

2011年諾貝爾生醫獎—— 免疫系統

人的身體就像一座堅固的堡壘，
當病原體來襲時，體內的免疫大軍就會啟動、辨識和消滅外來敵人。
這場敵我攻防戰的關鍵成員，
正是2011年諾貝爾生理學或醫學獎（簡稱生醫獎）得主的研究主題。

■ 黃千晏·何漣漪

2011年10月3日，瑞典卡羅琳醫學院公布了諾貝爾生醫獎的得主，分別是美國的布魯斯·比尤特勒（Bruce A. Beutler）、盧森堡的朱爾斯·霍夫曼（Jules A. Hoffmann），以及加拿大的拉爾夫·史坦曼（Ralph M. Steinman）。他們因發現活化免疫系統的關鍵因子而共享殊榮；不過，這3位學者其實並沒有共事過。史坦曼獲得了半數的獎金500萬瑞典克朗（約新台幣2,220萬元），比尤特勒和霍夫曼則平分另一半的獎金。

什麼是免疫系統

在認識3位得獎者的研究主題以前，得先了解什麼是免疫系統。在日常生活中，我們隨時會接觸到各種微生物病原體，但身體並不會因此老是受感染而生病，這要歸因於體內的免疫系統能忠實地守護著我們的健康。免疫系統是生物體內一個能辨識入侵的微生物或體內形成的腫瘤細胞，並消滅或排除它，以維護自身健康的系統。

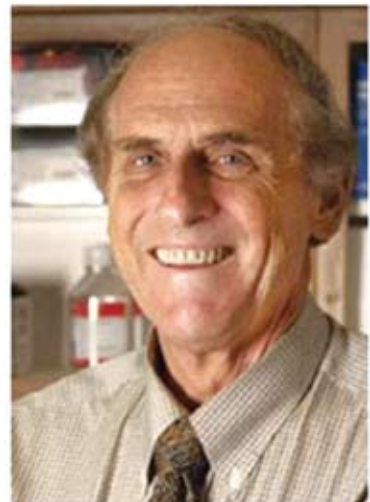
在日常生活中，我們隨時會接觸到各種微生物，
但身體並不會因此老是受感染而生病，
這要歸因於體內的免疫系統能忠實地守護著我們的健康。



布魯斯·比尤特勒

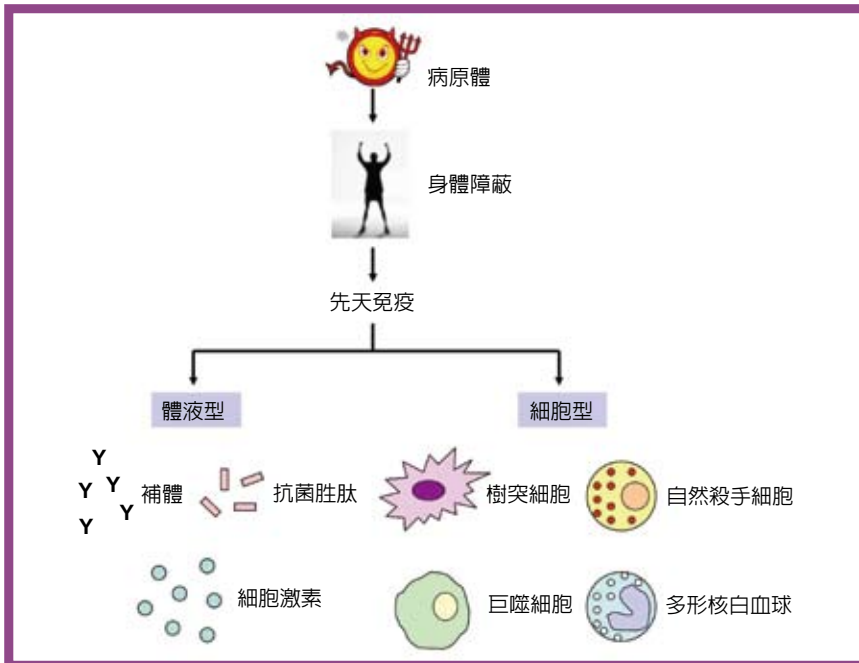


朱爾斯·霍夫曼



拉爾夫·史坦曼

● 2011年3位諾貝爾生醫獎得主（圖片來源：http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/）



● **先天免疫系統的成員** 當身體遭病原體侵入時，首先引起體內的先天免疫反應。細胞方面會有多形核白血球、巨噬細胞等吞噬和毒殺病原體，體液方面則會起始活化補體等作用。

免疫系統概分為先天免疫與後天免疫兩種。大部分生物，包括動植物、真菌和昆蟲，都只具有先天免疫，唯有有領脊椎動物，如人類，才同時擁有這兩道防線。

先天免疫系統

物理屏障是免疫系統的第一道關卡，體表的皮膚、黏液和酵素會排除大部分入侵的微生物。當少量微生物通過這些屏障時，人體會啟動局部的先天免疫，包括發炎反應。許多負責吞噬微生物的白血球，如巨噬細胞、多形核白血球等會聚集過來，在微生物的入侵處開啓戰爭。其中有些細胞會接

著分泌趨化素，徵召更多的白血球加入戰局。

自然殺手細胞也會加入戰局，毒殺被病毒感染的細胞，體液中也會進行補體活化反應來攻擊病菌。先天免疫沒有專一性和記憶性，只能即時反應病原體的攻擊，沒有辦法提供持久性的保護力。當先天免疫戰略無法擊潰敵軍時，就需要出動後天免疫系統來應戰。

後天免疫反應

如果形容先天免疫是盲目反擊，後天免疫就是針對敵軍徹底把它擊潰。先天免疫的戰士們一看到外來者就瘋狂攻擊，並不會區分敵人是什麼來歷。但參與先天免疫的白血球會提供後天免疫系統關於敵人的訊息，以活化具專一性的T和B淋巴細胞。它們會根據有吞噬能力的白血球所提供的情報，了解病原體的特質，再針對病原體本身發展出更厲害的攻擊武器。

B淋巴細胞會分泌專門對付這個病原體的抗體，進行中和、調理病原體等作用，使病原體更容易被免疫系統滅除。T細胞分為兩型，輔助型T細胞會協助B淋巴細胞產生辨認微生物表面各種抗原的抗體，殺手型T細胞則藉著辨認病毒的抗原來殺死已被病毒感染的細胞。後天免疫具有專一性和記憶性，當下次相同病原體侵入身體時，就會直接由後天免疫執行

防衛，迅速展開專一性攻擊。

然而如何辨識入侵的微生物？活化先天免疫的機制是什麼？先天免疫又如何提供敵人的訊息給後天免疫，以助其活化？其中似乎隱藏著重要的關鍵因子。2011年3位生醫獎得主的研究解答了這些謎團。

活化先天免疫的關鍵

吞噬白血球表面有一群蛋白分子，叫做「模式辨認受體」（pattern recognition receptors, PRRs）。當微生物順利通過物理屏障進入血液或組織中，PRRs會即時辨識出微生物的病原相關分子模式（pathogen-associated molecular patterns, PAMPs），開啓該細胞內免疫基因的表現，進而使其其他免疫細胞活化。

PRRs分成傳訊受體和內噬受體兩類，前者有Toll樣受體（Toll-like receptors, TLRs）及NOD樣受體（NOD-like receptors）分別位在細胞表面和內部。這群蛋白會辨識微生物的PAMPs，例如病菌的內毒素或核酸，兩者結合後，便開始進行一連串細胞內訊息的傳遞來活化宿主的細胞，正式的先天免疫反應於焉展開。

霍夫曼、比尤特勒與TLRs

1996年，霍夫曼在果蠅細胞內發現一種稱為Toll的基因產物會引發抗真菌肽的合成，而在果蠅對抗黴菌感染上扮演

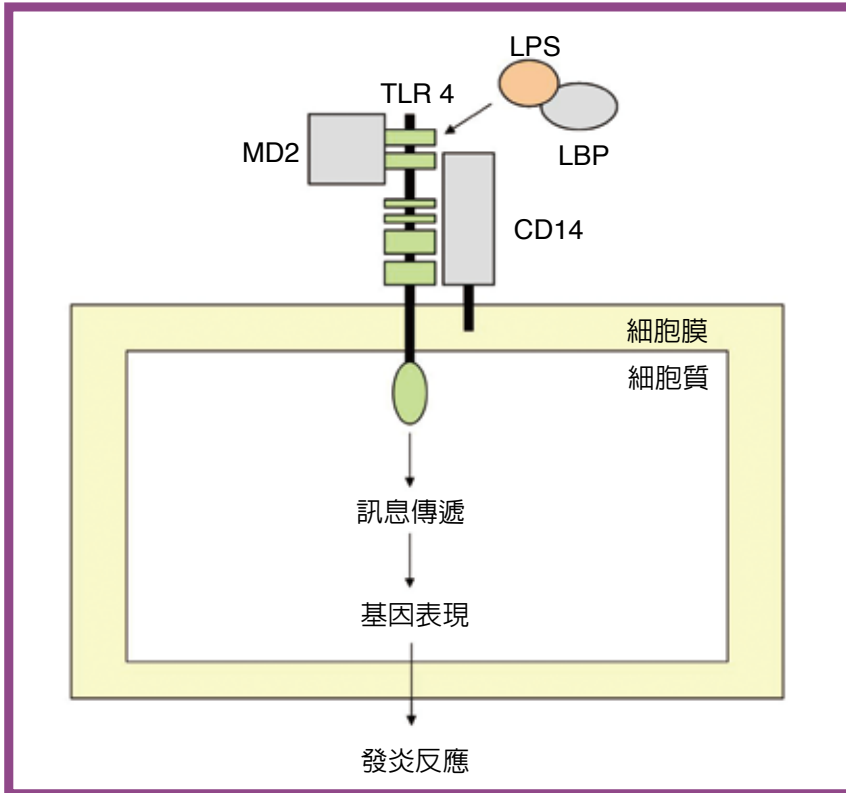
重要角色。1994年，在人類未成熟的骨髓細胞中發現了TLRs的基因，因為構造和Toll蛋白很相似而得名。

比尤特勒在1998年用剔除基因的老鼠實驗，證明了TLR4是細菌所產生稱為「內毒素」的脂多醣體的受體，從此開啓了一連串探討TLRs與先天免疫關聯的研究。之後，科學家陸續在人類細胞內發現其他的TLRs及其所辨識的PAMPs。目前已發現13種TLR分子，所辨識的成分從核酸、脂肽到各種蛋白質。

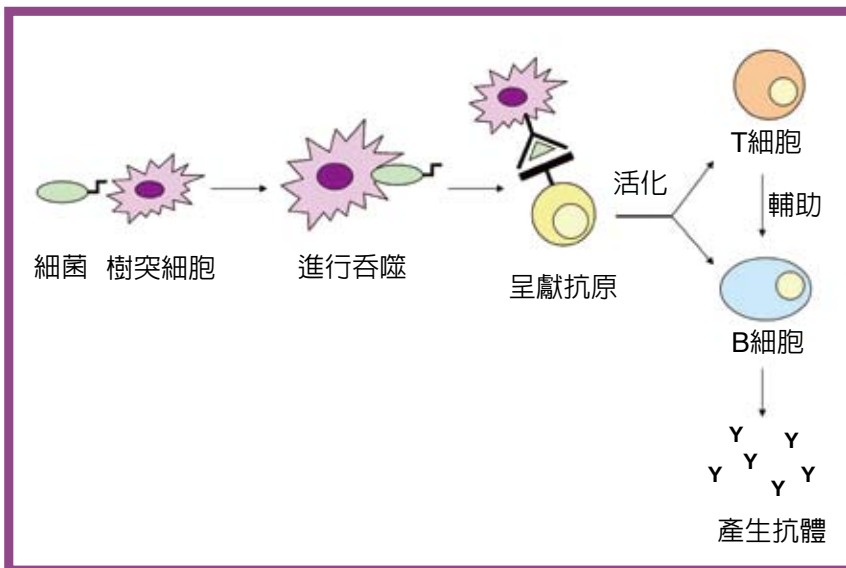
史坦曼與樹突細胞

當先天免疫持續一陣的攻擊後，還無法完全清除病原體時，先天免疫會有活化後天免疫的機制，其關鍵因子就是樹突細胞。樹突細胞本身是先天免疫中的一種吞噬白血球，也是公認免疫系統中最具抗原呈獻能力的細胞，存在於血液與暴露於環境裡的上皮組織中，例如皮膚、鼻子、肺、胃和小腸。

樹突細胞的外形如同神經細胞般有樹枝狀突起，因而得名，約占血液中白血球的0.2%，數目雖少，可不能小看它調控後天免疫的能力。它們吞噬病原體後，會在細胞內把敵人分解成碎片，並把做為抗原的碎片呈獻給淋巴球，使其活化而啓動針對這種抗原的後天免疫反應，以完全殺死入侵的微生物。樹突細胞不只是第



- 脂多醣體 (LPS) 與免疫細胞上的TLR 4結合產生的反應 當細菌入侵時，白血球上的TLR 4會辨識出其表面的LPS，經訊息傳遞後，引發免疫相關基因的表現，而導致發炎反應。



- 細菌感染時樹突細胞活化後天免疫的方式 當身體被細菌感染時，樹突細胞會先吞噬細菌，接著把細菌抗原呈獻給後天免疫系統的T和B淋巴細胞，以助其活化，進而以產生抗體等方式消滅病菌。

一線的英勇戰士，也是第二線的傳令兵。

最早發現樹突細胞的是德國學者保羅·蘭格漢 (Paul Langerhans)，但後來是由史坦曼與研究團隊完成命名及確認其免疫功能。史坦曼在1973年正式發表有關樹突細胞的研究結果，證明樹突細胞會藉著呈獻微生物抗原而活化後天免疫細胞，使T和B細胞共同把微生物清除乾淨，達成免疫系統最終的使命與目標。

平易近人的比尤特勒

因諾貝爾獎聞名世界的3位得主為人如何呢？現年53歲的比尤特勒生於美國芝加哥，目前是德州大學西南醫學中心宿主防衛遺傳學中心的主任，同時是加州斯克利普斯研究院遺傳學教授兼主任，專長是免疫學及遺傳學。

在獲知得獎消息後，他告訴記者：「這真的是我一生中最快樂的日子之一。」在得獎的欣喜中，他仍不忘讚美一起得獎的科學家，說能跟史坦曼和霍夫曼共享殊榮，令他十分開心。他說：「我認為他們實至名歸。」當時，他還不知道史坦曼已過世的消息。

比尤特勒與台灣許多學者都有學術上的互動，且曾在2008年受邀到臺灣大學演講，主題就是「先天免疫」。隔年，他又接受台灣跨世紀醫療促進基金會的邀請，來台參與研討會。

比尤特勒的父親厄涅斯特

(Ernest Beutler) 生前是美國國家科學院院士，也是傑出的血液兼生物醫學專家。比尤特勒從小在科學的環境中耳濡目染，對科學研究產生濃厚興趣。他從小就是資優生，18歲就從加州大學畢業，23歲取得芝加哥大學醫學院學位。他和父親之間的學術合作長達30年，早期研究內毒素與單純疱疹病毒，且由於研究脂多醣體的緣故，發現了TLR4與其功能。

曾跟比尤特勒共事過的北京生命科學研究所所長王曉東在獲悉他得獎後曾表示，比尤特勒膽子非常大，當年爲了研究這個主題，把實驗室其他題目全部停掉。雖然研究這個題目有很大的風險，但他一旦看中了就全力以赴，非常執著，很有冒險的精神。

霍夫曼的得獎豐收季

和比尤特勒共享一半獎金的霍夫曼今年滿70歲，是出生於盧森堡的法國人。他曾做過法國科學院院長，目前擔任法國國家科學研究中心榮譽資深研究員。

在大學時代，霍夫曼一開始修的是生物化學，不過沒有

拿到學位。後來改修生物學，一路深造，獲得博士學位。他的重心放在分子生物學上，專門研究果蠅的先天免疫。1996年，他在果蠅身上發現一種稱爲Toll的基因是啓動先天免疫系統反應的重要基因。緊接著，比尤特勒於1998年在老鼠身上發現了TLR4在啓動先天免疫上的重要角色，之後又陸續發現和確認其他人類的TLRs。兩位學者的研究不僅證明果蠅和哺乳動物擁有相似的先天免疫機制，更清楚說明了先天免疫系統是如何啓動的。

當得獎名單公布時，霍夫曼正在上海的一家酒店和妻子優閒地品嚐螃蟹料理。當時他本來打算在中國做學術訪問，順便和妻子度假。在得知自己得獎的消息時，當下不敢置信，對身旁的人說：「不會是把別人錯當作我了吧？」但因收到無數的恭賀電話及鮮花，他才相信自己真的得獎了。

「這個秋天，真是我的金色收穫季。」最近，他的獲獎運的確很旺，先是獲得了法國國家科學研究中心的金獎與邵逸夫獎，現在又拿到了轟動世界的諾貝爾獎。

第一位已往生的生醫獎得主

史坦曼必定是歷年來生醫獎得主中最特別的一位，他在公布得獎名單3天前過世，享年68歲。史坦曼出生於加拿大蒙特婁，1968年他在美國哈佛醫學院獲得藥學碩士學位，後來獲選爲美國醫學會和美國國家科學院院士，研究領域是免疫學與細胞生物學，生前擔任紐約洛克斐勒大學細胞生理學和免疫學實驗室主任。他任教的大學在諾貝爾生醫獎公布幾小時後發表了聲明：「史坦曼已於9月30日過世。他4年前罹患胰腺癌後，倚靠自己研發的樹突細胞免疫療法來延長生命。」

儘管諾貝爾獎依規定不能頒給已往生的學者，但諾貝爾委員會並沒有撤除史坦曼的得獎資格，原因是他們事前並不知道他的死訊，於是他成爲50年來首位在過世後仍獲諾貝爾獎殊榮的學者。

史坦曼在過去4年一直跟胰腺癌抗爭，所用的治療方法正是自己的研究成果—樹突細胞免疫療法。胰腺癌是不易治療的惡性腫瘤，史坦曼能夠奮戰4年，一定有獨特的應對態度。

2011年諾貝爾生醫獎的3位得主不只讓我們得知開啓先天免疫系統的機制，也進一步了解樹突細胞在銜接先天與後天免疫上所扮演的重要角色。

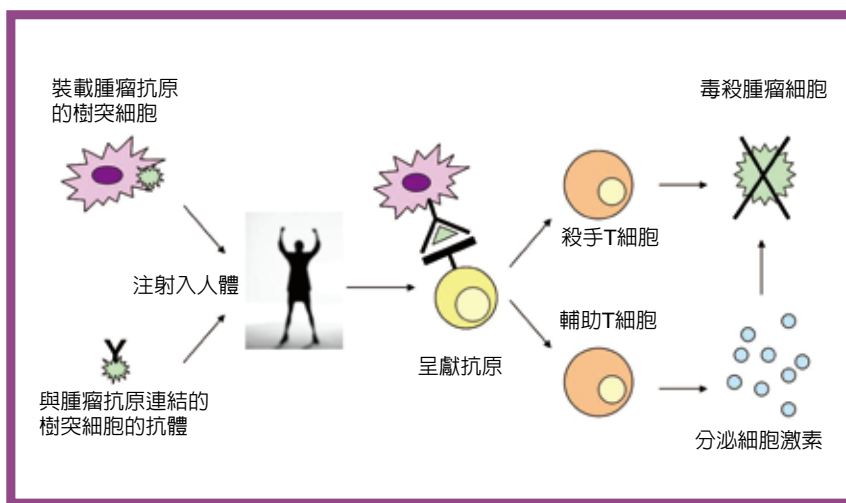
3名諾貝爾生醫獎得主的研究成果為防禦醫學提供了新的方向，許多藥廠從他們的研究理論中研發出更優質的疫苗。

他女兒亞歷克西斯曾表示，她父親在獲獎前一週曾開玩笑說：「我知道為了獲得諾貝爾獎我不得不堅持挺下來，因為他們不把獎頒給過世的人。為此，我一定得挺住。」由此可以看出他面對癌症的幽默態度，以及其堅忍剛毅的求生意志。

史坦曼家人聽到得獎的消息，都很以他為榮。他的女兒在欣喜之餘又說：「父親幾十年努力工作，獲得諾貝爾獎的認可，令我們感動不已。他把一生奉獻給工作和家人，得到了真正的敬重。」

研究貢獻與得獎原因

透過3位科學家的研究成果，使人類的免疫系統有了清楚的輪廓。他們不只讓我們得知開啓先天免疫系統的機制，也進一步了解樹突細胞在銜接先天與後天免疫上所扮演的重要角色。比尤特勒和霍夫曼分別發現了能即時辨識微生物的受體蛋白Toll和TLRs。史坦曼則發現原是先天免疫成員的樹突細胞，會把自己吞噬分解的敵人的抗原訊息傳給T和B細胞，使其活化，把微生物清除乾淨。藉著免疫系統，生物體才能抵擋病原體隨時的侵入與



● 腫瘤細胞經由樹突細胞活化後天免疫的方式 利用樹突細胞研發的癌症疫苗有兩種，一是在體外使樹突細胞裝載腫瘤抗原後，打入人體使其呈獻腫瘤抗原給T細胞而活化它；殺手T細胞會毒殺腫瘤細胞，而輔助T細胞會分泌細胞激素，藉以強化殺手T細胞清除腫瘤細胞的能力。二是把腫瘤抗原連結於辨識樹突細胞的抗體上，再注射入人體，使其傳送到人體內淋巴結T細胞區域的樹突細胞，以引發上述的後天免疫反應。

攻擊。

3名學者的研究成果為防禦醫學提供了新的方向，許多藥廠從他們的研究理論中研發出更優質的疫苗，除了預防傳染病的疫苗如流感疫苗外，還有治療癌症的疫苗。流感疫苗中加入佐劑，藉以活化樹突細胞，能使其預防效果更好。癌症疫苗則能刺激樹突細胞呈獻腫瘤抗原，進一步活化輔助T細胞和殺手T細胞，以發動對腫瘤的攻擊。雖然這些疫苗尚未問世，但長期來看，這種疫苗對未來治療及預防許多類人的

疾病絕對有幫助。

我們可以從3位得獎者身上學習到在工作上的專心致力與幽默風趣的生活態度，當我們用積極正面的態度面對研究的困境與生命中的難題時，化危機為轉機，一定也能活出像他們一樣精采豐富的人生。

黃千晏·何漣漪
成功大學微生物及免疫學研究所