

THE NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2025

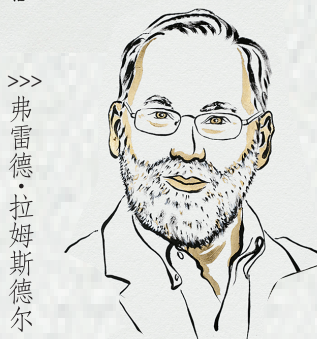
2025年诺贝尔生理学或医学奖授予三位科学家

他们发现Treg细胞
是免疫系统“安全卫士”

免疫系统也有“阴阳”平衡的大智慧,需要精密调节机制避免“敌我不分”的攻击。2025年诺贝尔生理学或医学奖授予玛丽·布伦科、弗雷德·拉姆斯德尔和坂口志文,以表彰他们在外周免疫耐受方面的开创性发现,特别是揭示了免疫系统的“安全卫士”——调节性T细胞。这些工作加深了对免疫系统运作的理解,也为自身免疫性疾病和癌症的治疗带来新希望。



<<< 玛丽·布伦科



>>> 弗雷德·拉姆斯德尔



<<< 坂口志文

发现始于“无人问津”

T细胞的发现可追溯至上世纪60年代,首先被发现的是负责“进攻”的辅助性和杀伤性T细胞。“生命中的免疫系统非常强大,但要维持生命健康,需要阴阳平衡。”复旦大学基础医学院免疫学系储以微教授介绍,直到上世纪90年代,坂口志文才首次鉴定出调节性T细胞Treg。

复旦大学基础医学院教授王继扬亲眼见证了最早的发表——那是1990年在日本九州大分县别府的一次免疫学会议上,坂口志文报告说有一种调节性T细胞,通过摘除胸腺清除这个细胞集团后,小鼠会发生自身免疫性疾病。“现场没人相信,他讲完也没有任何人提问。”王继扬回忆,当时日本东京大学免疫学权威多田富雄教授已经提出过抑制性T(Suppressor T)细胞的概念,但由于他的实验无人能够重复,因此日本免疫学界高度怀疑其是否存在。“也正因为如此,坂口志文改用了Regulatory T这个叫法。”

过度免疫反应“刹车”

2001年,玛丽·布伦科(Mary Brunkow)和弗雷德·拉姆斯德尔(Fred Ramsdell)在小鼠和人体中发现Foxp3的基因突变会导致严重自身免疫性疾病。仅仅两年后,坂口志文再次将这些看似独立的发现联系起来。他通过实验证明,正是Foxp3基因控制了Treg细胞的发育。这些研究回答了“免疫系统如何自我约束”这一根本问题。储以微介绍,通常它通过和进攻型T细胞“贴贴”或是分泌抑制性细胞因子,让过度活跃的免疫反应“踩刹车”,防止机体在清除病原或肿瘤后误伤自身组织。

Treg仅占外周T细胞的5%—10%,是最晚受到诺奖关注的。“但也是实至名归。”上海交通大学医学院上海市免疫学研究所科研副所长李斌长期深耕该领域,与坂口志文教授同为《欧洲免疫学杂志》全球12名执行编委之一。他认为,三位科学家的发现对未来解决人体免疫耐受的临床调控问题,特别是相关自身免疫病治疗,有非常重要的潜在应用价值,他们此次获奖也体现了基础研究对推动临床治疗的重要意义。

李斌教授团队首次发现Foxp3蛋白

存在多聚泛素化介导的降解机制,其不稳定性是Treg细胞功能动态变化的关键。“Treg细胞并非‘静态抑制者’,而是免疫系统的‘阻尼振荡器’。Treg功能在一定范围内波动,受到外界生理病理信号调控,对维持机体免疫稳态至关重要。”团队近期聚焦组织微环境Treg亚型及功能可塑性研究则发现,胰岛素信号及干扰素信号等对脂肪组织及肿瘤微环境Treg细胞功能调控中存在“阻尼振荡”机制,影响其在肿瘤微环境和自身免疫病中的生理及病理功能。

未来将有更多应用

坂口志文的逆流而上,揭示免疫系统的复杂性远超想象,终于正式报告了一类此前未知的免疫细胞在保护人体免受自身免疫性疾病侵害方面发挥着重要作用。“无人问津,才有可能真正的原创。”王继扬教授认为,科研有高度的不确定性,让每个科研工作者做自己感兴趣的研究,针对某个现象或者某个科学问题,打破砂锅问到底,必定能够出现真正的原创性研究。“过度聚焦所谓的‘国际前沿’是一种扎堆和资源浪费。”

从1995年坂口志文教授的发现至今,这一领域从基础研究走向临床应用已取得很多进展,但还需更多基础及临床突破。目前全球已有14款T细胞相关细胞免疫治疗产品获批,其中中国占7款,但李斌认为,真正基于人体Treg细胞的细胞治疗仍处于临床早期阶段。“目前针对I型糖尿病的一期临床试验已证实安全性,但二期临床尚未取得突破。”他展望,未来5—10年,Treg细胞治疗有望在阻止器官移植排斥、I型糖尿病、炎症性肠病等自身免疫病领域实现临床应用突破。此外,“免疫细胞作为活的细胞药物”的概念在CAR-T、TCRT等免疫细胞疗法领域成为现实,工程化Treg细胞有望作为“活体药物”精准调控免疫反应,与传统免疫抑制剂优势互补,更好地实现临床疗法的突破。

Treg本身的扩增难度或是其应用发展的难点之一。储以微教授认为,一旦这个关卡被突破,会迎来更多应用。“毋庸置疑的是,此次Treg细胞获奖,将推动整个免疫细胞治疗的发展步伐。”

本报记者 易蓉



■ 周清华与团队在造船领域不断创新,填补了相关技术领域空白 受访者供图

奋勇争先实干家

上海作为造船重地,很多拳头产品都经历了从0到1、自主突破的历程。江南造船(集团)有限公司(下文简称“江南造船”)总工程师周清华是见证者、推动者,更是奋勇争先的开拓者。他带领团队克服重重困难,开发设计了新型B型舱货物围护系统,成功应用于超大型乙烷运输船,填补了相关技术领域国际空白,在全球市场占有率超70%,成为“王牌船型”。

面对难题“兴奋”

周清华与船舶结缘很早——从小在长江边长大,对船舶有亲切感。2003年,他考入船舶与海洋工程专业,越学越上瘾。本科毕业后,他在相关专业继续深造,坚定走上与船为伴的职业道路。

对于造船事业,周清华怀有格外深厚的热忱,将大部分业余时间用于钻研。“大型远洋商用船舶在设计和制造时必须满足国际船级社的规范,然而规范中的一些要求内容有时与工程实际存在脱节。”周清华分享,“我经常在周末查看这些规范条文,我喜欢思考,不只是照本宣科。”面对工作中棘手的难题,周清华不仅没有胆怯,反而感到“兴奋”。一旦发现问题,他便收集大量文献报告,逐字逐句研读。若遇到一时难以破解的困惑,他便主动向相识的高校教师请教。即便对方素未谋面也不要紧,总能通过团队或邮件获得积极响应。

不放弃破困局

“2013年我加入江南造船时,正逢企业处于转型发展的关键阶段。公司组建了专业的研发设计团队,聚焦市场需求,瞄准未来船型发力。”周清华回忆。

当时,液化气船核心装备——货物围护系统被法国GTT、日本JMU和挪威MOSS Maritime公司的专利技术所垄断。周清华形容那时的处境是“受制于人”:每建造一艘船,企业都需支付高额专利费,比例高达5%至10%。更让人无奈的是,即便国内能供应相关材料,关键设备和材料仍必须从专利方指定的国外厂商采购。

为打破困局,就要开辟新路。江南造船从2010年开始对B型舱展开前期研究。2013年后,周清华加入其中。让团队受挫的是,项目早期寻求合作时屡屡碰壁。船东们更信任市场上已应用的国外专利技术,尽管江南造船用数据证明了B型舱在货物装载的灵活性、安全系数、维护成本上的优势,但船东们仍持观望态度。周清华和团队没有放弃。“既然选了‘无人区’,就别怕走‘寂寞路’。”他们把压力转化为动力,在一次次计算、试验中积累数据,在一次次被拒绝后优化方案,只为等待“破局”的那一刻。

不断自主创新

2019年12月,团队终于拿下全球首单B型舱VLEC建造合同。新型B型舱的研发成功,得益于周清华与团队直面技术难题的勇气与决心。该项目实现了B型舱VLEC技术在国际领域零的突破,攻克了容限损伤设计、低阻线型开发、疲劳断裂与泄漏分析、超低温多层绝缘系统设计等一系列核心技术,解决了建造工艺、高效焊接和绝缘板智能安装等关键难题,并形成了30余项专用工艺与标准,建立了“全流程覆盖、全工序管控、全要素追溯”的B型舱建造质量标准。2022年,全球最大舱容、世界首艘采用B型舱的VLEC“PACIFIC INEOS BELSTAFF”号高质量交付并成功运营,赢得了船东的高度认可。

周清华与团队没有停止前进的脚步,已开发出VLEC 3.0版本,采用铝合金材料,解决了舱容大型化等难题,综合性能更优异,“最终目标是摘取大型LNG船这颗‘海上明珠’。”

本报记者 叶薇 实习生 张依文

民警背老人狂奔 发车前3分钟送达

中秋节前夕,一群上海好心人助老人跨省与家人团圆

“祝你们工作顺心,中秋与家人团圆美满……”中秋节前夕,一条来自安徽滁州的“陌生”短信,让上海市静安公安分局上海站地区治安派出所的民警王明钊心头一暖。短信来自一位曾受帮助的八旬老人及其家属,字里行间满含感激与祝福,也为坚守岗位为民警们送上了一份别样的中秋慰藉。

正值国庆假期,这位85岁的老人在上海市中山医院附近迷路,后搭乘出租车赶往上海火车站,准备返回滁州与家人共度中秋。然而,由于途中耽误,老人赶到火车站时,距离唯一一班开往滁州的K560次列车发车仅剩20多分钟。

10月1日15时30分许,静安警方接到一名出租车司机紧急求助,称其搭载的高龄老人赶车时间紧张,希望警方协助。当时,刚交完班的民警蔡杰和辅警薛晓虎得知情况后,主动请缨,与执勤民警王明钊、徐相娃一同赶赴现场。

“我们第一时间联系了老人远在滁州的儿子,请他们提前做好接应准备。”王明钊介绍,考虑到“双节”期间客流量大、老人腿脚不便且不熟悉站内路线,民警迅速启动应急机制,兵分两路展开护送:一边疏导客流、搀扶老人进站,一边协调铁路警方开启绿色通道并调配轮椅。

时间一分一秒地流逝。15时42分,

距列车发车仅剩不到十分钟,而老人所在的站台口距离上车位置较远,还需上下楼梯。眼见时间紧迫,蔡杰毫不犹豫蹲下身,将老人稳稳背起,不顾膝部旧伤,在拥挤的人流中快步奔向列车。在多位民警和执勤人员的通力协作下,老人终于在发车前3分钟被安全送至座位。

当晚,老人平安抵达滁州。家属特地致电报平安,并向民警发来感谢与祝福。在这场与时间赛跑的爱心接力中,静安民警以实际行动诠释了“人民公安为人民”的责任与担当,让一条从上海到安徽的团圆路,走得温暖而顺畅。

本报记者 陈佳琳 通讯员 宋一江