

2002年諾貝爾生理和醫學獎

醫學院總務分處



Sydney Brenner



John E. Sulston



H. Robert Horvitz

諾貝爾、名人之隅/成醫之隅展出活動預告

- 91年12月1日~92年1月15日：2002年醫學/生理獎得主簡介(生化所張文榮助理教授撰寫)
- 2月15日~3月31日：2002年諾貝爾化學獎得主簡介(生化所莊偉哲副教授撰寫)
- 4月01日~4月30日：Eric Lander和人類基因定序(分醫所吳梨華助理教授撰寫)
- 5月01日~5月31日：蛋白質學(Proteomics)最新的發展(環醫所廖寶琦助理教授撰寫)
- 6月01日~6月30日：藥理所張文昌教授卓越計畫
- 7月01日~7月31日：生化所吳華林教授卓越計畫
- 8月01日~8月31日：免疫學最新進展(微免所黎煥耀教授撰寫)
- 9月01日~9月30日：幽門桿菌的故事(醫技系吳俊忠教授、內科許博翔副教授、微免所黎煥耀教授撰寫)
- 10月01日~10月30日：奈米生物科技研究(化學系葉晨聖教授、牙科謝達斌助理教授撰寫)
- 11月01日~11月30日：2003年諾貝爾醫學/生理獎得主簡介
- 12月01日~12月31日：胃腸研究新知(內科林錫璋教授撰寫)
- 93年01月1日~01月31日：腦中有情(藥理所簡伯武教授撰寫)

鄭琮霖整理/基醫所博二 張文燦校正/生化所教授

● ■ ■ 摘要

人類的身體由數百種細胞所組成，均源自受精卵。在胚胎和胎兒時期，細胞數量增加非常快，細胞成熟及分化形成人體各種組織和器官，此外成人亦有大量的細胞新生。在胎兒和成人細胞新生的同時亦伴有正常的細胞死亡，以此維持組織的正常細胞數量。此種正常的細胞死亡現象即稱為“計畫性細胞死亡”。

今年諾貝爾生理和醫學獎的得主是三位分子生物學家。表彰他們研究器官發育與“計畫性細胞死亡”（programmed cell death；又稱細胞凋亡，apoptosis）過程中的遺傳基因調控機制之重大的貢獻。三位科學家以構造簡單的線蟲為研究對象，在觀察線蟲的細胞生長分化過程中，發現多個能夠調控器官發育與計畫性細胞死亡的基因；並且證明包括人類在內的高等生物體內也有相對應的基因存在。三人的研究成果對於病理及疾病的醫療有極大的貢獻，對研究多種疾病的致病機制開創了新契機。

悉尼布倫南（Sydney Brenner，生於一九二七年，英國籍）1951年在南非威特沃特斯蘭大學完成了他的碩士學業，1954年取得英國牛津大學博士學位，現任職於美國加州柏克萊分子科學研究所。在英國劍橋研究期間，建立以線蟲為實驗生物模式，在顯微鏡下進行細

胞分裂、分化及器官發育的遺傳分析，奠定了今年諾貝爾得獎的基石。

約翰薩爾斯頓（John E. Sulston，生於一九四二年，英國籍）1963年獲英國劍橋大學學士學位，1966年獲劍橋大學博士學位，1966到1969年間在美國聖達戈“索爾克生物研究中心”做博士後研究，1969年到著名的英國MRC分子生物實驗室從事研究，1986年入選英國皇家學會，1992年到2000年間任英國劍橋桑格中心主任。他的貢獻在於找到了可以對細胞每一個分裂和分化過程進行跟蹤的細胞圖譜。他指出，細胞分化時會經歷一種“計畫性細胞死亡”的過程，他還確認了在細胞死亡過程中控制基因的最初變化情況。顯示特定的細胞會進行“計畫性細胞死亡”是正常細胞分化的一部分，並且分離出參與細胞死亡的第一個遺傳基因。

羅伯特霍洛維茲（H. Robert Horvitz，生於一九四七年，美國籍）先後於1972年和1974年取得哈佛大學生物學碩士和博士學位，後歷任麻省理工學院助理教授、副教授、教授。他發現了控制線蟲“計畫性細胞死亡”的主要遺傳基因，描繪出了這些基因的特徵，並且證實了人體內也存在相對應的基因。

● ■ ■ 細胞譜系（cell lineage）——從受精卵到成體

人體的所有細胞都是源自受精卵，當受精卵發展成胚胎細胞後，再經過一連串的生長、分化，形成各式各樣的細胞，例如：神經細胞、上皮細胞、血球等，再聚集成組織、器官，甚至一個完整的個體。因此，各種細胞間在根源上，具有關聯性，這種關係稱為細胞譜系（cell lineage）。研究調控細胞如何生長、分化、發育的基因，在生物學及醫學上有其重要性，例如使胚胎細胞分化成肝細胞、白血球等，便能治療一些重症病人。然而，此相關方面的研究是無法藉由單細胞生物（如：細菌與酵母菌）來完成的。換言之，因高等哺乳動物為多細胞生物使得研究的複雜性大為提高。反觀線蟲的構造簡單且為多細胞生物，因此被認為是進行高等多細胞生物研究最合適的模式系統。

● 計畫性細胞死亡

“計畫性細胞死亡”是細胞一種生理性、主動性的“自發性自殺行為”，這些細胞死得很有規律，似乎是按照計劃進行的，猶如秋天的枯葉片片凋落，所以這種細胞死亡又稱為“細胞凋亡”。“計畫性細胞死亡”在生物發育和維持正常生理活動過程中非常重要。人體內每天都有上億細胞誕生，同時又有上億細胞計畫性死亡，兩者處於一種動態平衡。如果該死亡的細胞沒有死亡，就可能導致細胞惡性增長，形成癌症。反之不該死亡的細胞相繼死亡過多，就

會影響組織器官的正常生理功能；例如受愛滋病毒的侵襲，不該死亡的淋巴細胞大量死亡，就會破壞人體的免疫力，導致愛滋病發作。

“計畫性細胞死亡”最初由發育生物學家發現，他們發現細胞死亡對胚胎發育的必要性。以人類胎兒之發育為例，手指與腳趾間的縫隙就是透過計畫性細胞死亡消除多餘的組織，而在腦部發育早期，過多的神經元細胞亦是由相同的機制排除。贏得本年度諾貝爾獎的三位科學家，發現在線蟲發育過程中，總共有一〇九〇個細胞，其中一三一一個細胞會自然死亡，這種自然的細胞死亡是由一群特殊的遺傳基因所調控。

● 模式生物—線蟲 (*Caenorhabditis elegans*)

布倫南早在一九六〇年就瞭解使用高等哺乳動物，進行細胞分化與器官發育的研究是很困難的，因此需要一個較哺乳動物簡單的多細胞生物體來進行實驗。他選定利用線蟲研究組織及器官的形成機制。線蟲的身長約一公釐，通體透明，壽命短，故能用顯微鏡來觀察其細胞的分裂成長。在一九七四年他首先利用化學物質乙基甲烷硫酸物（EMS）使基因產生突變，不同的基因突變會影響不同器官的發育，因此奠定了基因對器官發育的研究路線。在線蟲發育過程中，線蟲會長出一〇九〇個細胞，但其中有一三一一個細胞會進行“計畫

性細胞死亡”，故成熟的線蟲只有九五九個細胞。而每一個細胞都有六對染色體，包含將近一萬九千個基因，這個數目令人驚訝，因為比線蟲複雜的人類，也不過只有三萬多個基因。線蟲的基因有三分之一以上都可在人體找到，這個發現為遠古時期人類與蟲類是共同祖先的理論提供佐證。

●■■ 定位細胞譜系

薩爾斯頓於一九六九年加入布倫南的研究團隊，並且繼續布倫南的線蟲研究。他發展出新技術，研究線蟲從受精卵到成蟲的整個發育過程，發現在細胞譜系中有特定的細胞會走向計畫性細胞死亡。薩爾斯頓於一九七六年發現細胞譜系的固定性，即每一隻線蟲在成長過程中，均經過完全相同的細胞生長分化，而發育為成蟲。他後來又發現某些細胞會在特定部位、特定時間死亡，例如線蟲的神經系統在發育過程中，會有類似的情況發生。薩爾斯頓利用基因突變的方法，找出參與計畫性細胞死亡的遺傳基因；例如：*nuc-1*基因，他指出*nuc-1*基因活化後產生的蛋白質，是分解死亡細胞內的DNA所必須的。薩爾斯頓說，線蟲就像縮版的人類，只要看看形成線蟲肌肉的基因，就可直接瞭解形成人類肌肉的基因，因為它們一模一樣。他與同僚花了十五年的時間，才將線蟲的基因體序列解開，在一九九八年公佈的這項成就，獲得科學界的一致

喝采。此外薩爾斯頓也參與人類二十三對染色體解碼的重大工程。

●■■ 鑑別死亡基因

霍洛維茲延續布倫南與薩爾斯頓的研究工作，利用最新分子生物技術，探討遺傳基因對“計畫性細胞死亡”的調控程式。一九八六年他找到二個死亡基因（death genes）——*ced-3*與*ced-4*，並且證明必須先有這二個基因發揮功用後才能執行細胞的自殺程式。後來他又發現另外一個*ced-9*基因，它能與*ced-3*及*ced-4*交互作用而阻止細胞的計畫性死亡，他進一步發現人體也含有類似*ced-3*的基因。如今科學界已確定，線蟲體內所有調控細胞死亡過程的基因，在人類身上都找得到作用相似的基因。

線蟲的發育是一套新的實驗模型

●■■ 生物醫學研究的重要性

系統，其固定性的細胞譜系有助於遺傳學上的分析，而這也對許多學術領域具有相當高的研究價值，例如：在發育生物學及訊息傳遞功能的研究。甚至於在線蟲體內發現的死亡基因亦可在人體中找到相對應且功能相似的基因。現在我們已經清楚的知道調控人體細胞死亡的訊息傳遞路徑在演化上具備高度保留性，而在這條路徑上有同*ced-3*、*ced-4*與*ced-9-like*等相類似的分子參與。進一步瞭解“計畫性細胞死亡”的訊息調控

路徑對於現今醫學的突破是相當重要的。

戰勝疾病中發揮出重大的作用。

● 疾病與計畫性細胞死亡

在觀察線蟲的細胞生長分化過程中，發現多個能夠調控器官發育與“計畫性細胞死亡”的基因；並且證明包括人類在內的高等多細胞生物體內也有相對應的基因存在。三人的研究成果對於病理及疾病的醫療有極大的貢獻，對研究多種疾病的致病機制開創了新契機，如愛滋病、神經萎縮症、腦中風、心臟病等，都是因為過多的細胞接收到「計畫性細胞死亡」訊息，而不由自主的被迫死亡。又如癌細胞的形成是在“計畫性細胞死亡”的路徑上出現缺陷，而愈長愈多。科學家們發現，控制“計畫性細胞死亡”的基因有兩類，一類是抑制細胞死亡，另一類是啟動或促進細胞死亡。兩類基因的相互作用，控制細胞的正常死亡。如果能發現所有的調控基因，分析其功能，並找出促進或抑制這些基因功能的藥物，那麼就可加速癌細胞自殺，達到治療癌症的目的；或者提高免疫細胞的生命力，達到抵禦愛滋病的目的。目前一些國家的科學家已經開始利用“計畫性細胞死亡”的機制，研究可以治療多種疾病的新方法，一些醫藥生物科技公司已經開始在進行這方面的臨床實驗。不久的將來，由今年這3位諾貝爾生理醫學獎獲得者發現的“計畫性細胞死亡”機制研究，將可能在人類

