



## 本庶佑的科学贡献

撰文·供图  
奇云  
(淮南联合大学)

本庶佑的主要贡献在于：首次发现了免疫系统的PD-1的信号通路，揭示表达在T淋巴细胞表面的PD-1分子是一个T细胞功能的“刹车”分子，阻断PD-1分子后可以有效抗击癌症。说明一下：本庶佑发现PD-1的时间是在1992年，比艾利森发现CTLA-4的作用这一重大发现还要早4年。

许多重要的科学突破，最初往往来自于幸运的发现。当时的日本是全世界的免疫学研究重镇之一，不少日本科学家发现了全新的细胞因子，鉴定出了它们的相关受体，并阐明了其信号通路，为免疫学的进展做出了重要贡献。京都大学的本庶佑教授就是诸多有重大贡献的免疫学家之一。在20世纪90年代初期，他的课题组将注意力集中在细胞程序性死亡（Programmed cell death, 简称PCD）的因子上。

1992年，在本庶佑研究室攻读研究生的石田靖雄（现为奈良先端科技大学院大学副教授）接过了这个项目。他发现了第一个这样的因子，命名为程序性细胞死亡蛋白1（Programmed cell death protein 1, 简称PD-1）。在通过小鼠实验弄清其作用机制的过程中，有一些意外发现：在活性免疫细胞（T淋巴细胞和B淋巴细胞）中发现存在大量PD-1，而且被证明其具有抑制免疫应答的功能，可以担当“免疫抑制角色”（免疫检查点因子）。就在当年，本庶佑从小鼠免疫细胞分离、鉴定了PD-1基因，从凋亡的小鼠B细胞系中克隆出来小鼠PD-1基因。这一成果发表在1992年的《欧洲分子生物学组织杂志》第11卷11期上（诺贝尔奖官网的通讯稿中列出的重要文献之一）。值得注意的是，这篇文章的结论是“*These results*

suggest that activation of the PD-1 gene may be involved in the classical type of programmed cell death”, 翻译出来就是：

“这些结果提示PD-1基因的激活，可能与经典的细胞程序性死亡有关”，这也是PD-1蛋白的命名由来。现在看来，PD-1并不会被认为是细胞程序性死亡的关键因子，尽管PD-1确实参与T细胞激活，表达PD-1后的凋亡。1994年，本庶佑申请的一份专利（US5698520A），也显示他当时相信PD-1是调控细胞凋亡的蛋白。这是科学界常见现象，新发现的基因功能不清楚，命名跟功能完全不相干的例子不胜枚举（比如著名的肿瘤抑制蛋白p53，在克隆之后长期被认为是致癌基因）。

这是另外一种在T细胞表面表达的蛋白质。为了解这种蛋白质的功能，本庶佑在京都大学的实验室进行了一系列精细的实验。最终发现，PD-1和CTLA-4相似，也是一种重要的免疫负调控因子，也可以作为T细胞的“制动器”，但两者的运作机制不同。当PD-1与某些特定分子结合后，能迫使免疫细胞程序性“自杀”，从而终止正在进行的免疫反应，但PD-1基因敲除小鼠的表型比起CTLA-4小鼠弱很多。这对研究者

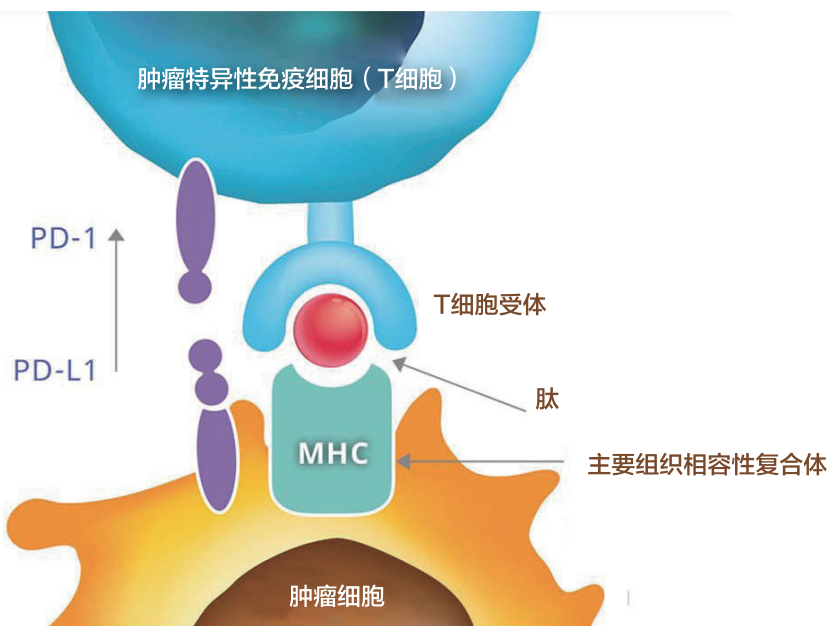
来说可能不算好消息，但对于把它作为肿瘤治疗靶点来说，确实是极好的迹象。PD-1作为一个受体蛋白，它的配体以及整个调控免疫的通路鉴定，对免疫大家本庶佑来说显得尤其重要。

1992年，正值细胞凋亡研究的火热之年。限于当时的认识和细胞凋亡相关如火如荼开展的时代背景，PD-1的发现并没有得到太多重视。因为大家可能只是认为多发现了一个控制细胞程序性死亡的蛋白而已。同样，本庶佑自己似乎也没有太关注这个小小的PD-1。

直到7年之后，也就是1999年，本庶佑研究组敲除了小鼠的PD-1，发现小鼠会出现自身免疫性疾病，他们才认为PD-1可能有免疫抑制功能。当年的8月，本庶佑研究组在国际免疫学权威期刊《免疫》杂志上报道了他们的实验成果：PD-1基因敲除的小鼠，会发生一些自身免疫疾病性状（例如增生性狼疮肾炎与肾小球肾炎），表明PD-1具有抑制免疫的功能。

重要的发现发生在1999年12月，美籍华裔科学家陈列平在《自然医学》杂志发表论文，报道他们找到了一个对免疫反应发挥负调节作用的蛋白，它们就是B7家族的第三个成员B7-H1

肿瘤免疫治疗可以增强人体的自然防御能力去对抗癌症



免疫检查点示意图

(也就是如今名声大噪的PD-L1)。需要说明的是,陈列平于1999年克隆并报道了B7-H1,但未发现B7-H1就是PD-1的配体PD-L1。不过陈列平在此时已经发现B7-H1能诱导T细胞死亡,而且该基因在少数正常组织里也有表达,所以陈列平认为该蛋白有可能参与免疫系统的负调控。

陈列平发现B7-H1没多久,也就是2000年的10月份,本庶佑等人在《实验医学杂志》发表一篇声称找到PD-1配体的论文。论文的第一作者是在丹娜法伯癌症研究院工作的戈登·弗里曼(Gordon J. Freeman),通讯作者是本庶佑。论文首次指出PD-L1(Programmed death-ligand 1,也就是陈列平所所谓的B7-H1,这次被本庶佑新命名为PD-L1)为PD-1的配体,阐述了PD-1/PD-L1对人体T细胞的负调控作用。

在这篇文章中,他们不仅报告发现了属于B7蛋白家族的PD-L1蛋白是PD-1的配体,还首先证明了PD-L1通过结合PD-1,抑制了T细胞的增殖和分泌细胞因子的功能。通俗解读就是:PD-1长在T细胞上,PD-L1长在癌细胞上,它们可以相互结合;当正常T细胞通过PD-1与癌细胞上的PD-L1结合时,T细胞就不

攻击癌细胞了。原来,狡猾的癌细胞早已进化出一种机制,通过PD-L1与PD-1特异结合,以抑制T细胞活性。

本庶佑研究组的论文在《实验医学杂志》上发表后,逐渐在免疫学界引起重视。当时科学家们普遍认为,这条通路可用于自身免疫性疾病药物的开发——既然PD-1与PD-L1结合阻止T细胞攻击癌细胞,那么我们就阻止PD-1与PD-L1结合,原理就是这么简单。目前采取的方法有两种:第一种是抑制PD-1,使PD-L1结合不上去;第二种是抑制PD-L1,使PD-1结合不上去。无论哪种方法,都能达到阻止PD-1与PD-L1的结合目的(专家们用的词汇叫“阻断”)。

100多年来,科学家们试图通过免疫系统对抗癌症,但在两位诺奖得主的开创性发现之前,癌症免疫疗法的临床进展仍然是有限的。正是因为有了两位免疫学巨匠的重大发现,才开启了CTLA-4和PD-1/PD-L1等免疫检查点抑制剂在癌症治疗中的成功应用。今天,崭新的免疫检查点疗法(Immune checkpoint therapy)不单对癌症治疗产生了革命性的影响,也从根本上改变我们对癌症治疗的看法。虽然目前癌症的免疫治疗还存在各种问题,但

无疑是人类与癌症的持久战中的一场伟大胜利,让我们看到了彻底击败癌症的希望。两位肿瘤免疫治疗先驱收获2018年的诺贝尔生理学或医学奖,可谓实至名归。

(责编 桑新华)

