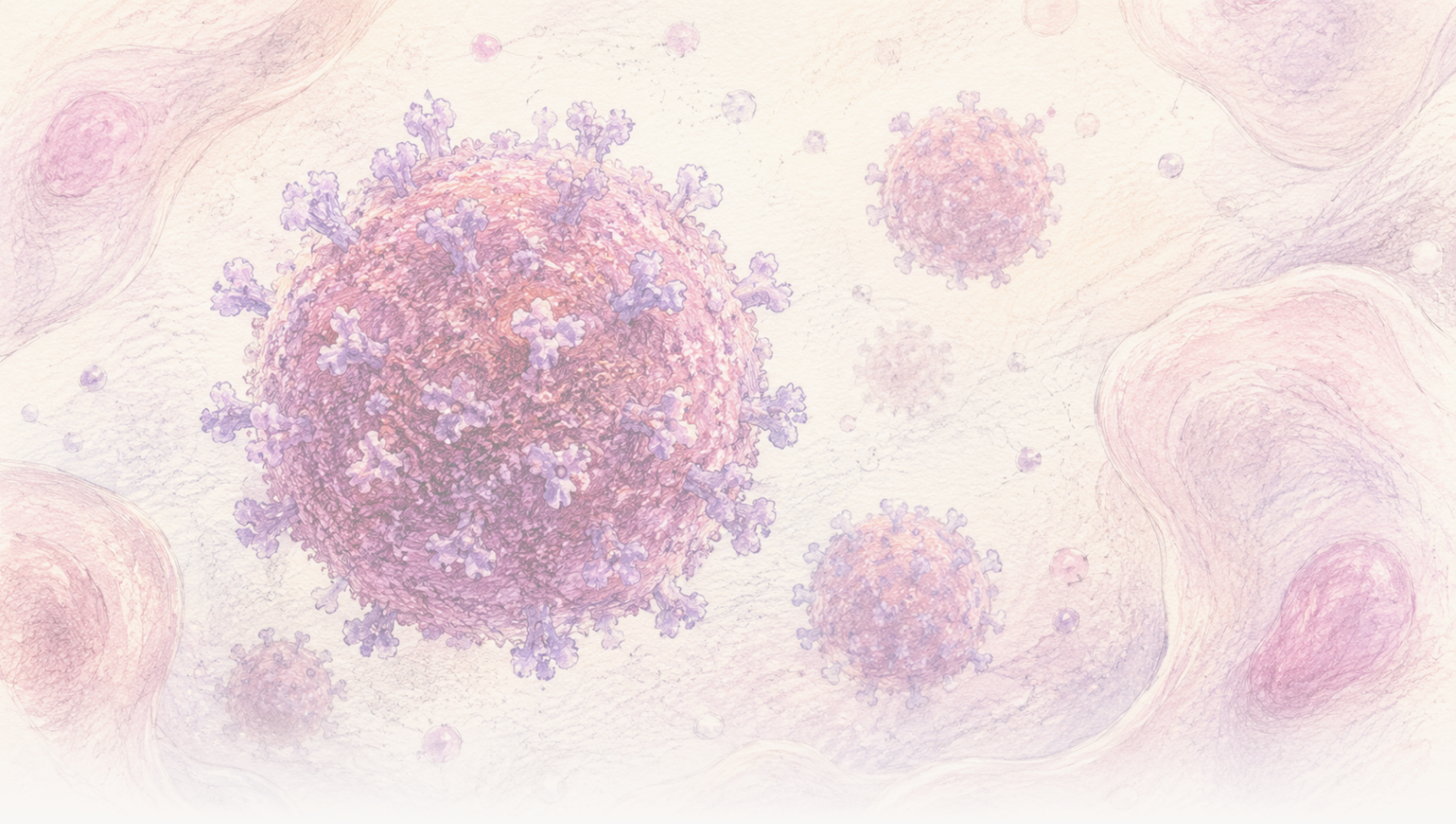




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一個獼猴 HIV 模型讓罕見廣效抗體更快出現—— 這是疫苗線索，還不是疫苗

一篇《Science》研究設計出一個 *SHIV* 模型，分兩步暴露 *HIV* 的 *V3-glycan* 表位：先誘發針對改造 *V1 loop* 的抗體，再讓病毒在免疫壓力下選出逃逸變異，進一步打開 *V3-glycan* 目標，讓廣效中和抗體前驅細胞有機會被啟動。在獼猴中，這個工程病毒在一年內讓 22 隻中的 14 隻產生強效 *V3-glycan* 廣效中和抗體；親本病毒組則 14 隻中 0 隻。這是免疫原設計很有用的藍圖，不是 *HIV* 疫苗已在人類有效的證明。

Written by Matteo · Cross-checked by Vera Rubin · Edited by Michele Renda · Figures by Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design*, Ashwin N. Skelly, Harry B. Gristick, Hui Li, Edem Gavor, et al., *Science* 392, eaec6396 (2026) · DOI: 10.1126/science.aec6396

真正有用的結果不是「HIV 疫苗做出來了」

HIV 疫苗研究有一個很難的問題，藏在一個看起來很簡單的詞裡：廣效中和抗體。

這類抗體通常簡稱 bNAbs。和只能辨認某一個很窄病毒變異的抗體不同，bNAbs 可以辨認許多不同 HIV 株。這正是它們重要的原因。被動輸注研究已經顯示，給予合適的 bNAbs 可以保護獼猴免受 SHIV 攻毒挑戰；在人類中，VRC01 抗體也能對敏感病毒株提供保護。

真正困難的是：要靠疫苗讓身體自己產生這類抗體，遠比直接把抗體打進去難。

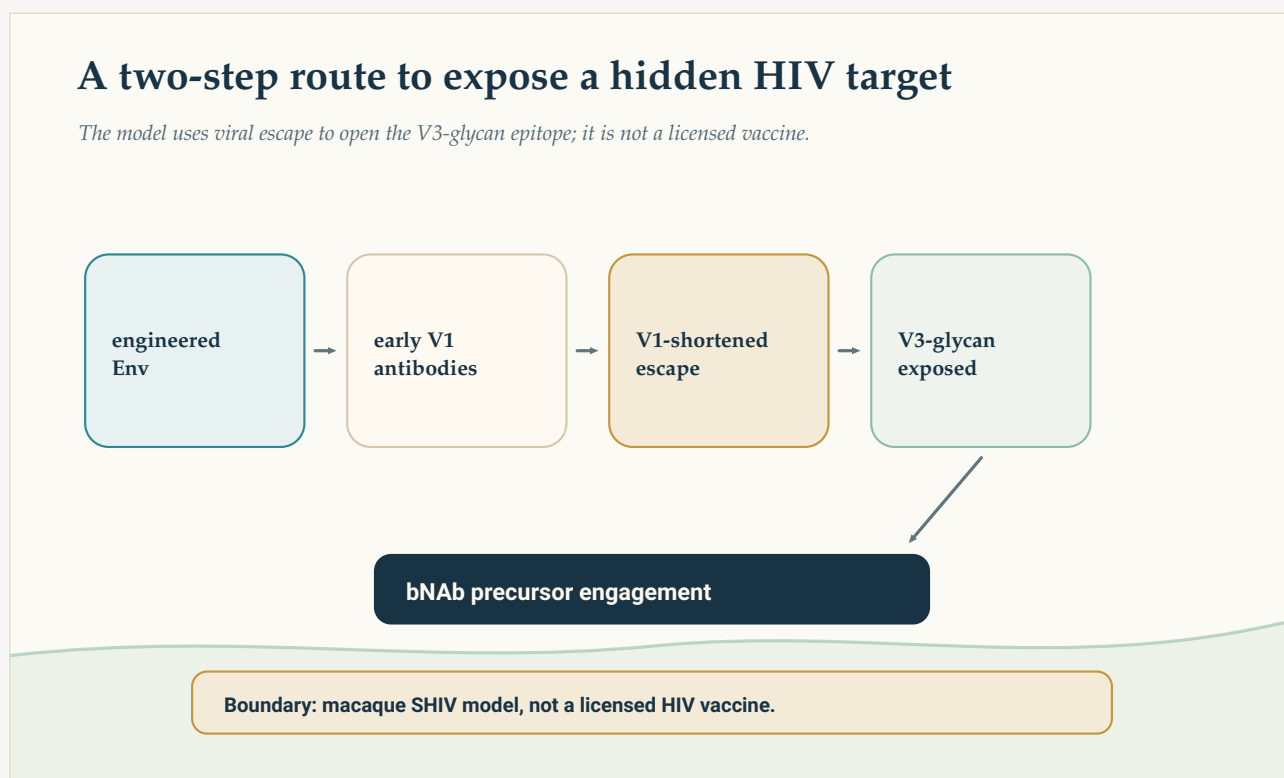
原因不只是 HIV 很會突變。更棘手的是，最好的 bNAbs 通常不會一步到位。

它們往往來自病毒與免疫系統長期的演化對話。首先，免疫系統需要一個很罕見的起點：某個前驅 B 細胞的受體，剛好足夠接近、能辨認正確的病毒形狀。接著病毒突變，以逃離最早出現的抗體；製造抗體的 B 細胞譜系再跟著改變。病毒與抗體一輪又一輪透過突變與選擇互相推動。

在自然感染中，這可能花幾個月甚至幾年，而且只有少數感染者會發展出強的「廣度」——也就是抗體能中和許多不同 HIV 變異，而不只是最初啟動反應的那一株。

Ashwin Skelly、Harry Gristick、Hui Li、Edem Gavor 等人在新的《Science》論文中，沒有解決人類疫苗的問題。他們做的是更窄、但仍重要的一件事：建立一個獼猴 SHIV 模型，讓某一類有希望的 bNAbs 比平常更常、更快出現，並重建它們形成的兩步路徑。

更準確的說法不是「我們有 HIV 疫苗了」，而是：作者建立了一個模型，把原本罕見的抗體演化路徑放大到足以研究，未來也許能被疫苗設計模仿。



兩步路徑：工程化的 V1 loop 先引出早期抗體，病毒接著靠縮短 V1 逃逸，因而把原本遮住的 V3-glycan 區塊暴

露出來，再啟動廣效中和抗體前驅細胞。這發生在獼猴 SHIV 模型中，不是已核准的 HIV 疫苗。

Original diagram —The Clean Paper CC BY 4.0

作者改了什麼

目標是 HIV envelope 蛋白上的 V3-glycan 區塊。

這個詞把幾個概念壓在一起。HIV 外層包著包膜蛋白，通常簡稱 Env，病毒靠它進入細胞。Env 的一部分叫 V3 環（V3 loop）。在這個環的基部附近，有一個帶著 glycans，也就是附著在蛋白上的糖基——的脆弱區塊。其中兩個重要糖基稱為 N332 與 N301，名稱就是它們位在 Env 上的位置。

有些人類 bNAbs 可以辨認這個 V3-glycan 區塊，而且中和 HIV 的效力很強。作者也指出，和某些其他 bNAb 類別相比，V3-glycan bNAbs 在結構與基因上相對多樣。對疫苗設計來說，這是好消息：如果有許多不同的前驅 B 細胞都可能走到這個目標，設計者就不必精準命中一個極罕見的基因起點。

作者使用的是 simian-human immunodeficiency virus，也就是 SHIV 模型。SHIV 不是 HIV 本身；它是一種嵌合病毒，讓研究者能在獼猴中研究 HIV 包膜引發的免疫反應。

他們設計了一個叫 SHIV.5MUT 的病毒。名字很技術，但概念很簡單：從一個帶有 HIV 包膜的 SHIV 出發，只改包膜的一小部分，讓原本藏得較深的 V3-glycan 目標更容易被抗體碰到。

關鍵改動在 HIV 包膜的 V1 環（V1 loop）。這裡的 residue 指蛋白質上的一個胺基酸殘基位置。相較親本 SHIV.BG505.N332 包膜，5MUT 在 V1 環有四個位置不同：V134Y、N136P、I138L 與 D140N。每一個代碼都表示某個編號位置上的一種胺基酸被另一種取代。這四個替換讓 V3-glycan 表位（epitope）——抗體要辨認的表面——對已知 V3-glycan 抗體更容易接近。

接下來的動物實驗比較三種情況。

一部分獼猴先接種較早設計的 Env immunogens，再感染 SHIV.5MUT。也就是說，在工程病毒進入之前，免疫系統已先接觸過設計好的 Env 蛋白。

另一組沒有先接種，直接感染 SHIV.5MUT。

控制組則感染親本 SHIV.BG505.N332，也就是沒有同樣 5MUT V1-loop 改造的比較病毒。

這個設計很重要，因為最醒目的結果並不只是來自最初接種。作者發現，真正啟動 bNAb 譜系的主要事件，看起來是工程病毒本身，或由它演化出來的後代變異。

他們發現了什麼

研究一開始四組共有 42 隻感染獼猴。42 隻都成功建立感染，也就是實驗病毒確實在體內感染成立。之後有六隻被排除在主要一年分析之外：五隻長期高病毒量並快速進展到 AIDS，另一隻則幾乎把感染壓到血液中看不到病毒，也沒有可偵測的自體中和能力——也就是沒有偵測到針對感染它自身那株病毒的中和抗體。最後主要分析包含 22 隻 SHIV.5MUT 獼猴與 14 隻親本 SHIV 控制。

作者把 plasma bNAbs 反應定義為：感染後 48 週內，能中和八株異源（heterologous）病毒中的至少三株。這裡的「heterologous」表示測試病毒不同於原始感染株，所以是在問：抗體能不能跨出原來那一株。

按這個定義，**22 隻 SHIV.5MUT 獼猴中有 14 隻產生 bNAbs 反應**。親本 SHIV.BG505.N332 控制組則是 **14 隻中 0 隻**。在作者的 Fisher 精確檢定中，差異高度顯著（ $P < 0.0001$ ）。

其中八隻 SHIV.5MUT 獼猴，在八株異源（heterologous）病毒中至少能中和六株，ID50 滴度經常高於 1:1000。ID50 是一種稀釋指標：如果血漿稀釋超過一千倍後仍能看到中和，就不是僅僅勉強存在的反應。所有血漿中和廣度都能對應到 V3-glycan 表位。

作者接著從 plasma breadth 最強的動物中分離抗體譜系。他們篩選了 238 個單株抗體，代表 106 個譜系，最後在八隻獼猴中找到 12 個 V3-glycan bNAbs 譜系。

在更大的 130 株全球病毒測試組中，這些抗體的表現差異很大。中和廣度從 6% 到 68% 不等。這裡的「廣度」就是測試病毒中有多少比例能被一個抗體中和。幾何平均 IC50 從每毫升 0.06 到 2.80 微克；IC50 是在實驗中把感染降低一半所需的抗體濃度，因此通常越低代表中和越強。

最佳抗體的 breadth 可接近強效的人類來源 V3-glycan bNAbs，但整個範圍本身很重要：不是每個抗體都很廣。

抗體譜系本身也很多樣。這裡論文檢查的是抗體的「建築」：使用哪些可變重鏈基因片段、關鍵結合迴圈有多長，以及抗體基因在成熟期間累積多少突變。這些譜系使用多種 VH3 與 VH4 基因家族片段，CDRH3 loop 長度從 14 到 25 個胺基酸，VH 層級的體細胞突變平均為 8.4%。作者把這視為鼓舞人心：一旦成功啟動，這些譜系可能不需要像某些其他 HIV bNAbs 那麼極端的突變負擔。

兩步機制

這篇論文真正有意思的地方，不只是抗體出現了，而是它們怎麼出現。

作者提出一個兩步機制。

第一步，SHIV.5MUT 暴露一個經改造的 V1-loop 區域。早期抗體反應主要打 V1。病毒接著為了逃離這些抗體，縮短 V1 loop，也改變其 glycosylation——附著糖基的排列方式。

第二步，這些 V1 縮短的逃逸變異，反而讓下面的 V3-glycan 表位更清楚地暴露。這給 V3-glycan bNAbs 前驅 B 細胞一個被啟動的機會。前驅一旦進場，病毒與抗體繼續共同演化，其中部分譜系逐漸成熟出廣度。

這才是真正的疫苗設計線索。作者不是只報告一個免疫反應，而是在畫出一個事件順序，未來設計者也許能在不要求「感染一個會自行複製的病毒」的情況下模仿這個順序。

論文也指出，人類理論上應該擁有相似的原始材料。獼猴 bNAbs 前驅細胞使用的 VH 基因片段，也屬於恆河猴與人類免疫球蛋白資料庫中常見的等位基因。這不能證明同一路徑在人類有效，但至少讓它不只是獼猴特有的怪現象。

這並沒有證明什麼

- 它**沒有**證明 HIV 疫苗已經做出來。
- 它**沒有**顯示人類能被保護免於 HIV 感染。
- 它**沒有**證明單靠接種就能重現這條路徑。
- 它**沒有**顯示人體會安全而可靠地產生同樣抗體。
- 它**沒有**證明工程 SHIV 本身就是可用的疫苗平台。
- 它**沒有**消除臨床試驗、安全測試、劑量策略與免疫原設計的需求。
- 它**沒有**表示所有 V3-glycan 抗體譜系都一樣有用；分離出的抗體從很窄到很廣都有。

最重要的邊界，是這仍然是一個感染模型。SHIV.5MUT 之所以能當「會演化的免疫原」，正因為它在體內複製、在免疫壓力下變化。這在科學上非常有用，但不能直接當成人類預防疫苗的施打方式。

真正困難的轉譯任務，是設計一系列免疫原，在不把失控感染當作引擎的前提下，安全重現那些有用的暴露順序。

證據有多強？

就論文實際主張而言，證據很強。

主要比較很清楚：48 週內，14/22 對 0/14。作者也把血漿中和、單株抗體分離、結構分析、B 細胞受體定序與縱向病毒定序串在一起。這種多層證據，比只有單一中和指標更有說服力。

機制故事也異常可追蹤。作者可以看到早期 V1 selection、推定 bNAb 前驅細胞、分離成熟抗體、定位 epitope、比較結構，再一路追蹤病毒序列隨時間怎麼變。這正是動物模型在這裡的價值：它提供人類感染研究很難完整取得的縱向觀察能力。

限制也是真實的。模型用的是獼猴，不是人。SHIV 是代理系統。這條路徑涉及工程病毒感染，不是一套完成的疫苗接種流程。而且即使相較控制組反應頻繁，22 隻 SHIV.5MUT 獼猴中仍有 8 隻沒有達到 bNAb 反應定義。

因此，證據對「模型與機制」很強，對「疫苗」仍然很早期。

為什麼重要

HIV 疫苗設計過去常常必須從罕見成功抗體倒推：先找到一個成熟 bNAb，再推回可能的祖先，接著設計一連串免疫原，希望能把某條 B-cell lineage 沿著同樣路徑引導過去。

這篇論文提供的是另一種地圖。它展示一條可重現的路徑：某個工程化包膜狀態先驅動病毒逃逸，而逃逸反過來暴露下一個目標。免疫系統不是直接只看到終點 epitope，而是被一個會改變的抗原一步步帶到那裡。

如果疫苗設計者有辦法把「會複製的病毒」這一段，換成可控制的免疫原序列，那麼這項結果可能幫

助解決 HIV 疫苗最困難的部分之一：如何啟動對的前驅細胞，並讓它們成熟，而不是把反應帶去錯誤方向。

這是真正的進展，也正是最需要精確描述的那種進展。論文替疫苗設計提供了一張更好的藍圖；它沒有交付成品。

重點摘要

Skelly、Gristick、Li、Gavor 等人設計出一個 SHIV 模型，使 V3-glycan 廣效中和抗體在獼猴中，比親本控制病毒更一致地出現。48 週內，22 隻 SHIV.5MUT 感染獼猴中有 14 隻產生 plasma bNAb 反應；親本 SHIV.BG505.N332 組則是 14 隻中 0 隻。作者分離出 12 個 V3-glycan bNAb 譜系，並追蹤出兩步機制：早期針對改造 V1 loop 的抗體，選出 V1 縮短的逃逸變異；這些變異再暴露 V3-glycan 表位，啟動 bNAb 前驅細胞。這是一個對 HIV 免疫原設計很重要的模型與線索，不是人類疫苗結果。

務實檢視

論文證明了什麼：一個工程化獼猴 SHIV 模型，能讓某一類 HIV 廣效中和抗體比親本控制病毒更常出現；作者也能追蹤出一條合理的兩步形成路徑。

合理但尚未證明的事情：疫苗設計者未來也許能用一連串可控制的 immunogens 模仿這條路徑。這是轉譯希望，但論文沒有在人類展示，也沒有提供一套完成的疫苗程序。

論文沒有證明什麼：它沒有展示 HIV 疫苗、沒有展示人類對 HIV 的保護，也沒有展示可以安全把一個會複製的工程病毒當疫苗使用。它也沒有顯示每個 V3-glycan 抗體譜系都會很廣或很有用。

一般讀者最需要注意的限制：有用的機制發生在感染模型中。SHIV.5MUT 會複製、在免疫壓力下逃逸，並在改變時暴露下一個目標。人類預防疫苗不能直接複製這種失控過程；它必須用設計好的免疫原安全重現有用的順序。

一般讀者應有多大信心？對獼猴模型與實驗內機制，可以有高度信心；對它是否直接預測人類疫苗，信心應低得多。最誠實的結論是：HIV 免疫原設計得到了一張更強的藍圖，而不是「疫苗突破」。

來源

Skelly, Gristick, Li, Gavor, et al., Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design, *Science* 392, eaec6396 (2026)

<https://doi.org/10.1126/science.aec6396>