

「免疫療法」起死回生 破解癌細胞保護機制 攻癌雙雄奪醫學諾獎

癌症長期是人類頭號殺手，每年奪去數以百萬計病人性命。科學家上世紀末研發出「免疫療法」，嘗試利用人類免疫系統細胞殺死癌細胞，為治療末期癌症帶來新希望。諾貝爾獎委員會昨日公佈，美國得州大學安德森癌症中心教授艾利森和日本京都大學教授本庶佑憑免疫療法研究，共同獲得本年度諾貝爾醫學獎，肯定兩人對人類抗癌的貢獻。

目前人類有多種方式治療癌症，包括利用手術切除癌細胞、放射治療、化療等，但大多只適用於癌症早期階段，一旦癌細胞明顯增生，治療便變得非常困難。科學家早於19世紀末期，已推測可從免疫系統入手治療癌症，但研究一直未有明顯成果。

蛋白質阻「T細胞」攻擊癌細胞

人類免疫系統其中一種主要細胞名為「T細胞」，它們會分辨及攻擊對人體有害的細菌、病毒和病變，癌細胞理論上也是免疫系統的攻击對象。然而免疫系統中存在多種蛋白質，能產生抑制功能「煞停」T細胞，癌細胞往往利用這機制自我保護，迫使免疫系統對癌細胞進入「休止」狀態。免疫療法原理則是針對這些蛋白質，破解癌細胞的保護機制，使T細胞能攻

擊癌細胞。

美學者艾利森研CTLA-4「煞車」

艾利森於1990年代開始研究蛋白質CTLA-4，發現CTLA-4發揮「煞車」功能，於是研究阻止CTLA-4活動，等同消除「煞停」功能，以便活化T細胞，攻擊癌細胞。艾利森領導的團隊1994年在老鼠身上進行實驗，向患癌的老鼠注射CTLA-4抗體，結果成功治癒老鼠的癌症，直至2010年終於在人類身上完成臨床實驗，利用CTLA-4抗體治療皮膚癌的黑色素瘤。

日學者本庶佑研PD-1治癌末病人

本庶佑的研究則涉及另一種蛋白質PD-1，他在1992年發現PD-1屬抑制T細胞的蛋白質之一，只是

「煞車」機制跟CTLA-4有別。本庶佑其後研究限制PD-1活動的方式，2012年對多名癌細胞已轉移、過去視為無法治療的病人進行臨床研究，發現療效理想，成為治療末期癌症病人的新希望。

藥物應用廣泛 銷售額衝擊4000億

藥廠其後運用二人的研究成果，研發出阻擋以上蛋白質的藥物，應用於治療肺癌、皮膚癌和膀胱癌，估計今年銷售額達150億美元(約1,174億港元)，未來有望增至500億美元(約3,913億港元)。科學家亦正研究同時針對CTLA-4和PD-1兩類蛋白質，以增加療效。諾獎評審形容二人研究出多種策略，激發免疫系統的能力，為末期癌症病人的治療方式帶來革命性改變，成為人類抗癌的里程碑。 ■綜合報道



■美國得州大學安德森癌症中心教授艾利森(左)得悉獲獎後，與妻子出席記者會。法新社



■日本京都大學教授本庶佑

莫樹錦專訪讚貢獻

香港文匯報訊(記者 蕭桂煬)香港中文大學醫學院臨床腫瘤學系系主任莫樹錦教授接受本報訪問時表示，得獎學者的研究揭示癌細胞掩藏自身的機制，衍生出大量一線及二線類型癌症藥物研究，形容癌症藥物研究因兩人而「百花齊放」。

莫樹錦指出，人體內的免疫細胞一般情況下應該可以感應抗原，但癌細胞卻有自我保護機制令抗原不被察覺，令免疫系統處於「休止狀態」，如同被「煞停」。兩位得獎者的研究正揭示癌細胞掩藏自身的蛋白質系統，包括蛋白質PD-1及CTLA-4。不少研究癌症的科學家與醫生利用這些系統，開發新型癌症藥物。

副作用較傳統療法輕微

莫樹錦指，這類新型的癌症藥物，利用重新激活免疫細胞對癌細胞的感應從而對抗癌病，有可能產生腸炎等免疫疾病，但副作用較傳統療法相對而言屬輕微，部分藥物產生副作用的機率更低至5-7%。這導致全球相關研究步入「百花齊放」，當中應用於肺癌、膀胱癌及淋巴瘤的一線及二線藥物更已推出，例子有Keytruda(Pembrolizumab)、Tecentriq(Atezolizumab)以及Opdivo(Nivolumab)，與肺癌相關的已有3至4種。

莫樹錦特別提到，蛋白質系統在不同類別的癌細胞，表現率會有變化，直接影響藥效。此外，人體質也會影響藥物反應，故此有需要的病人應詳細諮詢醫生，再決定是否使用藥物。莫教授並指，該類新藥價格普遍較昂貴，粗略地說一個月大約6至7萬元，他估計在未有其他新藥面世競爭下，其價格短期內難以下跌。

莫樹錦從事癌症研究多年，亦有涉獵相關癌症藥物研究，他早前領導一項關於激活藥物應用於一線肺癌患者的研究「Keynote042」，取得「陽性結果」，刊登在美國臨床腫瘤學會的期刊。莫樹錦表示，據他所知香港有不少科研人員和醫生亦正進行相關藥物研究。



■莫樹錦

免疫系統「煞停」機制阻「殺癌」

話你知



今屆諾貝爾醫學獎得主的研究重點，在於免疫系統中的「煞停」機制，即蛋白質抑制T細胞活動的行為，原意是避免T細胞過度活躍，攻擊正常組織，癌細胞卻往往利用此機制，使T細胞對其進入「休止」狀態，從而不斷增生。

免疫系統運作原理是先分辨「敵我」，當發現細菌等外物入侵身體，防衛機制便會啟動，由T細胞擊退入侵者。由於T細胞威力強

勁，容易損害正常細胞或組織，嚴重者可引致器官發炎，故免疫系統亦有「煞停」機制，在未有「敵人」時阻止T細胞過度增生，由特定蛋白質負責煞停T細胞運作。

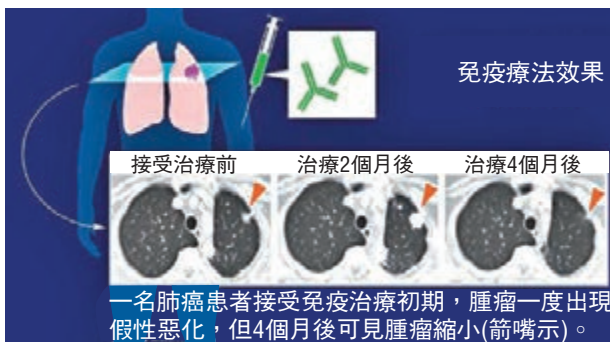
不同蛋白質的「煞停」機制有別，但原理均是抑制免疫系統，避免T細胞攻擊正常細胞，癌細胞往往利用這點，偽裝成正常細胞以避過攻擊。在免疫療法中，科學家正是針對「煞停」機制，干擾阻止T細胞活動的蛋白質運作，使T細胞發揮正常功能，並消滅癌細胞。 ■綜合報道

美前總統卡特受惠 皮膚癌入腦痊癒

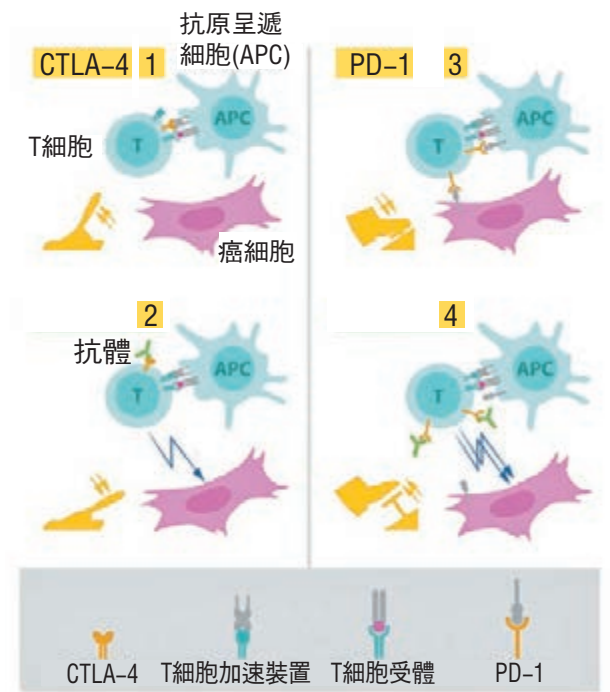
艾利森和本庶佑對癌症免疫療法貢獻良多，幫助全球無數癌症病人，美國前總統卡特也是受惠者。

卡特2015年8月宣佈患上皮膚癌之一的黑色素瘤，癌細胞更擴散至腦部，他其後

接受免疫療法治療，使用的其中一種藥物作用正是打擊蛋白質PD-1運作，即由本庶佑研究衍生的藥物。卡特同年年底宣佈腫瘤消失，翌年更不再需要接受治療。 ■美聯社



免疫療法機制



- 1.T細胞只在辨識到異物入侵人體時，才會啟動免疫反應，平常則以蛋白質「封印」，阻止T細胞加速活動，CTLA-4正是其中一種蛋白質。
- 2.科學家注射CTLA-4抗體，使T細胞得以跟抗原呈遞細胞結合，再攻擊癌細胞(藍色箭嘴示)。
- 3.PD-1同時連接癌細胞、T細胞和抗原呈遞細胞，令癌細胞免受攻擊。
- 4.科學家利用抗體打擊PD-1，恢復T細胞對癌細胞的攻擊能力(藍色箭嘴示)。

癌魔帶走母兄 激發艾利森研究

榮獲今屆諾貝爾醫學獎的艾利森，一直致力於治療癌症研究，他於2015年受訪時曾表示，親人離世是促使他投入癌症研究的主要原因。艾利森的母親在他11歲時死於癌症，哥哥58歲時亦死於前列腺癌，「他們都死得太早，死得太痛苦，他們都經歷了非常痛苦的癌症治療過程」。

70歲的艾利森於1948年在美國得州出生，1973年於奧斯汀得州大學取得博士學位後，翌年到斯克里普斯診所和研究基金會擔任研究員，1977年轉到得州大學癌症中心任教，其後曾任職加州大學柏克萊分校及紐約斯隆—凱特琳紀念癌症中心。現為安德森癌症中心教授，並參與帕克癌症免疫治療研究所的研究工作。

談到推動他堅持進行研究的動力，艾利森表示最主要是好奇心，其次是他很想比別人更先知道及先發現。他稱很幸運可發現這些新事物，接下來會想怎樣運用這發現去治療疾病、幫助他人。

本庶佑欣賞中國道家「渾沌」概念

另一位醫學獎得主是76歲的本庶佑，他是日本基因研究的先驅，1942年於日本京都出生，1966年獲醫學碩士學位，1971年至1974年在美國華盛頓卡內基研究所，以及貝塞達國家衛生研究院擔任研究員，1975年獲日本京都大學頒授博士學位。他其後返回日本，先後於東京大學及大阪大學任教，1984年起擔任京都大學教授，曾兩度出任醫學院院長。

2013年，癌症免疫療法登上美國《科學》雜誌封面，獲選為該年度最大科學突破，本庶佑同年獲頒日本文化勳章。除在醫學科技上的成就，本庶佑也是一位充滿哲學思想的科學家，他欣賞中國道家「渾沌」的概念，藉以思考天地宇宙，發現無限可能。 ■綜合報道

病人康復道謝 本庶佑：最大快樂

今屆諾貝爾醫學獎其中一名得主本庶佑，昨日得悉獲獎後舉行記者會，他表示對獲獎感到又驚又喜，聲言未來會繼續進行研究，讓免疫療法拯救更多病人，他表示病人因他的研究成果而得以康復，為他帶來「最大的快樂」，沒有任何獎項可以代替。

本庶佑提到他所屬的高爾夫球俱樂部內一名成員，有一天來到他面前致謝，聲稱自己曾因患肺癌而感到絕望，最終因本庶佑研究成果研發的藥物而康復，令他可以繼續享受打高爾夫球的樂趣，「當聽到這番話，我感到無比興奮，獎項只是錦上添花，我覺得非常幸運」。

本庶佑透露，他在大學和同事討論學術文章時，得悉自己獲獎，坦言非常詫異。他在記者會上接到日本首相安倍晉三來電祝賀，安倍表示對日本人獲獎與有榮焉，讚揚本庶佑的研究為許多癌症患者帶來希望。艾利森昨日則透過美國得州大學發表聲明，坦言對獲獎感到榮幸和謙卑，強調「推動科學家的動力，就是拓展科學領域」。 ■美聯社