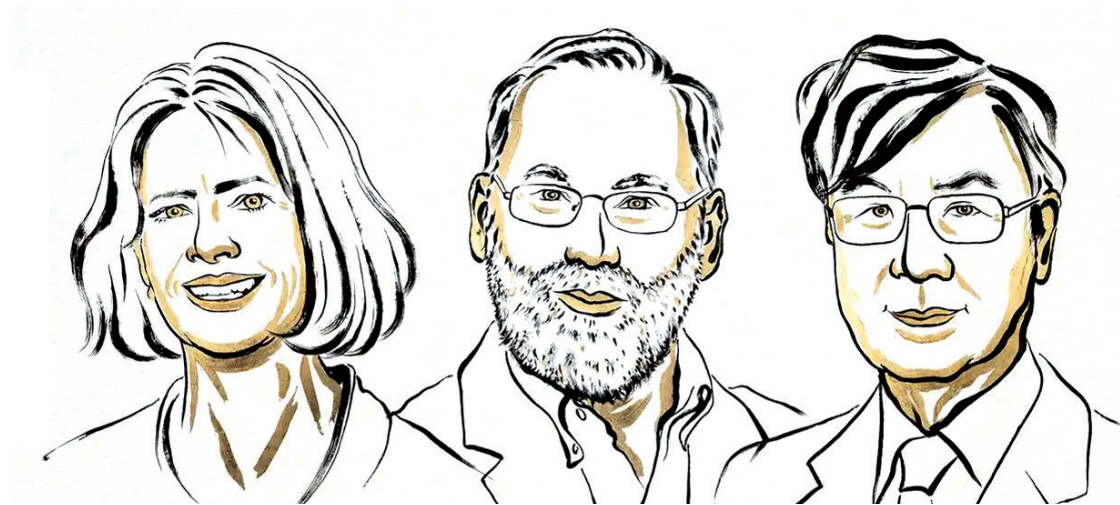


避免人体“内战”的免疫“安全卫士”

——2025年诺贝尔生理学或医学奖成果解读



2025年诺贝尔生理学或医学奖得主(从左到右):玛丽·布伦科、弗雷德·拉姆斯德尔和坂口志文。(新华社发)

人体免疫系统如同一支“军队”，保护我们免受外来病原体侵害。然而，“狡猾的”病原体伪装成不同形态欺骗免疫系统，甚至进化出与人体细胞相似的特征。免疫系统是如何精准识别“敌人”，将它们与人体自身细胞区分开，以避免误打“内战”伤及人体自身呢？

2025年诺贝尔生理学或医学奖三名获奖者——美国科学家玛丽·布伦科、弗雷德·拉姆斯德尔和日本科学家坂口志文打破固有认知，发现了能在识别“敌人”同时避免自身“内战”的免疫系统“安全卫士”——调节性T细胞，为开辟外周免疫耐受这一全新研究领域奠定基础。

免疫系统必有“保安”

长期以来，许多研究人员坚信，免疫耐受，也就是人体免疫系统识别“自己人”的机制，仅仅是通过被称为“中枢免疫耐受”的筛选过程来实现的。

中枢免疫耐受是指在胸腺等中枢免疫器官中，免疫细胞在发育时会“自检”——一旦发现它们攻击自己的组织，就会被淘汰或改造，使进入血液的细胞大多数不会误伤身体，这样就防止了自身免疫性疾病的发生。

然而，20世纪80年代，坂口志文在日本爱知县癌症中心研究所就职期间却产生不同于主流的看法，并有了关键发现。坂口的灵感来自早先的另一项实验：为理解胸腺在T细胞发育中的作用，研究人员切除新生小鼠的胸腺，发现小鼠免疫系统过度活跃、失控运行，即中枢免疫耐受缺陷导致了严重的自身免疫性疾病。随后坂口将来自健康小鼠的成熟T细胞注入切除胸腺的小鼠体内，发现小鼠的自身免疫性疾病被治愈。这一实验表明，成熟T细胞具有调控免疫反应的能力，能够抑制那些失控的自身反应性T细胞。

这一结果及其他类似结果也让坂口确信，外周免疫系统——身体里负责实际防御的“前线部队”中，一定存在某种形式的调节性“安全卫士”。在随后实验中，坂口发现了一类此前未知的全新T细胞，将其命名为调节性T细胞。坂口和同事1995年在美国《免疫学杂志》发表的里程碑式论文指出，调节性T细胞是T细胞的特殊亚群，能保护机体免受自身免疫性疾病侵害。

突变导致免疫“失控”

不过，当时许多人仍对坂口的发现持怀疑态度。正是布伦科和拉姆斯德尔的后续研究提供了关键证据。

20世纪40年代，在位于美国田纳西州的橡树岭国家实验室，研究人员在进行辐射影响研究时意外发现，一些雄性小鼠生来皮肤就出现鳞屑状脱落，脾脏和淋巴结极度肿大，只能存活几周。研究人员意识到这种疾病的相关基因

突变必定位于X染色体上，因为雌性小鼠能够携带突变生存，它们拥有两条X染色体，其中一条是健康的。

20世纪90年代，分子生物学工具进一步发展后，研究人员调查发现，这些小鼠的器官受到T细胞攻击，T细胞破坏了小鼠体内器官，似乎是相关突变引发了免疫系统的“叛乱”。

在科技飞速发展的今天，只需数天时间就能绘制出小鼠整个基因组图谱，锁定突变基因。但在当时，这样的工作无异于大海捞针，需要付出大量时间和耐心，以及对当时分子生物学工具的创造性应用。

经过不懈努力，布伦科和拉姆斯德尔最终找到了这些患皮肤病小鼠的突变基因。他们于2001年发表在英国《自然·遗传学》杂志上的论文指出，该基因在人体内的同源基因FOXP3突变会引起一种罕见自身免疫性疾病，进一步印证了免疫系统“叛乱”的原因。这一关键发现引发全球多个实验室竞相投入后续研究，研究人员逐渐意识到FOXP3基因可能对调节性T细胞至关重要。

推动有前景的新疗法

两年后，坂口的团队将这些发现联系起来，证明了FOXP3基因控制着调节性T细胞的发育。调节性T细胞负责监控其他免疫细胞，可以防止免疫系统错误地攻击人体自身组织，这对于外周免疫耐受机制至关重要。调节性T细胞还能确保免疫系统在清除入侵者后“冷静下来”，不再继续“全速运转”。

评奖委员会6日在一份新闻公报中说，三名科学家的发现开创了外周免疫耐受这一全新研究领域，推动了癌症和自身免疫性疾病治疗的发展。这些发现还可能推动器官移植等领域的进展。

诺贝尔生理学或医学奖评委、瑞典卡罗琳医学院临床免疫学教授、瑞典皇家科学院院士潘姆向新华社记者介绍说，这是一项具有临床意义的基础性研究。目前有超过200项相关研究正处于临床试验阶段。

数据显示，包括1型糖尿病、类风湿性关节炎和多发性硬化症等在内的自身免疫性疾病影响着全球约十分之一的人口。英国免疫学家萨曼莎·巴克特劳特对《自然》杂志表示，如果没有这些初步发现以及这些人开创的整个领域，“我们永远不会走到现在这个地步，即可以谈论一系列自身免疫性疾病的治疗方法”。（据新华社电 记者郭爽 张兆卿 朱昊晨）

无用之用 可为大用

——透过诺奖看科学初心

每年10月在瑞典斯德哥尔摩揭晓的诺贝尔自然科学类奖项，是对人类重大科研突破的礼赞，也是对科研初心的回响。对着我们的镜头，诺贝尔各奖项多名评委不约而同强调：科学研究唯有从“热爱”和“好奇”出发，勇于发现“无用之用”，方能获得真知。

回望历史长河，那些改变世界的科学发现，很多都曾被视为“无用之学”。爱因斯坦的相对论，曾广受质疑和批评，一度被认为只是纯数学游戏；量子力学的奠基者们，最初也未曾料想这些抽象理论会催生现代信息技术革命……

“总有人不为掌声而行，不为功利而往，只遵从内心的热爱和热情，也许孤独困苦，但他们依旧坚守在看似无用的荒原上，去走那些前人没有走过的路，最终成为推动文明进步的力量，”诺贝尔物理学委员会前主席、评委埃娃·奥尔松对记者说。

正是凭借对量子隧穿理论的浓厚兴趣，2025年诺贝尔物理学奖得主之一约翰·克拉克组建的团队最终打开了一扇门，让我们得以“看见”曾只存在于微观领域的量子现象，并为新一代量子技术的发展奠定了坚实基础。诺奖公布当天发布会现场电话连线另一端，克拉克颇感意外地说，从未想过自己的研究会成为获得诺奖的基础。

日本科学家坂口志文打破长期以来科学界的固有认知，发现了能在识别“敌人”同时避免“内战”的免疫系统“卫士”——调节性T细胞，从而为开辟外周免疫耐受这一全新研究领域奠定了基础。诺贝尔生理学或医学奖宣布后，在山东大学举行的新闻发布会上，坂口志文寄语年轻研究人员：“坚持下去，找到属于自己的路，继续做你喜欢的事。”

2025年诺贝尔化学奖得主北川进所坚持的金属有机框架研究，曾被认为“没什么用处”、甚至一度申请不到经费，但最终他的研究为化学创造了“新的房间”，不仅拓展了化学研究的边界，更深远影响了能源、环境和材料科学。诺奖评委会发给记者的官方资料显示，北川进的座右铭源自古老东方哲学：“人皆知有用之用，而莫知无用之用也”。

“作为一名科学家，研究的初衷绝不应该是为了获奖。”诺贝尔化学委员会评委邹晓冬在8日的采访中表示，“用自己真正的热爱去挑战前人未曾涉足的领域，并且能够持之以恒，这才是最珍贵的科学精神。”

科学之美，正在于此——它不为功利而生，却能惠及众人；它不求速效，却能改变生活。跨越经验与直觉的局限，努力追求“无用之用”的大智慧，正是科学探索的永恒魅力。

（据新华社电 记者郭爽）