

热点评析

2011年诺贝尔医学奖的开路先锋

——介绍已经去世的国际著名免疫学家Charles Alderson Janeway Jr

郭礼和

上一期本刊“热点评析”专栏发表了“免疫系统如何被激活和调控?”(见《中国细胞生物学学报》2011, 33(12): 1104-6.), 介绍了2011年诺贝尔医学奖的研究成果。可是2011年11月10日出版的*Nature*杂志刊登了美、英、德、日等国多名科学家的来信, 提出2011年的诺贝尔医学奖授予免疫学研究领域是件令人非常高兴的事, 但免疫学家Charles Alderson Janeway Jr和Ruslan Medzhitov的开创性研究贡献同样也应该获得赞誉。

Charles Alderson Janeway Jr是位国际著名的免疫学家, 1943年2月5日出生于波士顿的一个祖孙三代都是从事医学的世家, 2003年去世。生前为美国科学院院士, 任职于耶鲁大学医学院。他在1989年就提出固有免疫和适应性免疫统一的原理, 认为抗原本身不足以引起适应性免疫反应, 推理动物从低级到高级进化过程中会产生一套特异的“模式识别受体”, 当这些受体被病原性微生物的保守产物(术语称谓“病原体相关分子模式”(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 也称配体, 例如脂多糖(LPS)激活时, 这种受体就会引发先天性(固有)免疫反应。同时这种“模式识别受体”也会诱发和加强适应性免疫反应。

这次获诺贝尔医学奖的Toll样受体(TLRs)就是固有免疫反应的“模式识别受体”之一。由此可见, 1989年Janeway提出“模式识别受体”概念^[1], 直到1996年Jules A. Hoffmann在果蝇内才发现Toll基因具有这种受体的功能, 1998年, Beutler进一步将“Toll”扩展范围, 提出Toll样受体概念, Janeway对Toll样受体的认识要比诺贝尔奖获得者要早7~9年。在这期间, Medzhitov等^[2]于1997年克隆了人的Toll样受体, 证明它能诱导固有免疫反应释放炎症因子(例如IL-1, IL-6和IL-8), 同时也能诱导原始T细胞活化所需要的共刺激分子B7.1表达, 说明“模式识别受体”

可以将固有免疫和适应性免疫反应连接起来。

目前研究“模式识别受体”最集中的一类是TLRs, 它们能够被微生物的特异性成分“病原体相关分子模式”(例如LPS)识别以及宿主某些分子所激活, 在固有免疫系统中起着决定性的作用。同时, 这些配体也能通过TLRs激活抗原提呈细胞(主要是树突状细胞)上调其MHC分子表达, 引发原始CD4+T细胞向Th1型细胞分化, 引起细胞免疫反应; 若机体遭遇寄生虫感染或接触变应原, 原始的CD4+T细胞则向Th2型细胞分化, 从而引起体液免疫反应。深入了解TLRs调节适应性免疫反应的机制, 不但能够发展和开拓治疗感染性疾病的新技术和新方法, 而且可能为自身免疫疾病和变态反应机理的研究、防治及治疗提供理论依据和临床指导。

Janeway生平介绍

Charles Alderson Janeway Jr是国际著名的免疫学家, 美国科学院院士, 耶鲁大学医学院教授, 曾获得“HHMI研究员”称号。

1943年2月5日出生于波士顿, 成长于麻省威斯顿(Weston)。1963年他以最高荣誉(summa cum laude)毕业于哈佛大学本部, 获化学学士学位。1969年获得哈佛医学院医学博士学位后, Janeway加入著名医生行列。他对医学爱好是受其父母影响。他父亲是波士顿儿童医院医生总管(Physician-in-Chief, 1946–1974), 母亲是波士顿Lying-In医院社会工作者。他的祖父是Johns Hopkins大学医学院的全职教授, 他的曾祖父是纽约市卫生专员。

Janeway在哈佛大学、英国国家医学研究所和英国剑桥大学接受了基础科学训练。他在波士顿Peter Bent Brigham医院完成了内科实习, 后来在NIH的William E. Paul实验室工作了5年, 接下来在瑞典Uppsala大学的Hans Wigzell实验室进行了2年免

疫学研究, 1977年进入耶鲁大学任职。1983年被提升为病理学教授, 1988年成为耶鲁大学医学院新创办的免疫生物学部门的奠基者之一。

在免疫学领域, Janeway已成为当代科学家的领头人之一, 他是位很有思想的人, 曾经提出许多概念, 奠定了现代免疫学的基础。他的主要贡献使我们对T淋巴细胞生物学有了新的理解, 对固有免疫作了探索性的研究, 这是抗感染的第一道防线。1989年, Janeway以敏锐的洞察力预言: 适应性免疫的激活是受更古老的固有免疫系统调控。他提出固有免疫识别的通用理论(模式识别理论), 解释了适应性免疫受固有免疫控制的原理。随后几年这些预言得到了证实, 现在对固有免疫系统和它与适应性免疫之间的关联已成为新的研究领域。

Janeway对免疫学其他许多领域做出了基础性的贡献, 包括与他人一起发现细菌超级抗原(superantigens), 与Alexander Rudensky共同确立了自身抗原与MHCII分子结合的特性。Janeway是《Janeways Immunology》著名教科书的领衔作者, 该书已经出版了第7版。他共发表科学论文300余篇。

Janeway出任过许多研究机构的董事会, 包括Trudeau研究所和美国实验生物学联合会。他是1997年-1998年美国免疫学家协会的理事长。

他的妻子Kim Bottomly, PhD, 目前是Wellesley学院院长, 他有三个女儿。Janeway的获奖情况: 2003年肿瘤研究所的William B. Coley奖; 美国免疫学家协会终身成就奖; Avery-Landsteiner奖; 1991年耶鲁大学Bohmalk教学奖。

鉴于Janeway对免疫学的突出贡献, James P. Allison(*Howard Hughes Medical Institute, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA*)、Christophe Benoist(*Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA*)和Alexander V. Chervonsky(*University of Chicago, Illinois, USA*; On behalf of 23 co-signatories listed alphabetically at: <http://dx.doi.org/10.1038/479178a>. achervon@bsd.uchicago.edu)等三位科学家代表23位署

名的科学家给*Nature*写信。内容如下:

信件内容

诺贝尔奖: Toll受体的先锋工作者值得赞誉

免疫学家很高兴看到固有免疫领域获得今年诺贝尔生理和医学奖。然而, 我们也相信诺贝尔委员会也应当承认免疫学家查理斯·A·贾尼威(Charles Alderson Janeway Jr, 1943-2003)和罗斯兰·梅德志托夫(Ruslan Medzhitov)的研究工作具有开创性贡献(seminal contributions)。

Janeway提出了重要理论, 使固有免疫和适应性免疫的原理获得统一^[1], 这一理论的正确性后来被Medzhitov的实验以及随后许多其他人的研究皆能予以证实。他认识到仅仅抗原并不足以引发适应性免疫应答反应, 于是推测: 原始和高等动物具有特异的“模式识别受体”, 这种受体在受到微生物一类特殊的保守产物(又称“病原体相关分子模式”, pathogen-associated molecular patterns, 通常缩写为PAMP)激活时, 会诱导固有免疫应答反应。

这个理论最重要的原则就是固有免疫信号传递和适应性免疫应答之间存在连接, 它是通过增强抗原加工和递呈、诱导共刺激信号和细胞因子释放来实现的。

随后, Medzhitov和Janeway克隆了一个人的Toll样受体, 指出这个受体激活信号传递通路, 诱导适应性免疫反应^[2]。这种卓越验证为解释Toll样受体和它的配体对免疫应答的重要性提供了基础。

固有免疫-适应性免疫的协调关系现在已成为免疫学的基本原理。我们相信Janeway和Medzhitov的研究工作属于免疫学领域诺贝尔奖范畴的突破。

参考文献 (References)

- 1 Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989; 54(Pt1): 1-13.
- 2 Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature 1997; 388(6640): 394-7.