-4作为靶标进行肿瘤免疫治疗的

理论是他最先提出，CTLA-4的抗体是他最先研发，CTLA-4的人源抗体生产和临床治疗几乎是以他一人之力推动并获得成功，再加上免疫检查点阻断（Immune checkpoint blockade）理论的创建者和第一个开发出临床使用的癌症免疫治疗抗体，所有这些叠加在一起，这诺奖他拿一半没有任何争议。

2015年，艾利森因其在肿瘤免疫学方面的突破性研究，荣获拉斯克奖（Lasker Award）。拉斯克奖是美国最具声望的生物学医学奖项，也是医学界仅次于诺贝尔奖的一项大奖。可以说，艾利森的工作为肿瘤免疫疗法的快速发展，起到了至关重要的作用。在ipilimumab之后出现的PD-1/PD-L1抑制剂，以及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，简称CAR-T）等，都取得了显著的治疗效果。

（责编 桑新华）

詹姆斯·艾利森在诺贝尔颁奖仪式上

