

110 年特種考試地方政府公務人員考試試題

等 別：三等考試

類 科：衛生技術

科 目：生物技術學

- 一、一個人出現發燒、頭痛、食慾不振、肌肉痠痛、咳嗽等症狀，醫師懷疑是呼吸道感染病毒所造成的結果，請問醫師可以藉由那些檢測方法來確認這位病患是被那一種特定的病毒所感染？並敘述這些檢測方法的檢測原理。(25 分)

解題關鍵：110 年度典型的病毒檢測分析的考題(此題需包括 DNA 與 RNA 病毒)。

【擬答】

特定的病毒所感染檢測方法的檢測原理：

- (一)由呼吸道取樣，取樣與培養，分離純化病毒，利用電子顯微鏡或者冷凍電鏡，穿透或掃描檢視該病毒。
- (二)分離純化核酸(DNA 或 RNA)，進行核酸定序，再經生物資訊 data bank，確認可能的病毒。
- (三)血清學檢測。利用抗體與抗原的專一性與高親合性，以酵素連結免疫吸附分析技術(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、或者化學冷光技術(CLIA)等技術，確認那一種病毒。
- (四)抗原或抗體快篩技術。
 1. 檢體中若含有病毒的核殼蛋白或棘蛋白抗原，就會被試劑中的專一性抗體捕捉，呈現陽性反應。抗原快篩操作方便，過程通常只需要十幾分鐘，因此常用在疫情流行區的大量篩檢，有助於快速找出潛在的感染者。
 2. 血清抗體檢測主要偵測的是血清中是否存在可以與試劑中合成的病毒核殼蛋白或棘蛋白專一性結合的 IgM 與 IgG 抗體。不過，血清抗體通常在感染後 1 至 2 個星期才會出現，因此不適合作為剛發病時的診斷工具。IgM 是人體接觸病毒抗原時最早出現的抗體，IgG 通常會晚幾天出現。
- (五)利用 PCR(DNA 病毒)或 RT-PCR(RNA 病毒)，確定是那一種病毒。

病毒 PCR 核酸檢測是診斷病毒的標準方法，精確度與敏感度極高。PCR 的原理是利用可以辨識病毒特定基因的專一性引子，捉住檢體中的病毒核酸序列，接著經過多次的 DNA 複製循環(72oC → 42oC → 72oC → cycling)，將 PCR 引子捕捉到的目標基因不斷地放大。病毒內部的核殼蛋白與 DNA 或 RNA 聚合酶基因都是 PCR 檢測常用的目標基因。每經過一個 DNA 複製循環，DNA 的量會倍增為二倍。當複製出的 DNA 量達到儀器可偵測的檢驗閾值(threshold)時，當時的 PCR 循環次數就叫做「循環閾值」(Cycle of Threshold, Ct 值)。換句話說，每放大 DNA 二倍，就是一個 Ct 值；Ct 值 20 代表檢體中的病毒基因需要經過 20 次的 DNA 放大循環才能被偵測到。因此，Ct 值與原始檢體所含的病毒量成反比。Ct 值越小，表示只要幾個循環就可以偵測到病毒核酸，代表患者體內的病毒量是高的，傳染力也比較高；Ct 值越大，表示需要更多的循環才能偵測到病毒核酸，代表病毒量是低的，傳染力也比較低。

PCR 或 RT-PCR 可以配合加入螢光物質 CYBR Green I，可以即時偵測出 DNA 放大的量，螢光強度與 DNA 放大的量呈正比，稱為即時 PCR (real time PCR)或即時 RT-PCR (real time RT-PCR)。

二、抗體分子可以廣泛地應用到檢驗試劑與治療藥物的發展與製備，而目前科學界有二種主要的抗體製備方法，其中一種技術的發明人於 2018 年因而被贈予諾貝爾化學獎，請詳細敘述這一種技術的名稱、製備原理與步驟。(25 分)

解題關鍵：2018 年諾貝爾化學獎研究正向演化與噬菌體表達技術，此題是時勢考題。

【擬答】

2018 年的化學諾貝爾桂冠頒給 Frances H. Arnold (阿諾)、George P. Smith (史密斯)和 Gregory P. Winter (溫特)爵士，表彰她/他們透過演化的控制為人類謀取了最大的福祉。Frances H. Arnold 運用人工定向演化(directed evolution)所製造的酵素，現在已被用來生產包括生質燃料和藥物等等的物質。George P. Smith 和 Gregory P. Winter 的抗體演化可以透過一種噬菌體顯示(phage display)的方法來對抗自體免疫的疾病，以及在某些特定的例子中治癒轉移性癌症。

(一)二種主要的抗體製備方法為：

1. 傳統抗原免疫反應與融合瘤技術

2. 透過噬菌體顯示(phage display)的技術而表達篩選特異性抗體。

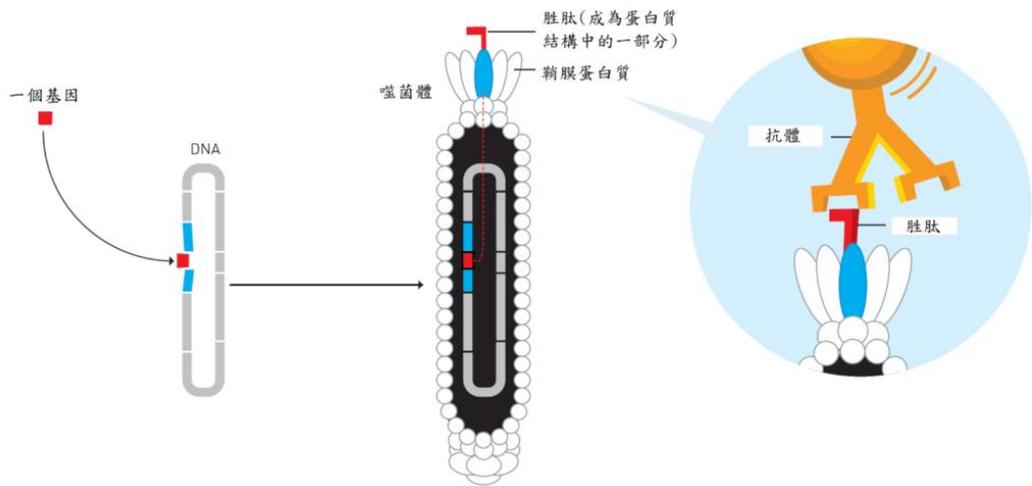
George P. Smith(史密斯)與 Gregory P. Winter(溫特)因為噬菌體顯示(phage display)技術得到 2018 年的諾貝爾化學獎。

George P. Smith(史密斯)運用噬菌體的簡單構造，找出一個已知蛋白質的未知基因。在此時已經有一些大型的分子基因庫存在，其內含有許多各種未知基因的片段，他的構想是這些未知基因的片段，可與形成噬菌體鞘膜的一個 gene 3 蛋白質之基因融合，當新的噬菌體製造出來時，這個未知基因對應的蛋白質就會出現在這個噬菌體的表面，與形成鞘膜的一個蛋白質結合在一起。

抗體是具有 Y-字形的分子；靠著每隻手臂的遠端附著在外來物質之上。Gregory P. Winter(溫特)將此部分的基因訊息與噬菌體鞘膜的一個蛋白質基因融合，於 1990 年他成功的證實此法讓抗體的結合部位出現在噬菌體的表面。他所用的抗體是設計來與一個稱為 pHx 的小分子結合，當溫特用 pHx 作為一種分子釣魚鈎，他成功的從一含有四百萬個其它噬菌體的湯液中，釣出那個含有抗體在其表面的噬菌體。

基於抗體的噬菌體顯示法，溫特與他的研究同仁創立了一家公司，在 1990 年代它發展出一個完全基於人類抗體的藥物：adalimumab，此抗體能中和一個稱為 TNF-alpha 的蛋白質，該蛋白質驅動許多自體免疫疾病的發炎反應。於 2002 年此藥物被核准醫治風濕性關節炎，現在亦用於治療不同型態的牛皮癬和發炎性腸疾。

(二) Phage display 製備原理與步驟：



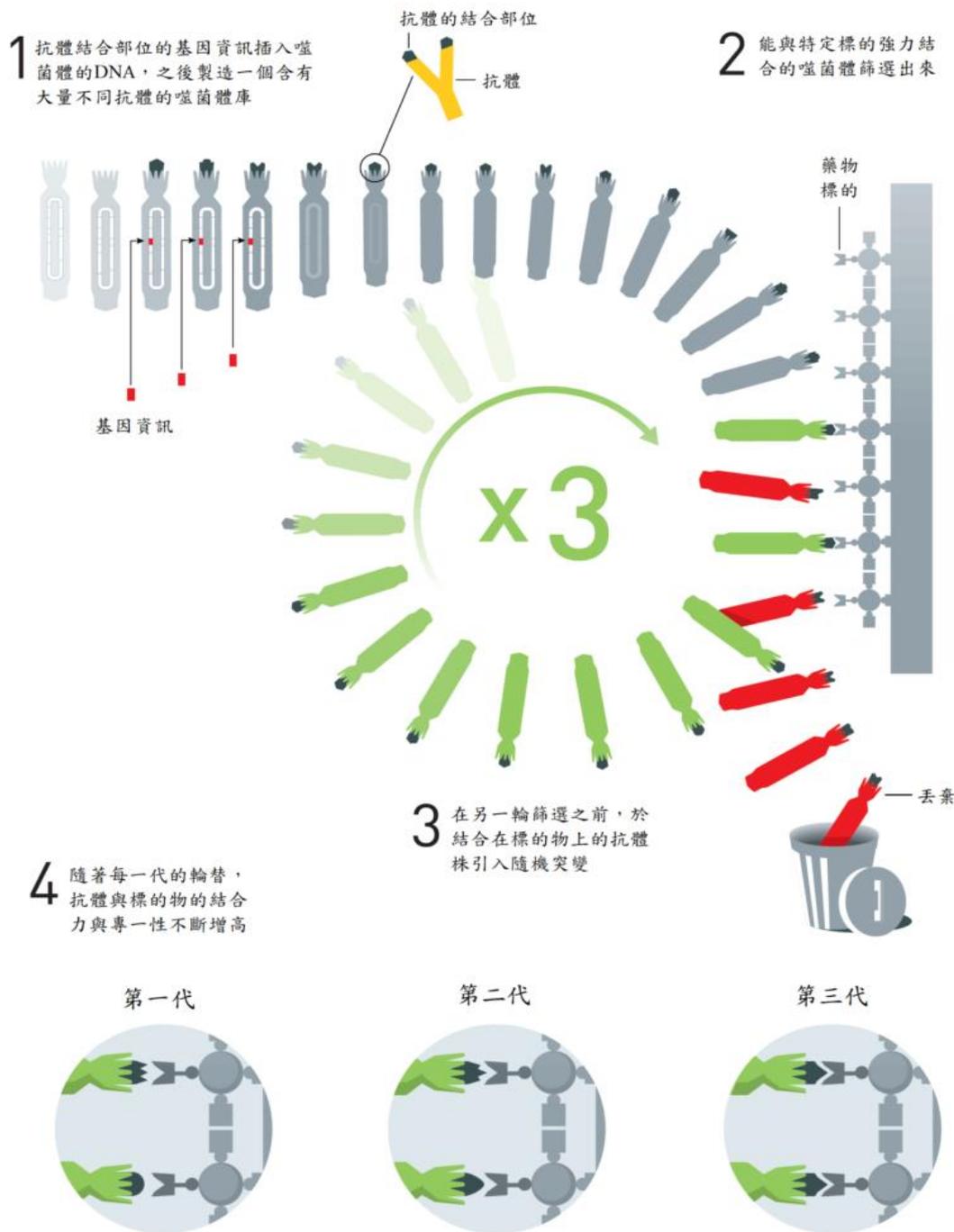
1 史密斯將一個基因融入噬菌體鞘膜的一個蛋白質之基因，這個噬菌體DNA接著插入細菌中藉以製造噬菌體

2 此融入的基因所產生的胜肽表現成噬菌體表面鞘膜蛋白質的一部分

3 史密斯用一個設計來與該胜肽結合的抗體釣出噬菌體，得到的紅利是同時取得該胜肽的基因

史密斯建立了現在被稱為”噬菌體顯示法”的基石。此法的精采處在於它的簡便，它的長處則是將噬菌體當成一個蛋白質與它的基因之連結。Gregory P. Winter (溫特)的研究，使得噬菌體顯示法現在帶給人類更大的福祉，他製造出了一個噬菌體，其表面攜帶了一個蛋白質的部份胜肽，運用一個抗體，成功的將這一個他製造的噬菌體，由含有許多不同噬菌體的湯液中釣出。

職
王



三、許多動物身上之免疫系統都具有多種非常重要的特異性免疫細胞，其中有二大類的細胞對各種外來的免疫原分別會產生特異性的體液性免疫性 (humoral immunity) 或細胞性免疫性 (cell-mediated immunity)，請詳細敘述可以產生細胞性免疫性的細胞名稱以及這類細胞之所以可以產生如此大量變異性 (variation) 的機制。(25 分)

解題關鍵：特異性細胞免疫，基本上是免疫考題，尤其 T 細胞的多樣化，但也是生技研究領域，容易得分。

【擬答】
 細胞性免疫性(cell-mediated immunity)是一種不涉及抗體的免疫反應；相對於體液免疫，可簡稱細胞免疫。細胞性免疫性會活化巨噬細胞(macrophage)和自然殺傷細胞(natural killer cell)使它們能破壞胞內病原體、激活抗原特異性細胞毒性 T 細胞 (cytotoxic cell, CD8+)，並釋放各種細胞因子(cytokines)對抗原做出反應。

病原體被抗原呈現細胞(antigen present cell, APC)如樹突細胞吞噬後，APC 利用細胞膜上的

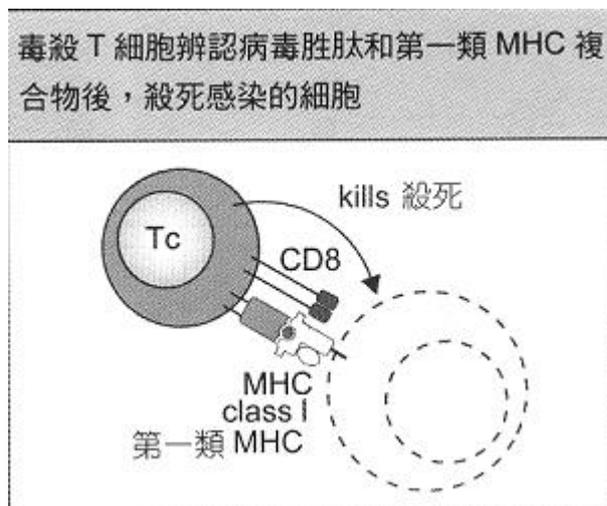
MHCII 蛋白呈現抗原，抗原活化 T 細胞，T 細胞釋放信號分子，激活吞噬細胞或 B 細胞來消滅病原體。

(一)細胞性免疫力(Cellular Immunity):由活化性 T 細胞引起的免疫反應，稱為細胞性免疫力或細胞參與的免疫力(cell-mediated immunity)。

當細胞特化後專門對抗某種外來入侵物的特殊細胞或蛋白質，以細胞直接對抗入侵者或病變細胞，稱為細胞免疫。免疫系統除了特異性、記憶性、識別性之外還具有高多樣性。

目前已知 T 細胞依扮演不同功能的角色，大致可分類為：

1. T-協助者(T-helper, TH, CD4+)細胞：能刺激 B 細胞產生大量的免疫球蛋白或 TC 細胞的毒殺作用(見第 3 項)；若無 TH 細胞的相互作用，抗體的產量很低且主要為 IgM，多數時候抗體的產量近乎為零。
2. T-抑制者(T-suppressor, TS)細胞：具有調節功能，以便在抗原一但被除去後，抑制免疫反應過度的表現；此外，亦能控制自體免疫的發生。
3. T-毒殺性細胞(T-cytotoxic cells, TC cells, CD8+)：細胞毒性 T 細胞是 T 細胞中的一類。它們負責誘導被病原體（通常是病毒）感染、以及受損、衰老、癌變細胞的死亡。毒殺 T 細胞的效應細胞通過 MHC-I-抗原複合物識別異常的細胞後，就會釋放穿孔素和顆粒溶解素等細胞毒素，破壞靶細胞的細胞膜，使其裂解死亡。



4. T-遲發型過敏性細胞(T-delayed-typed hypersensitivity, TDTH)。

T 細胞的活化與所有血球細胞一樣，T 細胞也是由幹細胞分化而來，送往胸腺，經再「教育」後，成為具有防禦功能且不會攻擊「自我」的成熟 T 細胞。在受教育期間，T 細胞根據每一個人體上特有的一稱為主要組織相容性複合物(MHC)的分子，經篩選後才能成為不會攻擊「自我」的細胞。MHC 有兩類，一為第一類 MHC (MHCI) 分子，存在於身體各類的細胞，能夠辨識此類分子並與其結合的 T 細胞，將會發育成為 TC 及 TS 細胞；另一群分子為第二類 MHC (MHCII) 分子，僅存在於免疫系統的細胞，能夠辨識此類分子並與其結合的 T 細胞，將會發育成為 TH 及 TDTH 細胞。那些既不能辨識亦不能結合於 MHC 分子的細胞會被判以「死刑」。此外，MHC 分子在免疫反應過程中的另一個重要角色是可以作為「運輸分子」。

不論是 TH 或 TC 細胞都不能辨識原始型態抗原，只能辨識已被細胞(巨噬細胞或被病原體感染的細胞)處理加工過的抗原。對 TH 細胞而言，感染之初，巨噬細胞先將外來病原體吞噬、消化並分解後，將病原體的碎片(P2)與 MHCII 的分子結合成為 P2-MHCII 後，一起表現在它的細胞表面，能夠辨識此巨噬細胞表面 P2-MHCII 的 TH 細胞就可經由細胞表面受體與其作用後而被激活，成為活化性 TH 細胞。至於 TC 細胞，由於被病原體感染

的細胞能夠將侵入細胞內的病原體產物(P1)與細胞內的 MHC I 分子結合，此 P1-MHC I 也會在細胞表面表現出來，供 TC 細胞辨識；能夠辨識的 TC 細胞就可被激活成為毒殺性 T 細胞(簡稱 CTL)，此時期的 Tc 細胞能夠將被病原體感染的細胞予以毒殺。

5. 體內的生物性防線，由細胞直接參與

(1)嗜中性白血球(Neutrophils)

(2)單核球(Monocyte)

(3)自然殺手細胞(Natural killer cell)：專攻不斷分裂的腫瘤細胞，他們會放出穿孔素(perforin)在細胞上“打洞”，再放出另外一個物質-顆粒酶 B (granzyme B)命令細胞自殺。

(4)巨噬細胞(Macrophage)可吞噬大量細菌。巨噬細胞也會把感染病毒或細菌的細胞、受傷的組織碎片吞食與清除，因此也是很好的清道夫。

(5)樹突細胞(Dendritic cell, DC)：DC 細胞是專職的抗原呈現細胞。DC 細胞被活化後，會與 T 淋巴球與 B 淋巴球互相作用，喚醒 T 淋巴球並觸發強烈免疫反應，進而攻擊消滅腫瘤抗原。

(二)細胞性免疫性可以產生大量變異性(variation)的機制：

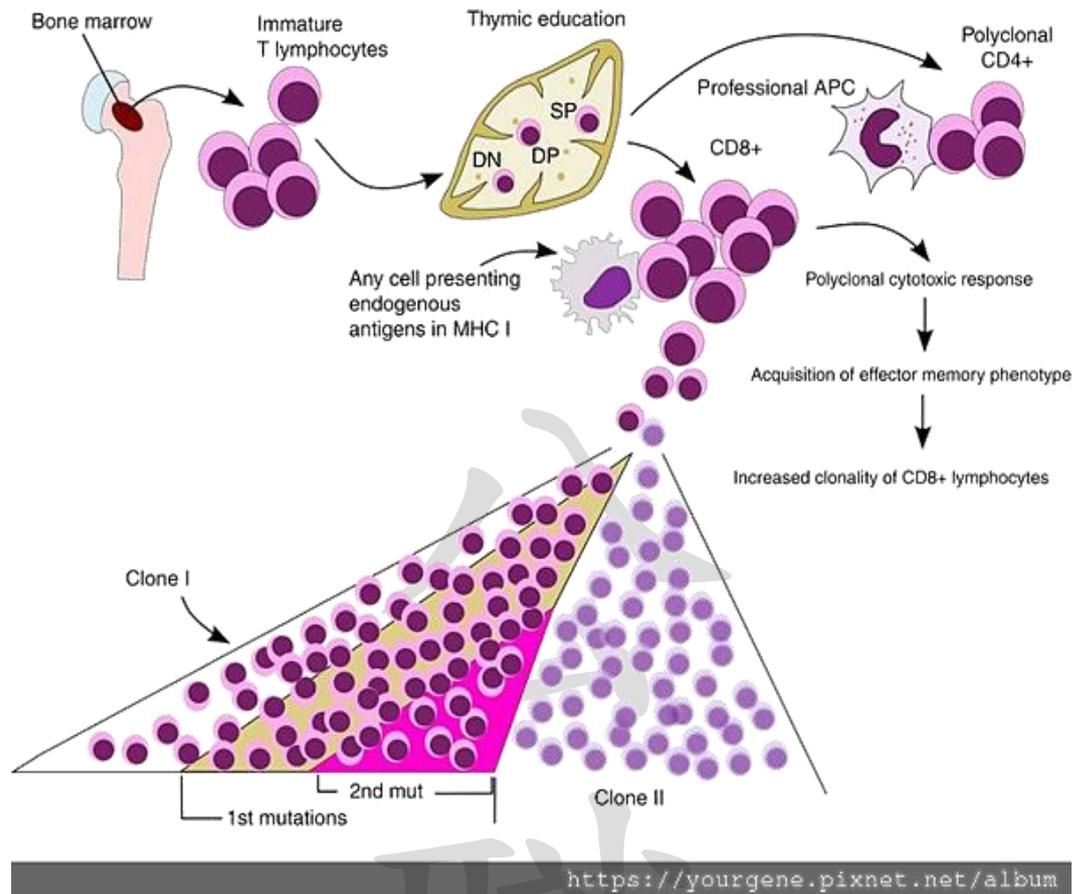
免疫系統除了特異性、記憶性、識別性之外還具有高多樣性，它不僅能對於數百萬種外來入侵物做出反應，能辨識入侵者的抗原標記 (antigenic marker)，同時也因含有大量不同型淋巴球族群，每種淋巴球族群都有相對於抗原的受器 (receptor)，故具有高多樣性的特色。例如每一種淋巴球族群只會回應某特定抗原之刺激，產生(合成或分泌)適當的抗體。

T 細胞可分為兩種，一種是毒殺 T 細胞，另一種為輔助 T 細胞，兩者雖皆為 T 細胞，但是藉由輔助 T 細胞串連出一個系統，輔助 T 細胞會協助抗原呈現細胞(Antigen presenting cell, APC)。所謂抗原呈現細胞即是巨噬細胞吞噬細菌後，將細菌的辨識蛋白質呈現在細胞的表面，輔助 T 細胞會接收抗原呈現細胞傳達的訊息。輔助 T 細胞接收『自己的細胞告訴我這邊有敵人』訊息後，輔助 T 細胞釋出另一個訊號『要增加更多的輔助 T 細胞去接收更多的訊號』。一旦毒殺 T 細胞活化後，便產生了細胞免疫反應，把癌細胞或受病毒感染細胞清除。

特異性細胞免疫的多樣化，如下。

1. T 細胞的受體是由 TCR β 這個基因在控制表現；TCR β 中有個簡稱 VDJ 的基因區，而 VDJ 基因區內又各自包含了很多小的片段區域。T 細胞在胸腺接受免疫鑑識刺激的這段期間，會從 V-D-J 區域內隨機挑出部份片段進行基因重組。為了增加基因的多樣性以辨識到更多樣的抗原，未成熟的 T 細胞隨後還會在重組過的片段上形成大量的突變，最終產生新的、不同的 TCR β 基因，並表現在受體上。一種 T 細胞上只會帶有一種抗原受體；換句話說，體內會出現許多種 T 細胞，各自對不同特定抗原具有識別上的專一性。
2. 免疫鑑識教育訓練結束之後，這些已經分化過的 T 細胞就會進入血液循環中，等待外界抗原的出現。當某種「外來物」(例如病菌)入侵人體時，其細胞表面所呈現的各種抗原裡，只要其中有能與某種 T 細胞上抗原受體「對上眼」並結合的，就會刺激誘發這類 T 細胞的快速增殖(clone selection)。也因此，在「外來物」入侵前後，Immune repertoire 裡的 T 細胞種類與數量其實是不相同的。

Clonal selection

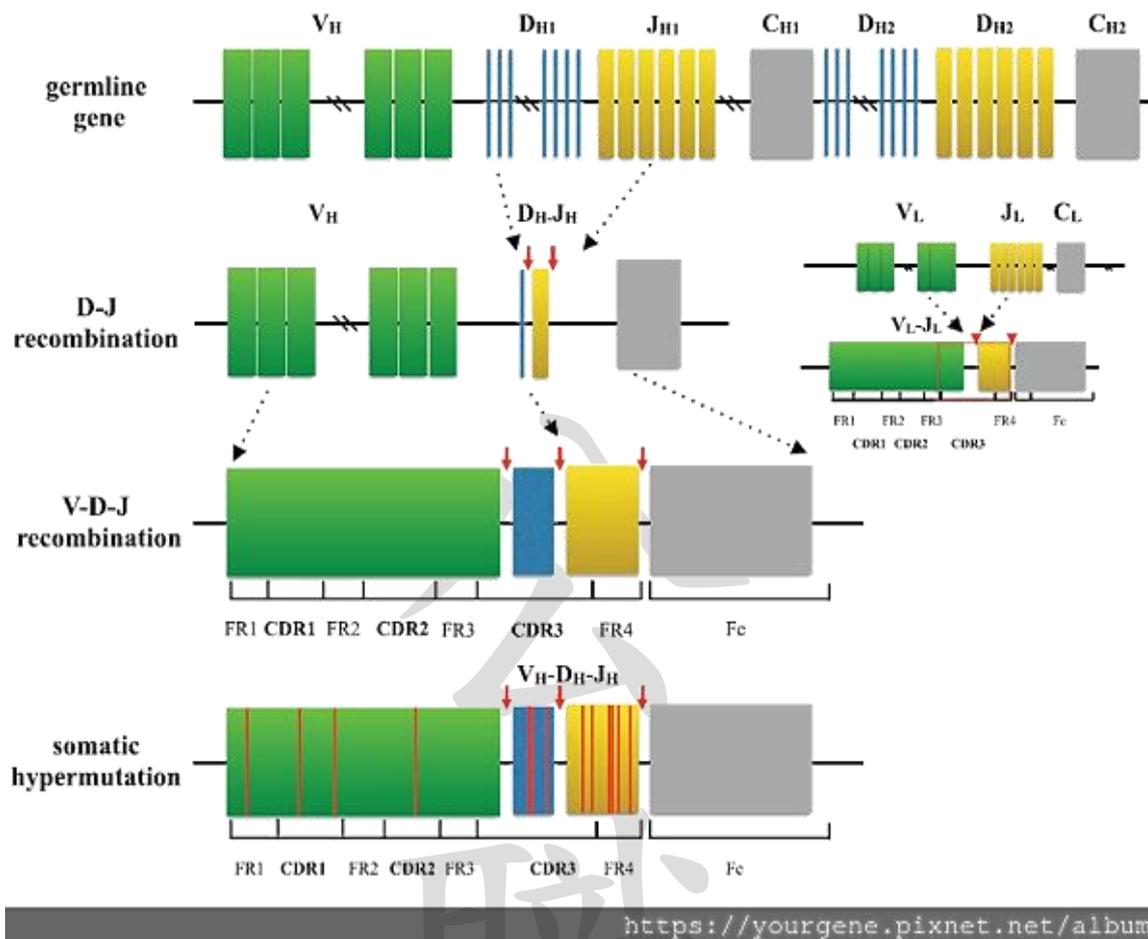


<https://yourgene.pixnet.net/album>

3. 未成熟 T 細胞從骨髓釋出後就進入胸腺(Thymus)接受免疫鑑識教育訓練，之後才分化為成熟的 T 細胞。在胸腺的這段期間，T 細胞「新兵部隊」會在接受鑑識刺激後進行基因重組，再各自分化長出能夠辨識不同抗原的受體；一種 T 細胞只會帶有一種抗原受體。換句話說，體內會出現許多種 T 細胞，各自對不同特定抗原具有識別上的專一性。免疫鑑識教育訓練結束後，這些已經分化過的「各有所長」的 T 細胞「菁英部隊」就會進入血液循環中，等待外界抗原的出現。

V-D-J-C gene recombination

王



四、免疫療法 (immunotherapy) 已是目前輔助癌症治療與自體免疫疾病的方法之一。雖然不是每種癌症都適用，不過，可以預見不久的未來幾年，各種免疫治療方法應該在癌症治療上（肺癌、乳癌、黑色素瘤、淋巴瘤、頭頸癌等）扮演一個相當重要的角色，請列舉免疫療法之種類與原理。（25 分）

解題關鍵：衛福部免疫療法，一直是生技產業與免疫領域的重點。

【擬答】

免疫治療 (Immunotherapy) 主要是利用自身免疫系統的強化或是外加賦予免疫能力來預防及治療疾病的方式。舉例來說，大家所熟知的抗病毒疫苗，細胞激素治療，以及癌症疫苗等等都是免疫治療的範疇。總體而言，免疫治療的好處便是利用免疫系統達成對疾病高專一性，高效率以及持久性的治療系統。

在“創造”癌症患者對癌細胞產生免疫的方式主要可以分成被動免疫與主動免疫兩大種類的療法。

(一)被動免疫療法：

是指將對抗某特定癌種的抗體直接注射進入患者體內，壓制癌細胞的轉移或是對於癌細胞產生毒殺作用以達到治療效果。這些特定抗體可以從具有免疫力的個體血液中純化，或者經由生化合成的方式製造。目前美國食品安全檢驗局(FDA)已核准數項單株抗體可提供癌症免疫治療使用。另外，利用免疫偶聯治療免疫物質如「單株抗體」等，連接著一些可以殺死細胞的物質，包括毒素、放射同位素等。前者會識別體內特定細胞，包括癌細胞；後者則負責殺死該細胞，同時避免傷及其他細胞。

(二)主動免疫療法：

我們可以利用蛋白質藥物，或是特定細胞激素(如介白素，干擾素等)直接輸入免疫細胞，利用透過刺激細胞免疫、體液免疫或兩者兼具的方式誘導人體產生免疫力。過繼免疫治療

是在患者的血液抽取 T 細胞樣本，在實驗室裏大量繁殖，然後放回患者體內，幫助其免疫系統殺死癌細胞。T 細胞在實驗室內，可能會被修改，從而更有效針對癌細胞，作出攻擊。

1. 腫瘤細胞治療法(Autologous/Allogeneic tumor cell vaccine)

腫瘤細胞疫苗，顧名思義便是利用自體(Autologous)或是異體(allogeneic)腫瘤細胞經過放射線照射使其不會增生注入體內以激發免疫反應。失去活性的腫瘤細胞在經過 Antigen Presenting Cell (APC) 等免疫細胞直接，抑或是間接利用 Major histocompatibility complex (MHC) 呈現腫瘤抗原刺激專一性免疫反應殲滅體內其他的癌細胞。通常，使用異體腫瘤細胞疫苗的效率較自體腫瘤疫苗來的高。

2. 腫瘤抗原治療法 (Tumor associated antigen vaccine, Cancer peptide vaccine)

腫瘤細胞具有許多與正常細胞不同的蛋白質表現，這些與眾不同的癌蛋白通常會經由 MHC I 分子表現於癌細胞表面。然而，由於免疫耐受性的關係，自體癌細胞的 MHC I 呈現癌蛋白而誘導免疫反應的效率並不高。因此，為了打破免疫耐受性，多樣性的腫瘤抗原相繼的問世。利用 TAA 構造與 T 細胞受體 (T cell receptor) 的結合位(Epitope)之間親和性為基準，各式各樣的癌蛋白胜肽 (tumor peptide) 或可利用 APC 細胞經過 phagocytosis 後於 MHC I/II 上呈現於免疫細胞，包括了毒殺型 T 細胞 (CD8 T lymphocyte, cytotoxic T lymphocyte) 與輔助型 T 細胞 (CD4 T lymphocyte, help T lymphocyte) 後，引起專一性的免疫細胞毒殺作用或是幫助整體免疫反應的產生。

3. 免疫細胞治療法 (immune cell therapy, adoptive cell transfer)

免疫細胞中，我們大致可以區分成兩種不同類型的細胞，包括了不具專一性如巨噬細胞 (Macrophage)、自然殺手細胞(Natural Killer cell)、樹突狀細胞(Dendritic cell)等。另一方面，則是具專一性的免疫細胞，如 CD4 輔助型 T 細胞以及 CD8 毒殺型 T 細胞。免疫細胞治療法於近幾年來在基礎以至於臨床的研究上皆有顯著的結果，包括了使用了非專一性的 NK cell、DCs 或是 CD8 T cell 的 Adoptive transfer 都有長足的進展。免疫系統常使用的免疫細胞：

(1) 自然殺手細胞(Natural killer cell)療法

NK 細胞目前最廣泛應用於癌症免疫治療。NK 細胞的殺傷活性無 MHC 種類限制，不需要依賴抗體，因此稱為自然殺傷活性。NK 細胞利用 Fas/FasL，以及一些表面特殊受體(如 LFA-1)與靶細胞(Target cell)接合後釋出穿孔素(Perforin)以及 NKCF(Natural Killer cytotoxic factor)或是利用分泌細胞激素將靶細胞毒殺。一般而言，人的血液每 c.c.中約有 2×10^4 NK Cells。在臨床免疫治療的使用上，抽取病人血液 40 c.c.，則可分離出 80 萬個 NK Cells，將其分離並加入細胞激素，經過 14 天的培養，則可獲得增殖約一萬倍的 NK Cells，也就是高達 10 到 50 億個 NK Cells，然後以生理食鹽水稀釋成 100 c.c.回輸入患者血液內，則這些大量活性的 NK Cells 可以有效發揮毒殺癌細胞的作用，讓腫瘤縮小或消失的效果。

(2) 樹突狀細胞 (dendritic cell) 疫苗

樹突狀細胞(Dendritic cell)，是目前被認為表現抗原能力最好的細胞，樹突狀細胞具有 Macrophage 的特性，將腫瘤細胞或癌蛋白分解後呈現給 T 細胞刺激免疫系統產生反應。樹突狀細胞搭配 tumor peptide 的免疫治療法，簡單說就是從病患血液中取出樹突狀細胞，在實驗室以 M-CSF 刺激並以腫瘤抗原共同培養，使其成熟 (Matured DCs) 表現抗原，再輸回原病患體內產生免疫反應。樹突狀細胞免疫治療或將取代 NK 細胞成為日本的免疫治療的主流。

(3) T 細胞疫苗(CD4 or CD8 T lymphocyte adoptive cell transfer)

在所有的細胞疫苗之中，唯有 T 細胞疫苗具有專一性的特徵，而 T 細胞療法使用患者血液中的 CD4/CD8 T 細胞或是腫瘤浸潤處 T 細胞利用腫瘤胜肽片段(Tumor peptide)，抗體(Anti-CD3)以及細胞激素(如 IL-2)等共同培養，誘導具腫瘤專一性 T 細胞後增殖並輸回患者體內。

此外，T 細胞輸入療法是新一代的免疫治療法，主要有兩大類：包括以細胞治療為主的「T 細胞輸入療法」(adoptive T cell therapy)和以抗體藥物為主的「免疫檢查點抑制劑」(immune checkpoint blockades)。

①T 細胞輸入療法的原理

是利用「基因工程」(genetic engineering)技術改造病人自己的 T 細胞，使之具有腫瘤專一性，稱為「嵌合受體 T 細胞」(chimeric antigen receptor, CAR-T cells)。再用細胞培養技術製造數以 10、100 億計的 CAR-T 細胞，將這些大量的 CAR-T 細胞打回病人體內。這種療法是以量取勝，使用大量活化的 T 細胞克服癌症的免疫抑制環境，在「急性淋巴性白血病」(acute lymphoblastic leukemia, ALL)及其他血液相關癌症有非常顯著的療效。此種嵌合抗原受體 T 細胞治療患者先從血液中抽取 T 細胞。癌細胞含有一種蛋白質，醫生會將這種蛋白質，連同嵌合抗原受體的基因，並混合從患者血液當中抽取的 T 細胞，一併注射到患者體內。

②免疫檢查點抑制劑一

CTLA-4 與 PD-1 抗體，抑制型受體分子 CTLA-4 和 PD-1 會讓 T 淋巴細胞失去功能，因此以單株抗體阻斷 CTLA-4 或 PD-1 的作用，理論上應該能恢復 T 淋巴細胞的抗癌功能，這就是目前最熱門的免疫檢查點抑制劑的作用原理了。CTLA-4 最早是在 1987 年發現的抑制型受體分子，T 淋巴細胞平常並不表現 CTLA-4，但在 T 淋巴細胞活化後，CTLA-4 很快的會表現在細胞膜上，抑制 T 淋巴細胞過度活化，因此 CTLA-4 的正常生理功能是扮演類似 T 淋巴細胞的煞車機制。

PD-1 是 1999 年日本的本庶佑 (Tasuku Honjo) 教授發現，是表現在活化 T 淋巴細胞上的另一種抑制型受體分子。兩年後，發現了能和 PD-1 結合的 PD-L1 (programmed death-ligand 1, CD274) 分子，表現在癌細胞本身或腫瘤內的 TAM 和 TAN 等抑制型免疫細胞上。因為腫瘤微環境內有大量的 PD-L1 表現，透過和 PD-1 的結合，是導致 T 淋巴細胞失去功能的主要原因。使用 PD-L1 抗體阻斷腫瘤微環境中 PD-1 和 PD-L1 對 T 淋巴細胞的抑制功能。