

## 【2018 諾貝爾生醫獎】癌症免疫療法新突破

2018 年 10 月 05 日 [CASE PRESS](#) [CTLA-4](#), [PD-1](#), [T 細胞](#), [TCR](#), [生醫獎](#), [諾貝爾獎](#)



■一轉眼，又到了一年一度諾貝爾獎在各領域狂放鞭炮的日子。今年的諾貝爾生醫獎這一串大紅鞭炮，炸到了兩位免疫學泰斗：美國免疫學家 James Allison 和日本免疫學家本庶佑（Tasuku Honjo），為他們在癌症免疫療法開疆闢土的貢獻，合給了一頂大桂冠。

撰文 | 駱宛琳

James Allison 博士和本庶佑博士這幾年來在各大科學獎項上獲獎無數。兩人皆是 2014 年臺灣唐獎生技醫藥獎的得主；隔年，Allison 博士又拿到了另一個極其殊榮的 Lasker Award；再隔一年，本庶佑博士也風光摘下 Kyoto Prize。而今年十月，兩人又一起分得了諾貝爾生醫獎。

兩人獲獎歷歷，是實至名歸：他們各自在基礎研究上的貢獻，讓我們如何對抗癌症有了套嶄新的研發角度與治療策略。在這之前，利用免疫細胞來對抗癌症還是個極其異想天開的冷門課題；要不是 James Allison 和本庶佑博士（以及許多諾貝爾獎外的遺珠們）帶頭衝鋒陷陣，一路挺直著腰桿讓數據說話，

癌症免疫學或許不會是如今這般燦爛光景呢。不過，James Allison 博士跟本庶佑博士年輕的時候到底發現了什麼厲害的東西，而能在今日讓眾人同口齊稱讚呢？

說「當這兩位泰斗還年輕時」，其實也不過是一九九幾年間的事。而這些「想當年」的事，要從免疫系統裡的最有戰鬥力之一的 T 細胞開始說起。早在 1970 年左右，科學家已經知道 T 細胞會起了殺心，是因為 T 細胞細胞表面的 TCR (T 細胞表面抗原受體)，像是隨身帶了照妖鏡一樣，可以藉由掃描其他細胞表現在細胞表面的 p-MHC，辨認出其他細胞是不是心懷鬼胎。MHC 就是大名鼎鼎主要組織相容性複合體的縮寫。每個人都不一樣，免疫細胞靠著這些打從娘胎裡自帶的 MHC 標籤來確認其他細胞到底是不是自家人。MHC 分兩類，但不論哪一類，都可以像小碟子一樣，把細胞內蛋白質降解後的蛋白質胜肽，一小碟、一小碟的呈在細胞表面供 TCR 鑑賞，這就是 p-MHC (peptide-MHC)。而有些細胞，像是樹突細胞 (dendritic cells)，更是其中翹楚，是專職上菜給 T 細胞檢查的。可別小看這些一碟碟的 p-MHC，如果細胞內的蛋白質有變異、或有病原菌入侵，這些非善類蛋白質降解後的胜肽，就會像熱菜上桌，香味四溢地立刻吸引能夠「嗅出」不對勁的專一性 T 細胞。如果 T 細胞表面的 TCR 剛好碰到了能夠專一結合的 p-MHC，TCR 就會傳遞訊息活化 T 細胞，免疫反應就會被啟動了。每一個 T 細胞只表現一種 TCR，而每個 T 細胞表現的 TCR 專一性都不一樣。以人類來說，據估計大概有一億種不同的 TCRs 在人體內幫我們把關。

1980 年左右，大家開始發現事情沒有這麼單純。T 細胞不是一頭盲衝，只聽 TCR 話的笨蛋。T 細胞通行的第一個綠燈是 TCR 專一性，此外還需要來自 co-stimulation 的第二個綠燈。而有些細胞，像專職上菜的樹突細胞，就能夠提供這第二個訊號；有些細胞(像癌症細胞)就無法，以至於癌症細胞在 T 細胞眼裡，就像是披了隱形斗篷一樣，完全視若無睹。1990 年時，James Allison 率先發現這執掌第二個綠燈的大當家，是 CD28。不久之後，CD28 結合的受體也被其他人 (Linsley 博士實驗室) 找到

了。CD28 表現在 T 細胞上，能夠和樹突細胞（或其他抗原呈現細胞）的 B7 蛋白質結合。Allison 實驗室也證明如果讓癌症細胞表現大量的 B7 蛋白質，癌症細胞的隱形斗篷就會立刻失去魔法，而能夠快速的被免疫系統殲滅。

但 James Allison 可不是因此而得到諾貝爾獎，這故事還得繼續說下去。又過了十年，Allison 發現要讓 T 細胞起殺心這事，不是「TCR + CD28」這兩個綠燈亮了又亮，就能概括的事，他開始覺得事情鐵定沒有這麼單純。後來，有科學家解碼了一個像是 CD28 孿生兄弟的基因，就是 CTLA-4。當時，CTLA-4 這個蛋白有什麼十八般武藝還未知，但光它跟 CD28 極端神似這點，就成了眾所矚目的焦點。Linsley 博士實驗室發現，CTLA-4 跟 CD28 不單是長得像，喜好也很像：兩個蛋白質都能夠跟 B7 蛋白質結合。Linsley 博士實驗室於是提議，CTLA-4 應該就是 CD28 的哥倆好，兩個蛋白質的功能是看其一，知其二。

但，Allison 實驗室做了實驗，提出了一個很有意思的論點。CTLA-4 和 CD28 其實是兩個互為抗衡的角色。T 細胞一邊等著 CD28 的綠燈把一腳踩在油門上，另一腳可是老老實實地踩著 CTLA-4 這個煞車呢。因此，就算樹突細胞（或是其他抗原呈現細胞）把癌細胞的變異蛋白胜肽端上了小碟子呈現到 T 細胞前，如果 T 細胞表面的 CTLA-4 也啟動了抑制性調控機轉，樹突細胞就無法讓 T 細胞被活化而去殺敵癌細胞。

在那幾年間，關於 CTLA-4 的爭論沒停過；CTLA-4 到底是效顰 CD28 的東施一枚，還是第一個被發現的 T 細胞內建煞車器呢。一直到 CTLA-4 基因剔除老鼠問世，這些爭論才算塵埃落定。小老鼠如果欠缺了 CTLA-4 的基因，不出幾個禮拜都夭折於自體免疫疾病。可見，CTLA-4 在 T 細胞內，扮演著抑制性調節的角色。

自此，許多人都想著 CTLA-4 在自體免疫疾病方面的應用價值。但 Allison 不一樣，他想，T 細胞免疫雖然（幾乎）戰無不克，卻老在對抗癌症上一直吃悶虧，搞不好都是因為 CTLA-4。如果有一支抗體能夠結合上 CTLA-4，然後阻斷 CTLA-4 所傳遞的抑制調節訊息，或許 T 細胞就能像矇眼的馬不受驚，拼命向前衝，殺得癌症細胞片甲不留。自 1996 年開始，Allison 實驗室開始發表一系列相關研究來支持他們的論點。1997 年，他們成功利用蛋白質與抗體工程技術，生產出一株可以結合上 CTLA-4、阻斷 CTLA-4 的訊息傳導路徑的抗體，讓 T 細胞不再一直踩著煞車，而能夠更有效率地把癌細胞殲滅。接下來的臨床實驗也不負眾望，CTLA-4 抗體對治療後期黑色素瘤的皮膚癌特別有效。

而 T 細胞除了 CTLA-4，還有其他的煞車扮演著抑制性調節的角色。像是由本庶佑博士所發現的 PD-1 雖然作用機制跟 CTLA-4 大大不同，但也是扮演著抑制性調節的要角。PD-1 的受體是 PD-L1，如果 T 細胞表面的 PD-1 結合上了 PD-L1，T 細胞功能就會被抑制。許多癌症細胞都會大量表現 PD-L1，藉以逃避免疫細胞的追擊。因此，就像利用阻斷 CTLA-4 來治療癌症同樣的策略，利用抗體阻斷 PD-1，T 細胞就能對癌症細胞大發威。而且，臨床試驗證明 PD-1 才是更有效又副作用比較小的方式呢。

James Allison 博士和本庶佑博士對癌症免疫學的貢獻是有目共睹。他們的研究成果不僅讓免疫學家對 T 細胞活化機轉有更全盤的認識與了解，更是引進了癌症治療新策略。Allison 曾說，當年要把 CTLA-4 這支抗體推廣到藥廠與臨床試驗時，跑了一家又一家的藥廠，卻被大多數的藥廠拒絕。後來，美國大藥廠 Bristol-Myers Squibb 鼎力相助而讓 CTLA-4 的臨床應用一舉跑過了終點線。這頂桂冠認證了 James Allison 博士與本庶佑博士的眼界與思考深度，更讚榮了那個年代在這個研究課題上你一言、我一語，一個又一個的科學家。桂冠底下的遺珠太多，但一起成就的是不僅是細描了知識的美，更是讓人類能更健康的可能呢。