每周聚焦

编者按

“全世界每年有 25 万名妇女深受宫颈癌的困扰。她们大多数生活在发展中国家，其中很多人被宫颈癌夺走了宝贵的生命。伊恩·弗雷泽教授和周健博士研制的宫颈癌疫苗有望根除宫颈癌，为全世界女性的健康作出了重大贡献。”

这是今年 8 月在北京举行的第四届中国—澳大利亚科学和技术研讨会上，澳大利亚驻华使馆为本次会议作的“澳大利亚百年科学成果”系列展板上的一段介绍，文中还写道：

“伊恩·弗雷泽教授和后来加入研究的周健博士勤奋工作 20 载，致力于研究乳头状瘤病毒与癌症之间的关联，寻找预防和治疗的方法以减少癌症的发病率。15 年前，他们完成的这项发现，推动了宫颈癌疫苗的研发工作。

“周健博士是澳大利亚昆士兰大学免疫学和癌症研究中心的创始人之一，同时也是乳头状瘤病毒样微粒的发明者之一，他和弗雷泽教授的这一发现为宫颈癌的预防提供了基础，1999 年，周健博士卒逝世，年仅 42 岁。”

在本次大会上，故事的主角伊恩·弗雷泽（IanFraze）应邀作了唯一的大会报告，介绍宫颈癌疫苗发明的过程。报告结束后，他接受了《科学时报》的专访，讲述他与中国分子病毒学家周健博士在创新大学的“幸运相遇”，以及这次相遇后经过几年努力给世界带来的惊喜……

周健的夫人孙小依曾经做过周健 8 年的实验助手，亲手参与合成了第一个病毒样颗粒，为宫颈癌疫苗的成功作出重要贡献。她目睹是澳大利亚昆士兰大学历山大公主医院及布里斯班眼睛激光中心的眼科医生，从挪威到丹麦，几经周折，记者终于联系上正在欧洲参加学术会议的她，在近两个小时的电话采访中，孙小依回顾了周健的科研生涯、以及那个“改变世界的想法”是怎样想出来和做出来的……

宫颈癌疫苗是人类历史上第一个癌症疫苗，但它不是用真正的病毒，而是用不含感染成分的人造病毒样颗粒造出来的。2006 年，基于“病毒样颗粒”技术，默克制药公司和葛兰素史克制药公司生产的两种子宫颈癌疫苗获于面世。一年之内，包括美国、英国、加拿大和澳大利亚等在内的 80 个国家先后批准了这种疫苗的使用。

宫颈癌疫苗的研制成功是医学史上一项伟大突破，这其中还蕴涵着一个勤奋、执著、合作、机会、发现、爱和悲伤的美好故事。

澳中科学家合作 发明宫颈癌疫苗

——访澳大利亚科学家伊恩·弗雷泽教授

宫颈癌是由病毒感染而引发的癌症，它是一种常见的女性癌症。病毒仅次于乳腺癌，每年全世界约有 50 万女性被诊断为宫颈癌，其中 25 万多人死亡。

人乳头状瘤病毒（HPV）是导致宫颈癌的罪魁祸首。1991 年，澳大利亚昆士兰大学免疫和代谢研究所的伊恩·弗雷泽和中国科学家周健合作，利用重组 DNA 技术制造出一种外形与 HPV 极为相似的 HPV 病毒样颗粒，由这种病毒样颗粒内部不含导致疾病的 DNA，即能刺激身体产生针对这种病毒的免疫反应，弗雷泽说，这项研究的结果有可能在一代人中根除宫颈癌。

这是一项振奋人心的突破，它的造这一突破的主角之一，是年轻的周健博士。他和弗雷泽教授合作，在他们的研究造福人类 1999 年离世，年仅 42 岁。

2007 年 8 月，第四届中澳科学和技术研讨会在北京举行，弗雷泽应邀作大会报告，接受科学时报记者的采访，谈到还宫颈癌疫苗发明和周健的往事。

2007 年 8 月，弗雷泽在北京出席第四届中国—澳大利亚科学和技术研讨会。 本报记者 陈欣欣/摄

阴本报记者 王丹红

从爱丁堡到墨尔本

1974 年，年轻的弗雷泽从苏格兰起程到澳大利亚度过了 3 个月的工作假期时，他从未想到这次的行程将会改变他的人生。弗雷泽在世界上数以亿计的妇女和她们宫颈癌的困扰之间，搭起了一座桥梁。

弗雷泽 1953 年出生在苏格兰，是家中的长子。父亲是爱丁堡大学的生物化学教授，参与了第一例病人肾脏透析治疗；母亲从事糖尿病医学研究。在父母的影响下，他热爱上了科学，找细胞时，他喜欢将收录机、电视机等拆开又装上，想弄明白它们是怎么工作的。后来，他发现人体是最复杂的机器，因此，也想弄清楚人体的各个器官是怎么工作的。

上大学时，弗雷泽主修物理，但后来认为学物理找职业前途渺茫，而医学则意味着既可以研究科学又可以做自己喜欢的事，因此决定转入医学。1974 年，弗雷泽来到澳大利亚，在昆士兰大学开始了几年在职医生，觉得自己很喜欢这个职业。

1974 年，作为爱丁堡大学免疫学学生，21 岁的弗雷泽参加了一个名为“澳大利亚工作访问计划”的小组。他选择到墨尔本的沃尔特伊莱扎医学研究所作免疫学研究。因为这里有当时世界最先进的免疫学研究。弗雷泽说：“我在大学时阅读的一半以上的论文来自这个研究所。”

沃尔特伊莱扎医学研究所创立于 1915 年，是澳大利亚第一个医学研究机构。

1981 年，弗雷泽和妻子移民澳大利亚，他在沃尔特伊莱扎医学研究所获得了一个职位，并在墨尔本大学攻读博士学位。

在沃尔特伊莱扎研究所，弗雷泽研究了许多通过性传播的传染病。当时，科学家已经发现，宫颈癌是因病毒 HPV 感染而引发的。弗雷泽对 HPV 产生了特别的兴趣，他想知道这种病毒是如何导致宫颈癌的，发现是病毒感染致癌，那么可否用疫苗来预防这种癌症呢？

病毒与子宫颈癌

有 25%左右癌症是因病毒感染引发的，表比如乙肝病毒所导致的肝癌，乳头状瘤病毒所导致的宫颈癌等。既然意味着至少 25%的癌症可以通过疫苗预防，宫颈癌是 HPV 感染所致，但并不是所有被感染的女性都会发生这种癌症。在人的一生之中，80%以上的男性和女性会在某个阶段感染上 HPV。然而，在被感染的女性中，98%的人会自动击退这种病毒，只有 2%的感染者会发展成癌症。但就是这 2%的发生率，也造成了世界上每年 50 多万名女性罹患此症，其中 20 多万人因此丧生。

从理论上讲，既然某种疾病是病毒感染导致的，那么就可能发明一种针对这种疾病的疫苗。通常情况下，疫苗都是按这样的思路制作的——通过改造或弱化某种病毒，让它丧失引发疾病的能力但却能激发身体的免疫系统产生抗体。这样，当真正的病毒侵犯时，免疫系统就可以用已有的抗体来对付这种病毒。

然而，HPV 是一种特殊的小 DNA 病毒，不能单独进行繁殖，必须寄生在活细胞内。而且，当 HPV 在活细胞中繁殖时，它的基因会与细胞的基因产生融合。因此，迄今为止，科学家们既没在实验室中成功培育出这种病毒，也没有获得过这种病毒的纯基因组。

如果不能获得病毒，那么疫苗的研制就是空想。世界上至少有 2000 名位科学家在研究 HPV 与宫颈癌，他们冥思苦想，希望找到提取或制作这种病毒的方法。弗雷泽和周健就是其中两位。

剑桥遇周健

弗雷泽说：“我希望能生产出一种疫苗来预防这种癌症。”

20 世纪 80 年代初，在墨尔本学习和研究的弗雷泽通过阅读文献已经得知：宫颈癌是由 HPV 感染造成的。“这时我认为，像人研究人员比较一名医生更有意义，因为医生一次只能医治一个病人，但科学家只要你作出有价值的发明或发现，将使更多病人受益。”弗雷泽说：“我希望研制出一种疫苗来预防这种癌症。”

1985 年，弗雷泽获得了默尔本大学的博士学位，他继续工作在它的实验室。这时，位于昆士兰首府布里斯班的亚历山大公主医院正急于找人建立新的实验室，于是，他们一拍即合。弗雷泽说：“那时，我已决定要从事 HPV 和宫颈癌疫苗的研究。”

初来乍到，弗雷泽身兼数职。在医院，他管理一个诊断实验室并提供临床服务；在昆士兰大学，他有繁重的教学和管理任务，还要推进自己的发展计划。在几年的紧张忙碌中，他有过一些小小的成就和兴奋，但也觉得自己还苦苦地“干”。

1989 年，弗雷泽到英国剑桥大学学术休假。在那里，他“幸运地”遇见了不久前来自中国的周健博士。“周健是一位分子病毒学家，对乳头瘤病毒有特别的兴趣，他在 LionelCrawford 教授的实验室工作，而我正好在隔壁实验室跟随 MargaretStanley 教授工作。”弗雷泽说。

“我发现周健和夫人孙小依是两位最为勤奋的研究人员；无论白天黑夜，凡我去实验室时，总会看到他俩在那里努力工作，实际上，我是他们实验室的打扰者，由于我的实验室过于拥挤，没有空间供我活动，加之经费紧张，所以老是借用 Crawford 教授的实验室和试剂。我和周健相处很融洽，周健承认我是他所强调的那种有经济头脑的科学家，我则是识到他是一位学识过人的好同事、值得信赖的好朋友。”

周健 1982 年毕业于中国温州医学院，1982 年至 1984 年间，他在浙江医科大学攻读硕士时对病毒的分子生物学产生了兴趣，1987 年获得河南医科大学病理学博士学位。在北京医科大学做博士后期间，赴英国剑桥大学英国帝国癌症研究基金会免疫学与癌症研究中心肿瘤病毒实验室从事研究工作。

“我们常常在喝咖啡时间相遇，并谈论彼此间如何可以通过合作来试验一些新的设想，进行一些新的创造。”弗雷泽说。

当梦想成为现实

“这是一个悲伤的时刻，因为我的父亲今天不能够和我同在一起。

在第一眼看到“病毒样颗粒”后，弗雷泽和周健最担心的问题是：“病毒样颗粒”所产生的免疫反应是否足以让它制成疫苗？

在最初的几年里，他们努力过这种“病毒样颗粒”（表现出所期望的效果，当这一目标实现后，昆士兰大学开始与投资公司和有疫苗研发能力的制药公司联系。在获得默克公司支持后，大规模的动物试验和临床试验开始了。

然而，1999 年，当疫苗的第三期临床研究还在进行时，周健因中国协同疗学术访问，因过度疲劳而意外去世。

剑桥国际基因组合，那么，有什么方法能制造出这种病毒呢？

分子生物学研究早已发现，HPV 有 70 多种类型，但它们都具有相似的颗粒结构：内核是导致疾病的病毒 DNA，外表是一层有 20 个面的蛋白质外壳。

作为一名分子病毒学家，周健接长期陪基因并在细胞中将它们表达出来，他试图通过重组 DNA 技术做出这种病毒的外壳。他的想法是要制造出外表类似 HPV 但内核不含病毒 DNA 的病毒样颗粒，这样的颗粒可以像“稻草人”一样让体内产生免疫反应，但又绝对安全。

重组 DNA 技术是指利用载体人工修饰有机体遗传组成的技术，即在体外通过酶的作用将异源 DNA 与载体 DNA 重组，并将该重组 DNA 分子导入受体细胞内，以扩增异源 DNA，并实现其功能表达的技术。但是，当他将这种技术用于 HPV 颗粒的制造时却遇到了极大的困难：这种病毒和免疫学，他们终于证实病毒样颗粒能够激发免疫反应。

两人的第一篇论文发表在 1991 年第 185 期的《病毒学》期刊上，论文中详细介绍了制造病毒样颗粒的实验细节：

“通过设计，一个重组的牛痘病毒可以用来共同表达 HPV16 型晚期基因 L1 和 L2 的表达……用重组牛痘病毒制造了 HPV 论文中详细介绍了制造病毒样颗粒可用于生物化学研究，并为疫苗的开发提供了一个安全的来源……HPV16 型和 18 型对人体子宫颈的感染与宫颈癌发生密切相关。”

“我们常常在喝咖啡时间相遇，并谈论彼此间如何可以通过合作来试验一些新的设想，进行一些新的创造。弗雷泽说。

相关链接

宫颈癌

一种因病毒感染而发生的癌症，每年有 50 万左右的女性被诊断出患上子宫颈癌，其中 25 万人死亡。

99%的子宫颈癌是因人乳头状瘤病毒（HPV）感染而致病，其中 HPV-16 和 HPV-18 型导致 70%的子宫颈癌的发生，还有近 8%的被感染女性会自动清除这种病毒，只有不足 2%的 HPV 感染会发展成癌症。人感染到癌症发生的潜伏期长达 15 年。

和宫颈癌有关的重要事实和研究结论包括：

1.在世界范围内，每年有 50 万名妇女被诊断出患上子宫颈癌，其中 25 万人死亡。

2.99%的子宫颈癌是因人乳头状瘤病毒（HPV）感染而致病，其中 HPV-16 和 HPV-18 型导致 70%的子宫颈癌的发生，还有近 8%的被感染女性会自动清除这种病毒，只有不足 2%的 HPV 感染会发展成癌症。人感染到癌症发生的潜伏期长达 15 年。

3.HPV 有 70 多种型别。

4.某些类型的 HPV 可能会导致生殖道疣、乳头状瘤或尖锐湿疣（或称鸡冠状肿瘤）。

5.那些导致乳不足生长出疣的 HPV 病毒不同于导致子宫颈癌的 HPV 病毒。

6.早期癌症的诊断有益于子宫颈癌预后。

7.超过 30 种的 HPV 病毒是通过接触传播的，其中 14 种类型的 HPV 是可能导致癌症的高风险病毒。

8.许多携带 HPV 的人可能没有任何症状表现，我这意味着他们可能在不知不觉的情况下将病毒传染给他人。

9.对所有曾经有过性生活的女性来说，她们都应该在 18-70 岁期间每两年接受宫颈涂片（Pap Test）检查，或对特定情况，例如在 18 岁以前接受宫颈涂片检查的女性以及上的子宫颈癌是可以早期诊断的。

10.宫颈癌只有到晚期时才出现症状，因此，定期测试和早期诊断和适时接种宫颈癌疫苗很重要。

11.宫颈癌治疗方法包括外科手术、放射性治疗和化学治疗法。

人乳头状瘤病毒（HPV）

病毒样颗粒（VLP）

HPV 是一种非常特殊的病毒，它属于小 DNA 病毒，它的基因组大约有 8000 个碱基对。它的核心是一个双链的环状基因，它与人类宫颈上皮细胞的基因紧密结合。HPV 的蛋白质外壳由两种蛋白质组成，它们是一种有 20 个面的蛋白质外壳，由 72 个五聚体组成。HPV 的基因组编码两种蛋白质，L1 和 L2，L1 是主要的外壳蛋白质，L2 是次要的外壳蛋白质。

HPV 是一种非常特殊的病毒，它只能在人类上皮细胞内繁殖，它的生命周期与上皮细胞的分化紧密相关。HPV 的基因组编码两种蛋白质，L1 和 L2，L1 是主要的外壳蛋白质，L2 是次要的外壳蛋白质。

HPV