

为癌症、自身免疫病的新疗法奠定基础——

透  
视

## 2025年诺贝尔生理学或医学奖

当地时间10月6日,瑞典卡罗琳医学院宣布,将2025年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家玛丽·E·布伦科(Mary E. Brunkow)、弗雷德·拉姆斯德尔(Fred Ramsdell)和日本的坂口志文(Shimon Sakaguchi),表彰他们在外周免疫耐受方面的研究贡献。

他们突破性的研究工作解决了一个免疫学领域的悖论:人体强大无比的防御系统,为何不会“倒戈”攻击自身?

据诺贝尔委员会官网发布的新闻稿

介绍,三位获奖者的集体工作,识别出了一类特殊的免疫细胞,它们如同体内的“和平维护部队”,主动抑制自身免疫攻击。这类细胞如今被称为调节性T细胞(Tregs)。他们的研究最终发现了控制这些关键细胞发育和功能的“总开关”基因——Foxp3。

正如诺贝尔奖委员会主席奥勒·坎普所言:“他们的发现对于我们理解免疫系统如何运作,以及为何我们并非人人都会患上严重的自身免疫性疾病,是决定性的”。

### 一个困扰已久的难题

人体的免疫系统每天保护我们免受数千种试图入侵的微生物的侵害。为实现这一功能,免疫系统会生成大量T细胞,这些细胞的受体是随机组合的,以识别几乎无限的外部威胁。然而,这种随机性不可避免地会产生一些能够识别并结合身体自身组织的T细胞受体。

长期以来,科学界认为免疫系统主要通过一种名为“中枢耐受”的机制来解决这一问题。该理论认为,在胸腺这一器官内,对自身蛋白反应过强的T细胞在成熟过程中会被筛选并清除。然而,这个筛选过程并不完美,总有“危险分子”会逃脱。三位获奖者的工作揭示了免疫系统更为复杂的调控机制,即存在于胸腺之外的第二道防线,叫做“外周免疫耐受”。

三位获奖科学家发现,这道防线的关键执行者是一类此前未知的免疫细胞,诺贝尔奖委员会将其描述为免疫系统的“安全警卫”。这些细胞,即“调节性T细胞”,功

能是阻止其他免疫细胞攻击身体自身组织,从而维持免疫平衡。

### 坂口志文的突破

日本科学家坂口志文早年就着迷于免疫系统的“矛盾本质”:既能治愈,也能伤害。上世纪90年代初,当他从美国回到日本时,他选择了一条直接挑战当时科学共识的道路。他被一个当时“在免疫学家中最不受欢迎”的假说所吸引,即危险的、对自身有反应的T细胞持续存在于健康人体内,被某种抑制力量控制着。

诺贝尔委员会在背景介绍中指出,坂口志文当时正“逆流而上”。一个反常的实验观察坚定了他的信念:当新生小鼠的胸腺被摘除后,它们的免疫系统非但没有变弱,反而陷入失控,引发了多种严重的自身免疫病。这让他确信,胸腺不仅生产“战士”T细胞,一定还生产某种维持秩序的“卫士”细胞。

经过十余年的工作,坂口志文在1995年发表了他的里程碑式论文。他通过一个

设计精巧的实验证明,一小部分表面带有CD4和CD25两种蛋白的T细胞,是负责免疫抑制的关键。当他从健康小鼠体内移除这些细胞后,小鼠便患上了严重的自身免疫病;而当他将这些细胞输回病鼠体内,疾病则被阻止了。他找到了他心目中的“安全卫士”,并将其命名为“调节性T细胞”。然而,尽管证据确凿,这一发现在当时仍然遭到了科学界的普遍质疑。

### 布伦科、拉姆斯德尔找到了“开关”

当坂口志文苦苦求索时,一条不同的科研路径正在美国展开。分子生物学家布伦科和免疫学家拉姆斯德尔当时正致力于为自身免疫性疾病寻找药物靶点。

他们的注意力被一种20世纪40年代偶然获得的多鳞屑小鼠品系所吸引。这种小鼠中的雄性小鼠出生时就会患有皮肤鳞屑、脾脏和淋巴结极度肿大的症状,并且它们通常仅能存活16~25天,而雌性小鼠则健康得多。布伦科和拉姆斯德尔发现,这种小鼠因X染色体上的一个基因缺陷,导致T细胞大规模失控增殖并攻击自身器官。两人意识到,这或许是研究人类自身免疫病的完美模型。他们推断,如果能找到导致该病的那个突变基因,将为理解疾病成因提供“决定性的见解”。

在那个基因测序技术远



不如今日发达的年代,寻找一个基因突变,如同诺贝尔背景资料中所描述的,“好比在巨大的干草堆里找一根针”。他们将突变的位置缩小到小鼠X染色体上一个包含大约50万个DNA碱基对的区域。在该区域内,他们识别出了20个潜在的基因。据报道,他们在检查到第20个、也是最后一个候选基因时,发现了那个致命的突变。

2001年,两人发表了这一重大发现,并将这个前所未有的基因命名为Foxp3。关键的是,他们将这一发现与一种罕见的人类遗传病——IPEX综合征联系起来。该病的症状与患多鳞屑病的小鼠惊人地相似,且同样与X染色体相关。最终证实:正是人类Foxp3基因的突变,导致了IPEX综合征——他们找到了调控免疫系统的—个关键遗传开关。

### 两半汇合,呈现完整图景

1995年和2001年的两项发现,如同一个谜题的两半。坂口志文找到了“维和部队”的细胞,却不知其背后的指令;布伦科和拉姆斯德尔找到了一个“主控开关”基因,却未完全明了它在免疫系统中的确切角色。

最终,正在京都大学前沿医学科学研究所工作的坂口志文关注到了布伦科和拉姆斯德尔的研究论文,他敏锐地意识到Foxp3基因与调节性T细胞的发育息息相关。2003年,坂口志文将这两项独立的发现联系了起来。他证明,布伦科和拉姆斯德尔发现的Foxp3基因,正是调控他于1995年所发现的调节性T细胞发育和功能的“主导基因”(master gene)。至此,一个完整的免疫调控机制得以阐明:

Foxp3基因通过控制调节性T细胞的产生,进而维持着外周免疫耐受。

诺贝尔奖委员会在声明中指出:“他们的发现为新的研究领域奠定了基础,并促进了例如针对癌症和自身免疫病的新疗法的发展”。这一系列发现“开启了外周耐受领域的研究”,并为多种疾病的治疗开辟了全新途径:

**治疗自身免疫病(增强维和部队):**在类风湿关节炎、1型糖尿病等疾病中,免疫系统过度活跃。治疗目标是增强调节性T细胞(Tregs)的力量得以恢复秩序。目前已有疗法通过扩增患者自身的Tregs再回输体内来进行治疗。

**癌症免疫疗法(解除卫兵武装):**狡猾的癌细胞会利用这套维和系统来保护自己。许多肿瘤会主动招募Tregs在周围形成“保护盾”,阻止免疫系统攻击。因此,治疗目标与第一种相反:暂时削弱或清除肿瘤周围的Tregs,“解除卫兵的武装”,让免疫系统得以攻击癌细胞。

**器官移植(加强善意欢迎):**通过驾驭Tregs的力量,有望“教导”免疫系统容忍移植器官,从而减少对强效免疫抑制药物的依赖。

目前,已有多种基于上述原理的疗法正在进行临床试验。

据悉,三位获奖者将平分1100万瑞典克朗(约合834万元人民币)的奖金。他们的工作不仅改变了人类对免疫系统的认知,也为攻克多种免疫相关疾病带来了新的希望。

邓舒怡

颁奖现场的投影大屏。左起:玛丽·E·布伦科、弗雷德·拉姆斯德尔和坂口志文。

