

2016 年諾貝爾生理醫學獎—— 細胞的飢餓遊戲

張志鵬

「我會尋找自己感興趣的題目研究，即使它不是一門顯學。
只要從基本下功夫，從不同的觀點著手，學術是永無止境的。」

——大隅良典教授

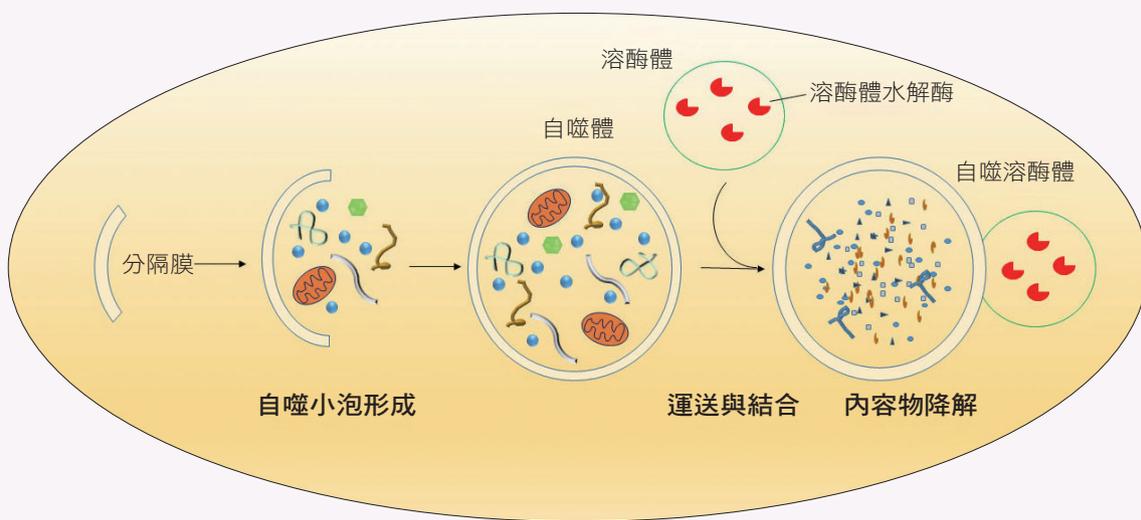
生物在飢餓狀態下會展現積極的求生潛能，處於飢餓狀態的細胞又是如何啟動一連串的反應，去克服重重的挑戰呢？2016 年諾貝爾生理醫學獎的得主大隅良典（Yoshinori Ohsumi）教授揭露了這個遊戲的準則。

日本細胞生物學家大隅良典教授在 2016 年獲頒諾貝爾生理學暨醫學獎，他研究的細胞自噬（autophagy）現象是探討細胞對於自己的胞器進行分解、回收的機制，其中英文 autophagy 來自於希臘語的「自我（self）」和「吃（eat）」兩字的結合。

細胞自噬是細胞重要的功能之一，在細胞處於飢餓狀態時，它可以透過自噬作用分解蛋白質和非必需的成分以產生能量，使細胞免於因養分缺乏而造成損傷。此外，細胞自噬能幫助清除受損的細胞結構，防禦病毒和細菌的入侵。但不正常的細胞自噬機制反而與癌症的發生有關，自噬功能降低也會觸發多種疾病的生成。



2016 年諾貝爾生理醫學獎的得主大隅良典教授



細胞自噬的過程

早在 1960 年初就發現了細胞自噬的現象，但是對於細胞自噬是如何發生、什麼基因在負責調控、其與疾病或細胞發育的關係如何等疑問則了解得非常少，直到大隅良典開始研究酵母菌始撥雲見日。

大隅良典，1945 年出生於日本福岡，一開始他念化學科，但後來因為興趣而轉到基礎科學。獲得博士學位後，在恩師今堀和友教授的建議下遠渡美國紐約洛克菲勒大學從事博士後研究，並在那裡奠定了研究小鼠體外受精的基礎訓練。

1988 年大隅良典開始經營自己的實驗室，他對酵母菌中負責降解蛋白質的液泡很感興趣，這個胞內構造就相當於人體中的溶酶體。為方便觀察酵母菌的液泡，他製造了一群缺乏液泡降解酵素的突變酵母菌，再輔以誘導飢餓的方式來產生液泡堆積，因此發現了酵母菌擁有細胞自噬的功能。

接著他以酵母菌為平台進行研究，並成為第一個找到控制細胞自噬關鍵基因

的人，這些重大的突破陸續於 1992 與 1993 年發表。這一細胞自噬基因的發現啟發了世界各地的研究人員積極投入探討細胞自噬在生物體中的功能，並開闢了一個新的研究領域。

細胞自噬的形成

當細胞遭受到環境脅迫或接收到養分或氧氣不足的訊息時，其訊號受體會把這訊息往細胞內回傳，使得細胞內多種脂質及蛋白質形成彎月狀的雙層膜構造，稱為分隔膜。這分隔膜會繼續產生新的膜而逐漸增大，稱作自噬小泡，並裹住受損的胞器或蛋白質。自噬小泡最後會關閉成自噬體，並把待分解的物質帶到垃圾處理場，在這裡指的是溶酶體。

自噬體外層膜會與溶酶體的膜融合形成自噬溶酶體，然而微酸性溶酶體內存有許多水解酵素，因此可藉由這些酵素把老舊的胞器或蛋白質分解為胺基酸，並銷毀

或回收再利用成為細胞的營養。過去的研究指出，細胞自噬與胚胎分化、細胞分化、壓力的適應等都有關，正常細胞固然可利用自噬作用進行細胞內重整，但是細胞自噬作用若失調就會產生許多困擾，不但影響細胞功能的正常運作，也會導致疾病的產生。

細胞自噬與免疫功能

細胞自噬途徑或自噬蛋白的獨特功能能夠調控生物體免疫系統的運作，但其間的關係複雜。細胞自噬可以透過和免疫信號分子之間的相互作用誘導抗體的生成、幫助細胞激素的釋放、活化淋巴球與免疫細胞、增加發炎反應等免疫功能，也能抵禦外來病原體入侵或進行組織修復等。細胞自噬作用也能負向調控免疫細胞的活化，以避免過度的免疫反應造成身體無法負荷或因而產生了疾病。

另一方面，免疫細胞所釋放的信號也能夠誘導或抑制細胞自噬作用的發生，進而幫助其他細胞清除老舊胞器蛋白質或清除病原體等功能。整體來看，細胞自噬與免疫及發炎反應能彼此調控，互相影響，因此如有一方產生了問題，便可能導致疾病的產生，如發炎性腸道疾病克隆氏症、氣喘、自體免疫疾病紅斑性狼瘡、潰瘍性腸炎等。

細胞自噬與病原菌感染

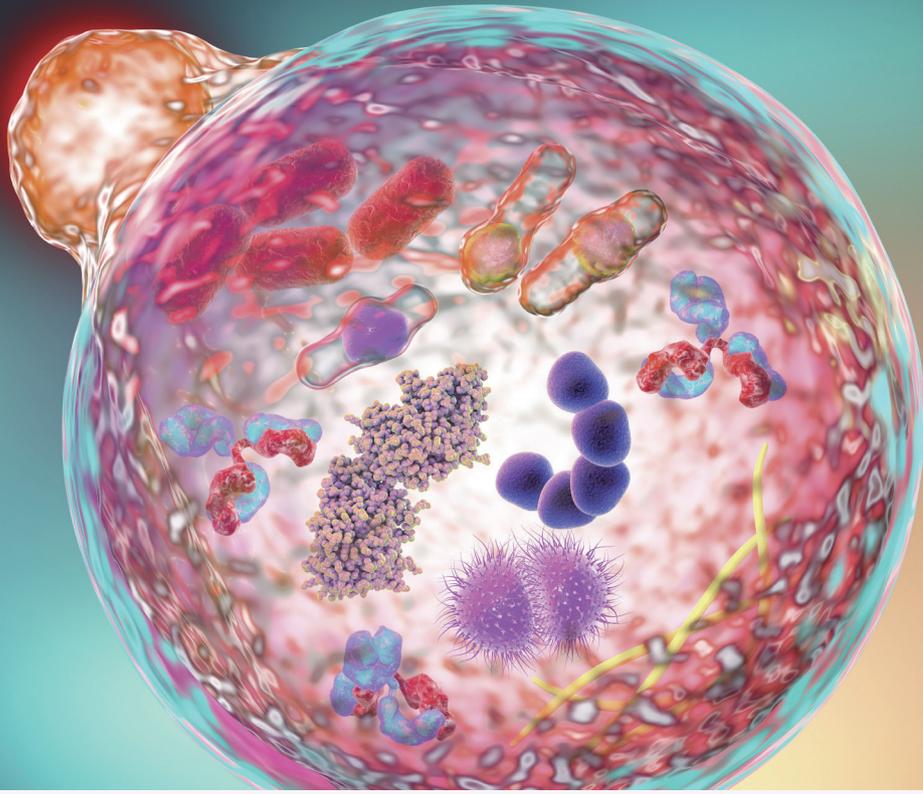
細胞自噬會在不同的壓力或刺激下啟動，對於細胞而言，感染也是一種刺激，病毒和細菌的感染則是造成人類疾病或死亡的重要原因。許多研究都證實，細胞自噬能夠做為細菌及病毒入侵時的防禦機制，

保護宿主細胞。細胞自噬能夠清除存在於細胞內的細菌，細胞內的病原體像是結核分枝桿菌，被巨噬細胞吞入後能透過抑制吞噬體成熟而在宿主細胞內存活，並在細胞內複製。這時細胞自噬的作用便是克服分枝桿菌對於吞噬體成熟的抑制，使得分枝桿菌無法在宿主細胞內生存，減少了肺結核發生的機會。

另外，也發現細胞自噬能夠清除被吞噬後逃脫至細胞質的A群鏈球菌，以及能夠透過辨認損傷的沙門氏菌包含體，進而包裹住傷寒桿菌並進行清除作用。雖然細胞自噬具有可幫助宿主細胞清除細菌的作用，然而目前已知也有些細胞內的細菌能夠免於自噬作用的清除，而得以存活及複製，例如福氏志賀氏菌、李斯特菌等。

細胞自噬也會利用不同的作用方式扮演對抗病毒的角色。在對抗病毒時，細胞會產生第一型干擾素來抑制病毒的複製，科學家首次發現在水疱性口炎病毒感染細胞時，自噬體可以幫助細胞辨識病毒顆粒，進而誘發抗病毒的第一型干擾素抑制病毒。另外，細胞自噬也會把感染細胞內的病毒蛋白表現到細胞表面，讓巡邏的免疫細胞發現，進而清除受感染的細胞，以降低其他細胞受感染的機會。

當然，如同對抗細胞內的細菌，細胞自噬體也可以包裹住其中的病毒，再透過溶酶體中酵素清除病毒的蛋白質或遺傳分子，抑制病毒的複製，如對抗疱疹病毒。另一方面，有些病毒反而會利用自噬機制促進病毒在細胞內的生長複製，例如登革熱病毒、帶狀疱疹病毒、人類乳突病毒、B型肝炎病毒、流感病毒等。由此可知細胞自噬對於不同病原體的生長及複製各扮演著黑白不同的角色。



細胞自噬體可以包裹住細胞內的病毒，抑制病毒的複製。（圖片來源：種子發）

細胞自噬與神經退化性疾病

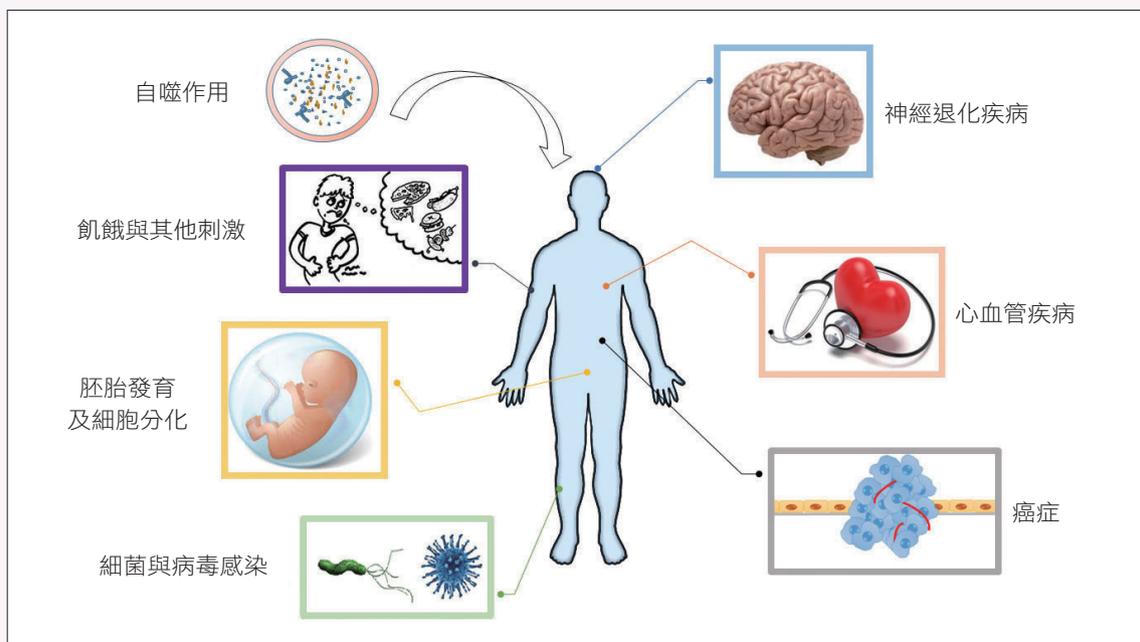
大腦與脊髓是由神經元細胞所構成的，這些神經元細胞有其特殊的構造，可以透過電化學信號快速且準確地傳送訊息給其他細胞控制各種的生物功能，如調控自主性與非自主性運動、外來訊息的處理、協調各個組織與器官，並做出決策等。一般而言，神經元細胞的再生能力較差，一旦受到損傷而死亡，會造成不可逆的神經功能喪失，進而引發神經退化性疾病，例如阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症等。

探討細胞自噬與神經退化性疾病的關聯是起自觀察老鼠的實驗，研究人員發現在神經元細胞缺乏細胞自噬作用時，小鼠會出現運動功能的缺陷，如異常肢體緊扣、反射和協調運動的減少等。

此外，在這些缺乏細胞自噬作用的神經細胞裡，堆積著許多無法被清除的蛋白質，使得神經細胞中毒，甚至導致死亡，如上述的阿茲海默氏症中的 β 澱粉樣蛋白、帕金森氏症中的 α 突觸核蛋白與亨丁頓舞蹈症中的含聚谷氨酸蛋白。這些毒性蛋白無法順利清除，可能是因病患神經細胞中的細胞自噬調控機制出了問題。

細胞自噬與心血管疾病

導致心血管疾病的原因眾多，目前已知和細胞自噬作用相關的有心臟肥大、心衰竭、心肌缺血再灌注、動脈硬化等。正常情況下，心臟細胞可藉由自噬作用來分解損傷的胞器，並藉此獲得能量，也避免了因粒線體受損而致的活性氧物質傷害，淘汰老舊的蛋白質，保持心臟細胞內環境



細胞自噬所影響的層面

的穩定性。但因為自噬作用同時扮演著雙重角色，如果自噬作用過度地進行，反而會使細胞走向死亡並演變成病態性心臟肥大，進而引發心絞痛、呼吸困難、水腹等症狀。

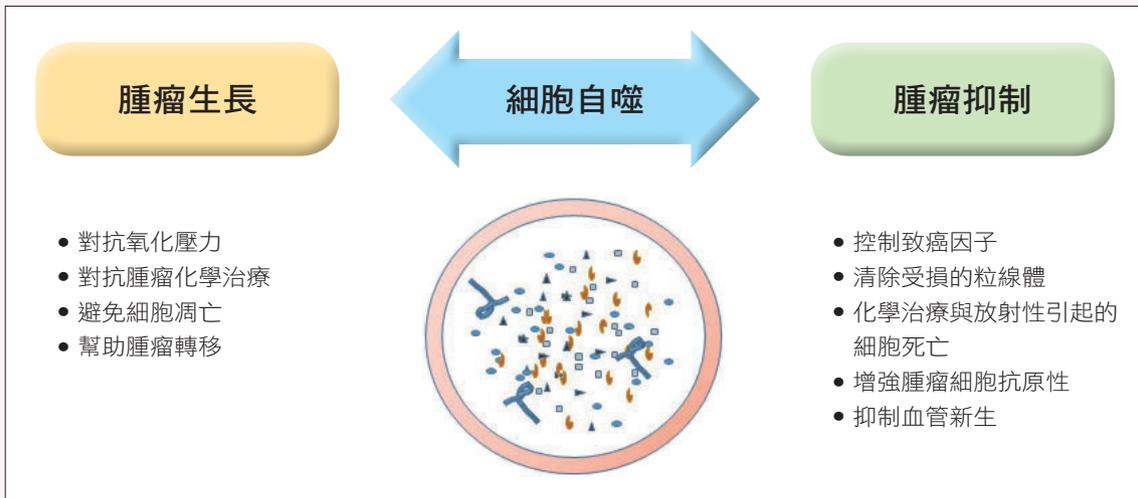
研究指出因為自噬作用引起的心臟肥大，也會導致心衰竭，並且伴隨年紀增長而更嚴重。心血管疾病中高致死率者包括急性心肌梗塞，梗塞後的血管早期再灌流是最重要的治療方式，但缺血再灌流損傷卻也容易導致心衰竭和心律失常。已有研究證實，這現象和心肌細胞的自噬作用密切相關，缺血階段時的自噬具有保護作用，而在再灌注階段，自噬作用反而造成心肌損傷。

細胞自噬與癌症

人體是由無數細胞所組成，這些細胞會經過分裂、代謝、生長，或修復損傷，這些現象都是由某些基因所控制的。當這些基因受損時，其所製造的異常蛋白質會驅使細胞不正常地增生、分化，它們在身體中累積成塊就形成「腫瘤」。腫瘤分為良性與惡性，其中惡性腫瘤就稱為癌，癌細胞甚至會破壞周圍組織而轉移。

細胞自噬則是維持細胞內蛋白質恆定的一重要系統，可以清除異常蛋白質，因此抑制腫瘤的發生。但研究發現，當癌細胞生成後，大量生長複製的癌細胞會啟動細胞自噬來抵抗周遭環境的壓力，如缺氧、飢

從對抗細胞飢餓，到清除病原菌，甚至到控制腫瘤生長，細胞自噬都扮演著非常重要的生理與病理的調控角色。



細胞自噬在腫瘤生成的雙面角色

餓或抗癌藥物的治療等。最近研究更顯示癌細胞在轉移到其他組織的過程中，細胞自噬的高度活化能幫助癌細胞適應血液或異地組織的環境。其中詳細的機制與造成這些現象的原因，都尚待釐清。

針對細胞自噬作用進行癌症治療一直是科學家努力的目標，若能增強或抑制細胞自噬功能，可能會對抗癌的工作有幫助。目前臨床上用來治療瘧疾的奎寧就是細胞自噬的抑制劑，把奎寧和常用的化療、標靶藥物結合，抑制癌細胞的自噬能力，初步看起來也頗有效果。

因為大隅良典教授的研究，我們得以知道從對抗細胞飢餓，到清除病原菌，甚

至到控制腫瘤生長，細胞自噬都扮演著非常重要的生理與病理的調控角色。細胞自噬扮演著多元的角色，沒有絕對的好與壞，因此需要了解在不同壓力刺激及環境下，細胞自噬功能的發生及其影響，藉此來控制各種疾病的進程，甚至是抑制疾病的產生。

張志鵬

成功大學醫學院微生物暨免疫學研究所