



美日免疫学家折桂诺奖

撰文·供图

奇云

(淮南联合大学)

瑞典斯德哥尔摩当地时间2018年10月1日11时30分(北京时间17时30分),诺贝尔奖委员会在卡罗林斯卡医学院(Karolinska Institute)宣布,将2018年诺贝尔生理学或医学奖授予美国免疫学家詹姆斯·艾利森(James P Allison)和日本免疫学家本庶佑(Tasuku Honjo),以表彰他们在肿瘤免疫治疗(Immuno-Oncology Therapy, I-O)方面所做出的开创性贡献。诺贝尔奖委员会在获奖介绍中指出:两位免疫学巨匠,首次发现了肿瘤免疫负调控的机制,成功开启了免疫检查点抑制剂在肿瘤免疫治疗中的应用,彻底改变了人类对抗癌症的格局,引领了肿瘤免疫学的发展。

在这里,有必要解读一下获奖介绍中的两个关键词——免疫负调控和免疫检查点。

在人体免疫系统对抗癌细胞的过程中,存

在着“正调控”和“负调控”这两个机制。当能杀死癌细胞的T细胞受到某些刺激时,会促进自身的增殖,增强T细胞对癌细胞的杀伤力,这是正调控。而当它们接收到另外一些信号时,反而会停止自身的增殖,甚至还有可能“自杀”,这是负调控。负调控会减弱T细胞对癌细胞的杀伤力。带有负调控功能的这些信号受体,就被称为免疫检查点(Immune checkpoint),而与其相关的肿瘤免疫治疗方法,就叫作免疫检查点疗法(Immune checkpoint therapy)。

广泛地讲,凡是可以影响免疫反应的重要靶点,都属于免疫检查点。比如:在T细胞上,存在共刺激信号受体和共抑制信号受体。前者可以刺激T细胞的增殖,后者可以抑制T细胞的增殖。这些受体,都是T细胞的免疫检查点。而免疫检查点的抑制剂,就是一些能够与免疫检查点相

互作用，进而影响检查点功能的物质。目前，肿瘤免疫治疗的主要研究方向是免疫检查点抑制剂，其中有代表性的是CTLA-4抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂，也正是根据两位诺奖得主艾利森和本庶佑的相关研究所生产的药物。

美国免疫学家詹姆斯·艾利森1948年8月7日出生于美国德克萨斯州，1969年在德克萨斯大学奥斯汀分校获微生物学学士学位。4年之后，即1973年，他又在该校获得了生物科学博士学位。1985年，艾利森被任命为加州大学伯克利分校的免疫学教授和癌症研究实验室主任。2004年，他转到纽约市纪念斯隆-凯特琳癌症中心，担任癌症免疫治疗中心主任、免疫学项目主席。他还是美国霍华德·休斯医学研究所的研究员。2012年，他加入德克萨斯州立大学MD安德森癌症中心，现在他是该中心的免疫学教授和系主任、免疫治疗平台执行主任。他还是美国癌症研究所科学顾问委员会主任、美国国家科学院院士、美国微生物研究所和美国科学促进会研究员。他还曾任美国免疫学家协会主席。

其实，艾利森很早就接触到癌症，好似冥冥之中与之有缘。他11岁时母亲死于淋巴瘤，而在他15岁时一位叔叔死于肺癌，另一位死于黑色素瘤。晚年也不例外，2005年，艾利森大哥死于前列腺癌，不久艾利森自己也分别诊断出前列腺癌和黑色素瘤。幸运的是发现早，得到了及时救



詹姆斯·艾利森

治。尽管这些经历不能断定就是艾利森从事癌症研究的主要动力，但至少对他的职业选择具有重要的影响。

艾利森教授的主要科技成果是首次发现了T细胞表面的CTLA-4分子（CTLA-4是“细胞毒性T淋巴细胞抗原4”的简称）拥有T细胞的免疫“刹车”功能。对此，艾利森自己也非常得意，到处显摆。比如：他申请了一个车牌，车牌号码就是：CTLA-4。试问：世界上有几人可以用自己的科研成果做座驾牌照的？毫无疑问，CTLA-4不论在哪里，都是艾利森教授的一生挚爱。令人称奇的是，艾利森博士是一位杰出科学家的同时，还是一位杰出的音乐表演艺术家，



左：CTLA-4，詹姆斯·艾利森的车牌号 右：詹姆斯·艾利森与他的检查点乐队

尤其擅长口琴表演。他组建了一支由免疫学家和肿瘤学家组成的乐队，乐队的名字就叫“检查点”(Checkpoints)。瞧瞧这乐队的名字，牛不牛?“检查点”概念由艾利森创立，是肿瘤免疫治疗的理论基础之一，是肿瘤免疫检查点抑制剂治疗的灵魂。真是显摆到家了。“检查点”乐队名字高大上，队员高大上，演出水平也是杠杠的！他曾经在美国癌症研究协会的会场上，带着自己的Checkpoints乐队为在场的医生和科学家演奏。他还曾和著名歌手威利·纳尔逊(Willie Nelson)同台，又是吹奏，又是演唱，十分精彩！注意到没有：艾利森教授的车牌号和乐队的名字加在一起，就是他获得诺贝尔奖的成果：CTLA-4检查点。艾利森的故事很多，到此打住，下面该第二位2018年诺贝尔生理学或医学奖得主出场了。

日本免疫学家本庶佑1942年1月27日出生于日本京都的郊县。本庶佑从小就表现出极强的好奇心和很强的自律性，中学二年级时参加三年级的模考，成绩已经排进了县里的前十名。

本庶佑就读于京都大学医学系，但并没有选择临床医学系，而是选择了医学研究。在京都大学医学部学习期间，他参加了划艇部、英语口语社群，还担任过乐队里的长笛手。总而言之，

文理兼备，精通英语，外向的性格等，为他日后的发展打下了坚实的基础。本庶佑大学二年级的时候，就进入了刚刚从美国回到京都大学并在日本开创了生物化学专业的早石修教授(著名生物化学家、医学家，日本的第一位沃尔夫奖得主)的实验室。1966年大学毕业后，在京都大学附属医院作实习生，次年考入京都大学医学研究所生理系，在西冢泰美教授(日本的第二位沃尔夫奖得主)门下攻读博士。1971年，本庶佑到美国深造，在学习和研究中被抗体的多样性所吸引，并决定将免疫作为自己研究的终身课题。1975年，本庶佑取得京都大学医学博士学位。可以说，在20多岁就能得到大师级科学家的指导与熏陶，也让这位年轻人把他那旺盛的精力都集中在了科研上，从此，他潜心钻研，不断挑战新课题。同时，在大师的熏陶下，也让他在学术上形成了怀疑权威的思维习惯。据说，他最常对学生们说的一句口头禅就是：Stick to the Question(怀疑一切)！

本庶佑教授在科研上最大的特点就是治学严谨，而且严谨得近于苛刻。他严格的治学态度，已经成了京都大学医学部众口相传的故事。据说，有一次本庶佑实验室的两个学生要去东京参加学术研讨会，并进行实验成果海报展示。当

时由于本庶佑教授在国外出差，这两个学生没有让老师审查报告内容，就准备直接到学会上去做报告了。无巧不成书，在两个学生从京都坐新干线前往东京的时候，本庶佑教授回到研究室。本庶佑发现学生海报中的实验结果有些小瑕疵，就马上要找这两个学生修正实验结果。那时候还是没有手机的时代，本庶佑就直接打电话给运营新干线的铁路公司，要求在每个新干线停靠站“通缉”那两名学生。当这两名学生在名古屋站停靠，并听到自己的教授点



日本京都大学本庶佑的研究团队

名要他们迅速回学校的时候，他们的惊诧表情是可以想象的。最终，两名学生返回京都，修改了实验结果，连夜做出了新的海报，乘次日早班新干线赶往了东京。

极强的好奇心、旺盛的精力、对科研的专注、严谨的治学态度，加之在美国顶尖科研机构接受的免疫学方面的训练，让本庶佑这位年轻人在回国后很快就脱颖而出，在1979年被大阪大学破格提拔为教授，那一年他才37岁。1984年开始，他担任了京都大学基因实验室的负责人。此后数十年，他又担任过弘前大学教授，京都大学研究科长、医学部部长等职，2005年转为京都大学教授。现任京都大学高等研究院特别教授、日本学士院会员、静冈县立大学法人和理事长、美国国家科学院外籍院士。他也兼任了美国卡内基研究所、美国国立卫生研究院的客座研究员，在许多美国研究机构以客座的身份活动。

本庶佑教授是日本历史上第26位，同样也是日本18年来第18位诺奖得主。在2018年10月2日的记者会上，这位在免疫学领域研究了几十年的教授，将自己的获奖归功于“幸运”。第一个幸运是继承了父母健康的基因，以及刨根问题的性格；第二个幸运是社会对生命科学发展的重视和为了推动生命科学发展而投入大量研究经费。正是有这些“幸运”支持着，自己才可以在基础研究的路上保持初心。

有趣的是，在获奖消息刚发出时，日本国内还对本庶佑的姓氏起了些争议，他究竟是姓“本庶”，还是姓“本”？据日本媒体报道，“本庶”一姓在日本颇为罕见，目前仅有30人姓该姓氏。

(责编 桑新华)



上：本庶佑

下：日本京都大学，本庶佑的研究团队得知本庶佑获得了诺贝尔奖