

■ 陳雅珊、沈家瑞

# 2018 諾貝爾醫學獎—— 抗癌大躍進

美國詹姆斯艾利森（James Allison）與日本本庶佑（Tasuku Honjo）兩位教授因讓癌症的免疫療法有了大躍進，而獲頒 2018 年的諾貝爾醫學獎。

詹姆斯艾利森與本庶佑兩位學者  
分別針對兩種免疫的抑制分子研發出抗癌藥物，  
目前都已在臨床上獲得良好的成效且前景樂觀。

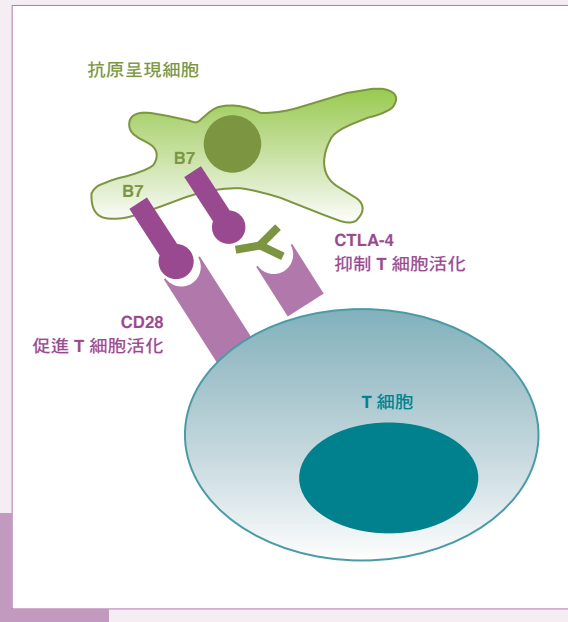
眾所矚目的 2018 年諾貝爾醫學獎由美國詹姆斯艾利森（James Allison）與日本本庶佑（Tasuku Honjo）兩位教授共同獲得，因為他們對於癌症免疫療法有重大的突破。兩位學者分別針對兩種免疫的抑制分子「CTLA-4」和「PD-1」研發出抗癌藥物，讓癌症的免疫療法有了大躍進。

CTLA-4 和 PD-1 都會影響免疫細胞中的 T 細胞。前者會抑制 T 細胞的活化，讓其無法發揮功能；後者則是造成 T 細胞的死亡。抗 CTLA-4 跟抗 PD-1 的藥物都可以幫助 T 細胞發揮功能，進而殺死腫瘤細胞。這兩種抗癌藥物目前都已在臨床上獲得良好的成效且前景樂觀，也讓對抗癌症的這條路更為光明寬廣。

## 癌症免疫療法

癌症治療的方法很多，包括手術切除、放射治療、化學治療、標靶治療、免疫療法等。其中免疫療法雖然較不為大眾所熟知，但其研究已發展數十年，近幾年科學家更利用各式新穎的科技研發更有效的療法，不論是單獨使用免疫療法，抑或是合併多種療法，臨床的成效都讓我們對免疫療法有了很大的信心與冀望。

免疫療法是指利用免疫系統中的各式分子或免疫反應機轉，讓免疫系統能發揮甚至增強其功能，進而達成攻擊腫瘤細胞，阻止腫瘤細胞生長與惡化的效果。因為免疫療法利用的是人體內原有的免疫系統，所以帶來的副作用較小。



在免疫系統中，CD28 或 CTLA-4 分別可對 T 細胞活化造成影響的示意圖。它顯示了 T 細胞表面上 CD28 或 CTLA-4 與抗原呈現細胞的相互作用，若抗原呈現細胞上的 B7 與 CD28 結合，就會促進 T 細胞活化，若 B7 與 CTLA-4 結合，就會抑制 T 細胞活化。

一般而言，免疫系統可以辨識腫瘤細胞，並具有攻擊它們的能力。但是腫瘤細胞也很狡猾，擁有各種逃避免疫系統的能力，例如腫瘤細胞會自我偽裝，讓免疫細胞難以辨識，抑或腫瘤細胞會增強抑制免疫的分子，以抑制免疫系統的活化。當腫瘤細胞逃過免疫系統的監控後，就有機會在人體內成長肆虐。而免疫療法就是克服腫瘤細胞的各種詭計，讓免疫系統得以發揮功能。

免疫療法是利用免疫系統中的各式分子或免疫反應機轉，  
讓免疫系統能發揮甚至增強其功能，  
進而阻止腫瘤細胞生長與惡化。

癌症免疫療法可簡單分為藥物治療、疫苗治療、細胞治療等，目前常見的藥物治療是利用免疫系統中的「抑制分子」為目標發展治療方法，例如兩位諾貝爾醫學獎得主所分別研發的抗 CTLA-4 藥物跟抗 PD-1 藥物。它們共同的特點在於去除抑制免疫細胞活化的反應，進而活化免疫細胞，而得以發揮殺死腫瘤細胞的功能。

疫苗治療指的是利用一些帶有腫瘤細胞特色的小片段分子當成疫苗，誘使免疫系統產生特異性的免疫反應。爾後當遇到類似的腫瘤細胞時，就可快速且大量地產生具上述腫瘤特異性的免疫反應來攻擊這些腫瘤細胞，進而消滅它們。

細胞治療則是取出病人身上原有的免疫細胞在體外大量增殖，等數量及功能充足後再注射回病人體內，使這些細胞發揮作用。目前受到矚目的免疫細胞主要是本身可以攻擊或可以促進攻擊腫瘤細胞的族群，包括 T 細胞、自然殺手細胞或樹突細胞等。另外，最近也很吸睛的 CAR-T 細胞療法則是改造 T 細胞使其變得更有效能後，再注射回身體殺死腫瘤細胞。由於 T 細胞在免疫系統中扮演著防禦病原的重要角色，因此這種針對 T 細胞的治療方式確實可預見其強大的功效。

相較於其他如化療、放療等癌症治療方法，雖然免疫療法的副作用較少，但仍有少數病人會產生如自體免疫疾病的副作用，不過大多數症狀都是輕微且可逆的。此外，不可諱言的，目前免疫療法只能有效地應用於特定癌症的病患，無法廣泛地應用於各種癌症的病人。

## 免疫查核點

人體的免疫細胞主要負責對抗外來入侵物以保護身體，當它們偵測到有外來病原入侵時，就會派出大軍殺死這些入侵者。但這些免疫大軍怎麼辨認外來入侵物或自己的細胞呢？誰是自己人？誰又是敵人呢？原來大部分的細胞或病原表面都有一個特色的分子叫做「抗原」，這個抗原就像是這個細胞的名牌一樣，上面標示了這個細胞的特色。免疫系統內則有一群專門辨識這些名牌的抗原呈現細胞，可透過分辨名牌而釐清外來物或自身細胞。

這些免疫大軍又是怎麼知道何時該發兵打戰，或收兵休戰呢？原來，上述的抗原呈現細胞上，所具有促進或抑制活化免疫反應的特定分子，它就像指揮大軍作戰的命令般，當辨識出敵人時，促進活化的特定分子就會表現以啟動活化訊號，放手讓大軍攻擊敵人。當敵人被消滅殆盡時，抑制活化的特定分子就會啟動抑制活化或傳達自殺性的命令，指使免疫大軍停止作戰。而這些促進或抑制活化免疫反應的特定分子，也是決定該出兵或收兵的命令者，就稱為「免疫查核點」。

免疫查核點在免疫系統中扮演非常重要的角色，可以使免疫反應維持一定的平衡，不至於出現外來物入侵卻沒有派兵作戰，或派出過多的免疫大軍而導致反應過度的情形。免疫反應除了可以攻擊外來入侵物外，一旦過度反應，也會造成身體正常的細胞組織遭受池魚之殃。免疫查核點的功能便在於調控免疫反應的平衡，以避免身體的正常組織被過度反應所傷害。也因此，免疫查核點經常具有抑制性的調控角色，發號抑制的指令以

癌症免疫療法可簡單分為藥物治療、疫苗治療、細胞治療等，目前常見的藥物治療是利用免疫系統中的「抑制分子」為目標發展治療方法。

避免或減少免疫細胞傷害自己身體的細胞，並維持住「自我耐受性」。

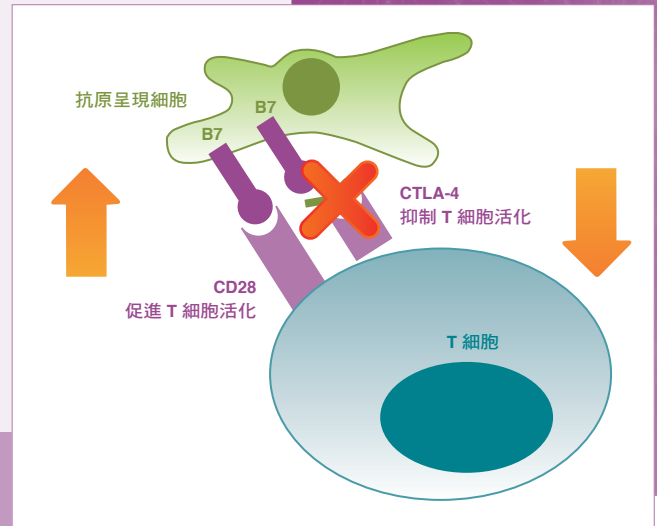
「自我耐受性」指的就是免疫細胞遇到自己身體的細胞時，不會產生攻擊性的免疫反應，這是一種自我保護機制。換言之，我們的免疫系統雖然是一套優良精密的設備，但出錯時也會發生疾病。如上所述，一旦免疫系統過度反應，很可能會錯殺自己身體裡的正常細胞而發生自體免疫疾病，免疫查核點則是用以協助自我耐受性的維持，避免錯誤的發生。

但在腫瘤發生的過程中，免疫系統為什麼沒有辨識出這些腫瘤細胞，而讓它們得以肆意侵襲我們的身體呢？其實當腫瘤發生時，免疫系統是有能力發現且攻擊它們的，甚至可以完全消滅腫瘤細胞，而免疫系統中的 T 細胞一向是攻擊腫瘤細胞的重要角色。免疫系統也會抑制一些病毒的感染，進而防止因病毒感染而產生的癌症（像是 B 型肝炎病毒感染會導致肝癌的發生）。

但是腫瘤細胞也有各種躲避免疫系統的狡猾能力，像是把身上的名牌藏起來不讓免疫細胞辨識出來，或是啟動讓 T 細胞不活化的機制，T 細胞沒有活化就無法攻擊腫瘤細胞，腫瘤細胞因此得以茁壯生長。腫瘤細胞逃避免疫系統的各種詭計一直都是科學家研究的重點，因為了解這些機制才能研發出相對應的抗癌方法。像艾利森教授與本庶教授所研發出的抗癌藥物，就是針對腫瘤細胞會抑制 T 細胞活化的這個特性所研發的，這些藥物讓我們的抗癌之路大躍進。

## 抗 CTLA-4 療法

最早發現的免疫查核點成員是「CD28 受體家族」，CD28 受體家族位於 T 細胞的表面上，作用是控制 T 細胞的活化，成員包括促進 T 細胞活化的 CD28 分子及抑制 T 細胞活化的 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated



在施予抗 CTLA-4 藥物的治療中，其導致 T 細胞活化的示意圖。其中抗 CTLA-4 藥物會阻止 B7 與 CTLA-4 結合，不使 T 細胞的活化受到抑制，B7 就有機會跟 CD28 結合，促進 T 細胞的活化，進而增強抗腫瘤的免疫反應。

antigen 4，毒殺型 T 淋巴細胞抗原 4) 分子。所謂的受體，是個傳遞者的角色，它是指細胞上的一個蛋白質分子會與其專屬的配體結合而引發作用。這作用會把細胞外所發生的事情告知細胞內的負責人員，讓這些人員做出應對的處理，而受體要與配體結合後才能發揮功能。

會與 CD28 受體結合的是 B7 配體家族，這個家族包括了 B7-1 跟 B7-2，通常是位於抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 的表面上。B7-1 跟 B7-2 會與 CD28 結合讓 T 細胞活化並發動攻擊，而 B7-1 跟 B7-2 也會跟 CTLA-4 結合讓 T 細胞不再活化且停止攻擊。而自從發現 B7 / CD28 與 B7 / CTLA-4 這兩個路徑對 T 細胞造成相反的結果之後，科學家就開始關心這個特別的路徑。

擔任美國德州大學安德森癌症中心的艾利森教授是最早 (1995 年) 發現 CTLA-4 對免疫 T 細胞有抑制功能的人，也是率先提出可以把 CTLA-4 當成目標來治療癌症。早在 1992 年，艾利森教授就發現 CD28 對於 T 細胞活化的重要性，並持續專注



研究 B7 / CD28 / CTLA-4 之間的交互關係。之後他提出了 CD28 是幫助 T 細胞活化，而 CTLA-4 是抑制 T 細胞活化的見解，並帶領團隊開發出阻斷 CTLA-4 的藥物來治療癌症。因為 CTLA-4 會抑制 T 細胞的活化，所以他利用阻斷 CTLA-4 的方法讓 T 細胞活化，以對抗腫瘤細胞。

首先，他利用阻斷 CTLA-4 的藥物治療帶有黑色素細胞瘤的小鼠，結果有 80% 的癌症小鼠因此治癒。由於動物實驗的結果令人振奮，艾利森教授得以持續研發阻斷 CTLA-4 的藥物，並成功開發出可以應用在臨床上的抗 CTLA-4 藥物，且在 2011 年取得美國 FDA 許可，目前已廣泛用來治療罹患黑色素細胞瘤晚期的病人。

在一個使用抗 CTLA-4 藥物的第三期臨床試驗中，治療對象是有癌症轉移的晚期黑色素細胞瘤病人，這類病人已無法使用傳統的方式治療，但在使用了抗 CTLA-4 藥物後，多數病人的狀況獲得改善，其中有 22% 獲得緩解，壽命也顯著延長至少 3 年。雖然有少數接受這項治療的病患發生了自體免疫疾病相關的副作用，但多數是輕微的，可以很快地發現並妥善處置。因此，抗 CTLA-4 藥物對這些本來無法醫治的晚期癌症病人著實帶來了莫大的希望。

## 抗 PD-1 療法

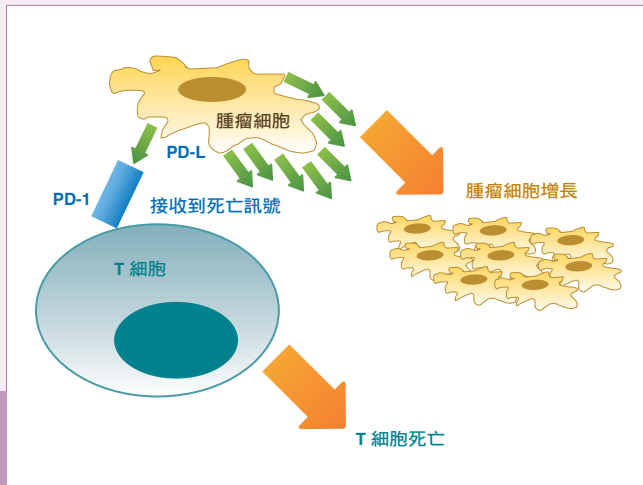
而與 CTLA-4 相似的另一個免疫分子就是 PD-1 (programmed cell death protein 1, 細胞計畫性死亡蛋白 1)，是由本庶教授 (目前任職於日本京都大學免疫與基因體醫學部門) 所發現的。本庶教授在 1992 年發現了 PD-1，並且證實其在免疫系統中扮演著抑制分子的角色。PD-1 是位在活化 T 細胞表面上的一個受體，而 PD-1 抑制免疫反應的功能是透過「計畫性死亡」讓活化的 T 細胞死亡，進而達到抑制 T 細胞反應的目的。

所謂的「計畫性死亡」，是一種身體自我保護機制與維持細胞平衡的功能，指細胞會依照生理狀況朝向步入死亡的階段。身體的細胞經常在分裂、複製新的細胞，為了避免細胞過多超載，在完成功能性或階段性的任務後或已老化的細胞都會按照正常生理的計畫，在一個特定的時間點死亡，這稱為「計畫性死亡」，因此身體時時刻刻都有細胞的死亡在進行著。其實，秋天楓葉轉紅並掉落或蝌蚪變成青蛙過程中尾巴的消失，便是廣為人知的計畫性死亡。

PD-1 同時有維持細胞自我耐受性的功能，這些抑制免疫反應與維持自我耐受性的功能都需要 PD-1 與其專屬的配體結合後才能有效果，而 PD-1 專屬的配體就是 PD-L (programmed cell death ligand)，是由 PD-L1 跟 PD-L2 所組成。而在免疫反應中，CTLA-4 與 PD-1 都只需要一點點的量就足以抑制 T 細胞的免疫反應。

PD-1 / PD-L 被發現在「腫瘤微環境」裡有增加的情形，所謂的「腫瘤微環境」就是指腫瘤細胞所存在的周邊環境，包括了周圍的血管、基質細胞、免疫細胞、細胞激素、訊息傳導分子等。原本在腫瘤微環境中，免疫細胞會產生細胞激素與一些相關的抗腫瘤功能，但腫瘤細胞會把 PD-1 吸引到周遭環境來，利用 PD-1 / PD-L 的抑制功能，讓原本該有的細胞激素與抗腫瘤功能被抑制，腫瘤細胞就藉此逃過免疫反應的攻擊，得以繼續生長。

針對腫瘤細胞這樣的特性，本庶教授的團隊研發出抗 PD-1 的免疫療法來對抗腫瘤，他們利用抗 PD-1 的抗體治療患有骨髓瘤癌症的小鼠，發現抗 PD-1 的抗體可以抑制腫瘤細胞的生長。同時發現如果把腫瘤細胞打入一般小鼠與先天缺乏 PD-1 的小鼠之後，後者身上的腫瘤明顯比前者小了



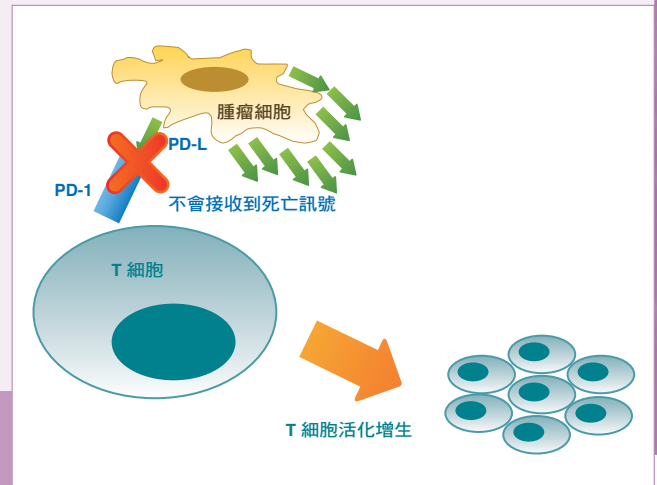
在腫瘤微環境中，腫瘤細胞上的 PD-L 可造成 T 細胞死亡的示意圖。腫瘤細胞上會表現許多的 PD-L 分子，當與帶有 PD-1 分子的 T 細胞結合後，會使 T 細胞生成死亡訊號而死亡，無法再對抗腫瘤細胞，導致腫瘤繼續生長惡化。

許多。這結果表示 PD-1 缺乏時，腫瘤細胞的生長就會受到阻礙，這樣的抗體在治療黑色素細胞瘤的癌症小鼠上也發現有同樣的療效。

本庶教授的團隊認為抗 PD-1 的抗體可以讓更多的 T 細胞進入腫瘤微環境，增加了 T 細胞的生長與增殖，還延長了 T 細胞的存活時間，使這些 T 細胞得以攻擊腫瘤細胞，阻止腫瘤細胞的生長。

抗 PD-1 的抗體也已獲得美國 FDA 核准上市，可用來治療癌症病人。在第一期的臨床試驗中，使用抗 PD-1 抗體治療的癌症病人有較高的存活率與較好的預後，病情也比較能穩定控制。其中有些病人有輕微的副作用，仍有極少數的病人有較嚴重的自體免疫相關的結腸炎。之前的免疫療法大多用在免疫性的癌症病人身上，而抗 PD-1 抗體目前已經用在許多非免疫性的癌症病人身上，包括黑色素細胞瘤、腎細胞癌、轉移性非小細胞肺癌等之前認為不適合免疫療法的癌症。

雖然有些狀況下免疫系統可以發揮最大功能對抗外來的腫瘤細胞，但是腫瘤細胞



在施予抗 PD-1 藥物的治療中，導致 T 細胞存活的示意圖。其中抗 PD-1 藥物會阻止 T 細胞上的 PD-1 與腫瘤細胞上的 PD-L 結合，無法誘發 T 細胞的死亡訊號而得以存活，進而對抗腫瘤，增強抗腫瘤的免疫反應。

所使出的詭計也可能會增強免疫抑制分子，讓免疫功能無法發揮。當腫瘤細胞的能力大於免疫抗癌功能時，就會發生癌症病況。抗 CTLA-4 跟抗 PD-1 兩種治療藥物可以分別有效地抑制 CTLA-4 跟 PD-1 這兩個被腫瘤細胞所吸引過來的免疫抑制分子，讓 T 細胞可以活化而不再被抑制，免疫系統得以發揮最大的抗癌功能。

CTLA-4 跟 PD-1 之間的小小區別是，CTLA-4 是抑制 T 細胞的生成、活化與增殖，PD-1 則是在周邊組織中抑制 T 細胞的功能。因此，把兩種藥物合併使用或許可以達到更好、更有效的抗癌效果。總而言之，艾利森與本庶教授帶領各自的團隊研發出這兩種抗癌藥物，對於癌症病人來說一大福音，也為癌症免疫療法開啟了新紀元。

陳雅珊、沈家瑞  
長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系