

悲喜交集的遺憾～

緬懷老友，諾貝爾醫學獎得主史坦曼

◎長庚大學、長庚科技大學、明志科技大學、
長庚生物科技董事長、長庚紀念醫院董事會執行董事 楊定一博士

【編者按】作者楊定一博士於 21 歲時，在美國洛克菲勒大學—康乃爾醫學院獲得生物化學和醫學雙博士學位，27 歲升任洛克菲勒大學分子免疫及細胞生物學系主任，在此期間與史坦曼共事，一起發展免疫學研究，兩人有深厚的情誼。本次應《科學人》（Scientific American）簡體中文版科學人《環球科學》邀約，楊定一博士特撰此文紀念這位因胰腺癌辭世的好友。

每年諾貝爾生理醫學獎的頒發，都是生理或醫學研究者最高榮譽的表徵，也代表研究者的貢獻受到肯定。2011 年 10 月 3 日諾貝爾生理醫學獎名單公布，我的多年好友拉爾夫·史坦曼醫師（Ralph Steinman）與另兩位免疫專家共享這項殊榮。得知拉爾夫獲獎的消息很是為他開心，立即撥電話想傳達恭喜之意，但電話另一端卻傳來令人震驚的訊息，拉爾夫在獎項揭曉的 3 天前因胰腺癌辭世，尚不知自己獲得這科學家夢寐以求的榮耀，令人感嘆命運安排真是悲喜交集。諾貝爾委員會在 1974 年改變規章，不再頒獎給已辭世者。今年諾貝爾委員會投票定案時，並不知道拉爾夫已辭世，這也是新規章後首度頒獎給辭世者。如果委員會在公布名單前獲知拉爾夫與世長辭，拉爾夫可能與此殊榮無緣，現今獲此榮耀卻遺憾地未能得知。

幾年前拉爾夫曾規劃來台探訪我，

可惜因診斷出胰腺癌而未能成行。回首和拉爾夫在洛克菲勒大學埋首研究的情景彷彿昨日，那時他是來自哈佛大學的年輕醫師，我甫取得生化、醫學雙博士，對於培育無數科學家的洛克菲勒，我與拉爾夫都由衷感恩。成立於 1901 年的洛克菲勒大學，是世界著名的生物醫學教育研究中心。洛克菲勒醫學院是全美唯一完全用於臨床研究的私人醫療機構，提供醫師一個能兼顧科學研究與臨床經驗的專業環境。其特色之一是僅設立博士班而無大學部或碩士班，由於招募標準相當嚴格，因此每年招募的學生並不超過 20 位。

與一般大學不同，為鼓勵學生積極主動地思索自己的研究方向，因此在洛克菲勒是學生選擇指導教授而非教授選學生。為招募全球的優秀學子，我在擔任分子免疫及細胞生物學系主任時，常透過台灣與大陸的各校校長、院長協助

推薦並招募優秀的華人學生。如台灣的前台大醫學院院長李鎮源院士，便曾為我們推薦許多傑出的學生。在大陸，北京、上海等地都有許多學校協助推薦精英學生，對此我相當感謝。80年代洛克菲勒已是大陸學子海外留學的首選之一，事實上，洛克菲勒與中國醫界人才培育也一直緊密的配合，現今的北京協和醫學院（Peking Union Medical College）便是由洛克菲勒基金會於1917年創辦，培育了許多醫學與免疫研究的高層次人才，在中國醫學教育領域一直具有特殊地位與獨特影響力。

熱愛研究的年輕人

我和拉爾夫的指導教授寇恩博士（Dr. Zanvil A. Cohn）不僅是巨噬細胞生物學之父，更是有資格獲得諾貝爾獎的免疫學大師。在寇恩博士領導的布朗克實驗室4樓的狹隘空間中，兩個熱衷研究的年輕人總是隔著實驗桌相伴，拉爾夫進行的是樹突細胞（dendritic cells）的研究，且於1973年確認樹突細胞是具有免疫功能的白血球一份子。值得一提的是，當時也在實驗室的稻葉女士（Kayo Inaba）所提供的抗原擔任臨門一腳的角色，實在是功不可沒。

實驗桌另一側的我則嘗試解開自然界殺手細胞（包括T及淋巴細胞、變形蟲、菌類等）暗殺系統之機制。80年代我搬到2樓設立新的研究中心，在拉爾夫的實驗室主要是進行生物細胞方面的研究，我的實驗室則偏重分

子免疫與細胞基因方面的研究。拉爾夫和我各自的實驗室都是當時發表最多免疫研究的單位，雖吸引各界目光，卻也引起不少質疑，令人安慰的是日後科學都驗證我們各自大膽推論的研究成果都是正確的。

拉爾夫所潛心研究的樹突細胞是免疫系統最前線的哨兵，有著星狀或樹狀的手臂，在皮膚、鼻腔、肺臟及腸道等身體和外界接觸的組織中來回巡邏，隨時捕捉身體因損傷或感染而入侵的外來病原，不管是細菌、病毒或危險的毒素，樹突細胞會立即將它們吞噬分解成小分子片段的抗原訊息並呈現於細胞表面。接著，樹突細胞就會攜帶著抗原訊息迅速前往淋巴結或脾臟，展現抗原呈現細胞（antigen presenting cells）的特殊功能，將這些入侵病原的獨特訊息正確無誤地呈現並指揮免疫系統中的B細胞及殺手T細胞，分別以分泌抗體以及直接攻擊的方式正確辨認外來入侵者並予以殲滅，而不會誤傷正常細胞及組織。

樹突細胞因為同時具備吞噬功能（先天免疫，innate immunity）及抗

原呈現細胞（後天免疫，adaptive immunity）的功能，曾經被認為是巨噬細胞（macrophage）的一種品系，然而年輕的拉爾夫以堅毅的研究精神力排眾議，發現樹突細胞是一種新的免疫細胞，並不屬於巨噬細胞一類。後來更發現，分化完成的樹突細胞，可以刺激免疫系統對抗外來的病原，而未分化完成的樹突細胞也具備維持免疫耐受



青壯年期熱衷研究的
拉爾夫·史坦曼醫師



性 (immune tolerance) 的功能。

拉爾夫證明了樹突細胞對免疫系統的重要性，38 年後的今日更充分證明他當時的看法是正確的！越來越多的證據表明，樹突細胞不僅是能提供抗原和所有類型的淋巴細胞之間聯繫的重要角色，最新的研究更應用樹突細胞的多重且特殊的功能發展出免疫療法，樹突細胞本身也作為治療癌症的重要工具！也因此他所獲得的諾貝爾獎正是表彰他對於免疫及醫學的特殊貢獻。

回想當年拉爾夫試圖研究含量極微僅佔白血球總數 0.2% 的樹突細胞時，真是歷經了千辛萬苦！雖然後來發現樹突細胞的表面特徵 (surface phenotype) 而突破困境，到今日獲頒諾貝爾獎受到全球的肯定，在我眼中，期間他忍受長期的質疑且堅持到底，這才是最令人欽佩的！當時 20 多歲的我大膽揭露殺手細胞如何殺滅腫瘤與病毒感染細胞之機制時，也同樣受到嚴峻的質疑，最後證明我們各自的發現都是正確的。因此，我與拉爾夫彼此都有很深刻的認同感。

自由且獨特的研究氛圍

洛克菲勒大學腹地雖小，卻是孕育近 30 位諾貝爾獎得主的醫學殿堂，這可歸功於其濃厚且獨特的學術研究風氣。洛克菲勒校風自由且開放，不採用僵固的教育體制約束學生，教學模式豐富且多元。比如說，拉爾夫的「免疫學」(immunology) 是採用輕鬆的個別指導 (tutorial) 教學方式，與學生如朋友般一對一教學，在愉快的氣氛下傳授最嚴謹、完整的免疫

架構。而我則和 1999 年諾貝爾生醫獎得主布洛貝爾 (Gunter Blobel) 共同開課「細胞生物學」(Cell Biology) 十多年，我們安排的講師中近三分之一是諾貝爾獎得主，因此課堂上學生可能與當代科學大師對談，也可能由諾貝爾獎得主為你講課。教授們雖採用不同模式的課程教學，但共同的理想就是運用活潑的氛圍激發學生科學上的靈感與創意。

許多學生在第二學年就已有參與國際知名學術研討會議的經驗，例如發起於 1931 年的高登研究會議 (Gordon Research Conference)，是目前國際上學術水平最高的會議之一，與會者都是各領域的佼佼者，能以學生身份參與這學術盛會可說是不可思議的。在自由且鼓勵研究的環境中，許多學生出色的表現令人印象深刻。如學生時期的艾德曼 (Gerald Edelman) 的博士論文因發表抗體結構的發現，於 1972 年獲得諾貝爾生醫獎，而巴爾的摩 (David Baltimore) 則因為發現病毒的反轉錄，於 1975 年獲得諾貝爾生醫獎。這些在醫學發展史上是不可思議的，除了獎項頒給學生而非其指導教授相當罕見，憑藉一篇博士論文而獲頒諾貝爾獎更是前所未有。醫學

發展與科學發展方式略有不同，科學發表可能來自一次突破性的實驗成果，但醫學突破往往來自持續研究的累積，很少能單憑一篇論文就取得重要獎項。除此之外，洛克菲勒共有 14 位師生獲頒「國家科學獎章」(National Medal of Science)，設立於 1959 年的國家科學獎章是美國科學界最高榮譽，由總統親自頒授榮譽勳章，



實驗室中的拉爾夫·史坦曼醫師

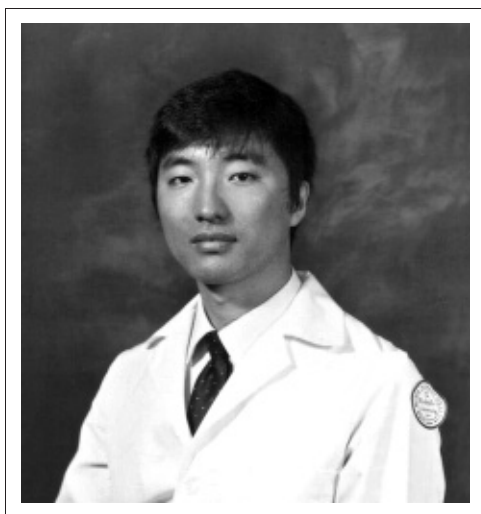
藉以表彰在物理、生物、數學、科學等領域有卓越貢獻者。

除了課堂，洛克菲勒的教師俱樂部（faculty club）是激盪科學火花的另一重要場所。在這個校園酒吧裡，師生們輕鬆地喝著啤酒與交流，許多細胞生物學、遺傳學、免疫學革命性觀念就是在這愉快的氣氛中激發出來的。洛克菲勒打破了教育的藩籬，沒有嚴格的教育框架卻開創出無限的創意與可能性，值得每位教育工作者探究學習。

精彩的布朗克實驗室

當時布朗克兩個實驗室共有 83 個研究員，屬於較大規模的實驗室。我們每天都有精彩的科學發表，並於每週四下午四點舉辦例行的研討會（journal club），讓研究員們輪流分享各自的研究心得。由於實驗室中經常有大型免疫研究進行著，所以週四下午也常有全球最新的免疫研究成果分享，有時觀念之新穎頗令醫界都感到震撼。

實驗室裏有許多同事因傑出表現而獲頒諾貝爾獎，如 3 樓是發現蛋白質如何在細胞內運送的布洛貝爾（Gunter Blobel，1999 年諾貝爾獎得主）。5 樓有發現輔酶 A 的李普曼（Fritz Lipmann



年少的楊定一博士於洛克菲勒大學

，1953 年諾貝爾獎得主）。6 樓有證明細胞核糖體是蛋白質合成之工廠的帕拉德（George Palade，1974 年諾貝爾獎得主）。7 樓有發現溶酶體的杜維（Christian deDuve，1974 年諾貝爾獎得主）。9 樓則有闡明免疫球蛋白結構的艾德曼（Gerald Edelman，1972 年諾貝爾獎得主）。讀者朋友們可別誤會 8 樓並無重大突破，事實上其研究是科學界相當關鍵的里程碑。8 樓的馬卡蒂（Maclyn McCarty）發現了 DNA 就是遺傳物質，我們都看好他會因此突破性發現而獲頒諾貝爾獎，可惜後來諾貝爾獎是由 DNA 雙螺旋結構的發現者華生（James Watson）與克里克（Francis Crick）共同獲得。不論得獎與否，這些傑出科學家都是值得我們學習的榜樣。

拉爾夫和我在洛克菲勒已各自完成研究中最困難的部份，所以他對我在研究最高峰離開洛克菲勒耿耿於懷。雖然多年後的我們各有不同發展，但一直保持聯繫與關懷。老朋友對我在科學界的發展有所期許，我也真誠地為他的成就感到驕傲，雖然拉爾夫已辭世，但他在免疫學的貢獻是不朽的。◆



楊定一博士(左一)與洛克菲勒大學的同學們

