



尋找青春之泉 (Searching For The Fountain of Youth)

生物化學暨分子生物學研究所 呂愷、王星喬

從古自今，人們渴望長生不老，不論在正史，傳說都常有追求長生不老的事蹟。例如，史記中，秦始皇曾派遣徐市耗費巨資結合人力物力，追求長生不老藥。在西洋的傳說中，從前五世紀的希羅多德斯(Herodotus)，三世紀亞歷山大浪漫史(Alexander romance)，到十一世紀歐洲傳說人物普雷斯特·約翰(Prester John)的故事中，都可見到尋找青春之泉(Fountain of Youth)的蹤跡，甚至西班牙拓荒者，胡安·龐塞·德萊昂(Juan Ponce de León)，就是為了尋找青春之泉，而成為第一人航行到現今的佛羅里達。所以不論東西方，人們都非常渴望長生不老。

而在古代典籍上，也出現了不少可能的延年益壽的藥材，例如：人乳，於明朝李士材《雷公炮製藥性解·人部》中計載，味甘，性平無毒，入心肝脾三經，主健四肢，榮五臟，實腠理，悅皮膚，安神魂，利關節，明眼目，久服延年，而李時珍《本草綱目》亦有提及，人乳可治“虛損勞、虛損風語、中風不語。在另一古代醫學經典《神農本草經》中，也提到人參可補五臟，安精神，定魂魄，止驚悸，除邪氣，明目開心益智。久服輕身延年，靈芝可補肝氣，安魂魄，久食，輕身不老，延年神仙。

那科學上，延年益壽的藥物開發要從哪裡下手呢，了解生物體老化(aging)原因到底為何為成為首要目標？在1965年，由Hayflick首先觀察到在細胞繼代培養(cell subculture)多代後，正常人類細胞的生長速率會降低，

此現象稱為細胞老化(cellular senescence)。而在之後的研究發現，這樣的細胞老化現象跟染色體端粒的縮短(telomere of chromosome)有著密不可分的關係。除此之外，細胞若受到DNA受損或是其他環境中不利生長的壓力等，亦會導致細胞老化現象出現。而近年的研究，更是指向細胞老化跟生物體老化有很大的關連性，例如：老化細胞分泌促發炎性細胞介素(pro-inflammatory cytokines)，趨化因子(chemokines)和細胞外基質蛋白酶(extracellular matrix proteases)，這些因子會引發老化細胞的累積並進一步導致身體功能障礙及相關疾病。老化細胞在許多慢性病、老化功能障礙的組織病理切片中皆可發現，且老化細胞的比例跟老化症狀發生率有著相當高的相關性。此外，已有不少實驗證明，選擇性的以藥物清除老化細胞可以延緩組織切片上出現的老化病理症狀。由此可知，若要開發出真正延緩老化的藥物，可以從目前科學上已知的細胞老化機制下手，或者以細胞老化的特徵為基礎，開發可以專一性清除老化細胞的藥物。

抗衰老藥 Senolytic drugs 就在這個概念下誕生了。Senolytic drugs 是一類旨在通過選擇性誘導老化細胞死亡來延緩衰老過程的新型藥物。這類藥物為何可以專一性殺死老化細胞呢？那就要從老化細胞與年輕細胞的差異性說起，抗細胞凋亡機制 (anti-apoptotic mechanisms)，會被老化細胞表現進而生存下來，所以干擾這些保護機制就有可能可以選擇性去除老化細胞。最早期的 Senolytic drugs 在 2015 年發表，這個藥物開發以其在 2011 年的研究為基礎，當時發現可以利用專一性誘發老化細胞凋亡訊息傳遞路徑 (apoptotic pathway) 相關基因來專一性去除老化細胞，並透過實驗證明此方法真的可以使患有老化疾病的老鼠變健康且改善了多項因老化而衰減的生理機能。

在 2015 年，利用大規模篩選(screening)的方式，以現有美國食品藥物管理署(U.S. Food and Drug Administration, FDA)核准上市的藥物作為標的，選出符合可以抗細胞凋亡機制的已核准藥物作為潛在的 Senolytic drugs，結果找出兩種符合的藥物，分別為 dasatinib 及 quercetin，兩者原本皆為抗癌藥物(anti-cancer drugs)。測試結果發現，這兩個藥物的確對老化細胞具有專一性，且同時使用效果最佳，更令人興奮的是，在動物實驗上，不論是利用輻射誘導老化，自然老化或基因缺陷的早衰症老鼠，施打此二藥物可以降低體內老化細胞的量，且心臟功能、血管收縮舒張、運動能力、骨質密度及綜合老化相關的病理學綜合評估等指標，皆有好轉的現象。雖然有一些副作用導致這兩個藥物目前在 senolytic drug 的評估上尚未進入臨床試驗，但這個研究算是向開發延緩老化藥物邁出一大步，以及改善慢性老化相關疾病如心血管疾病、骨質疏鬆症等等做出貢獻。