



老化與長壽

微生物學研究所 曾紀綱助理教授

長生不老藥一直是歷代皇帝一生追求的梦想，然而古今中外從沒有人求得長生不老的仙丹，即使生活在科技發達的現代，許多科學家仍然投入一生的研究去追求長生不老的秘方。1961 年，美國生理學家 Leonard Hayflick 在培養人類細胞的實驗中發現，人類細胞無法永無止盡的進行複製，大約分裂 40-60 代後隨著進入細胞休眠狀態，由於生物必須藉由不斷地分裂來替補與修復不堪用的部位，進入休眠的細胞大多無法自我修復，接著累積各種殘缺而變得不堪使用，最後將面臨死亡，這個過程稱為老化。老化的機制一直被認為廣泛存在於多細胞生物體中，因此認為找出抗老化的基因便能打開這道有違天命的枷鎖。

既然老化是個每個生命的必經過程，這個過程的長短是否是可被預測的呢？1970 至 1984 年間，由美國 Elizabeth Blackburn、Carol Greider 與 Jack Szostak 三位科學家的研究提出了適當的答案，這個答案藏在染色體的末梢結構——端粒（Telomere）與其維持此結構的酵素——端粒酶（Telomerase）。端粒是由重複去氧核糖核酸（DNA）片段（在人類為 TTAGGG）組成的去氧核糖核酸序列，並且結合上特定的蛋白質組所形成的去氧核糖核酸與蛋白質複合體，位於細胞染色體末端保護染色體末端的基因避免受到破壞，端粒酶是維持端粒的重要酵素，缺乏此酵素則會導致許多的提早老化的神經退化疾病。

正常人類體細胞不表現端粒酶活性，因此端粒在細胞分裂時都會少掉一部份的序列，端粒的流失理應喪失繼續保護染色體的能力而導致遺傳基因的流失，但有趣的是端粒短到某種程度（Hayflick limit）後，細胞也就會進入休眠狀態而不再複製，因此端粒的長短決定人類老化的程度，也成了細胞老化的關鍵計時器。Blackburn、Szostak、和 Greider 教授因其貢獻而共同獲頒 2009 年諾貝爾生理醫學獎，近年科學家也發現許多內在或外在因素會加速老化過程，其中包括氧化物質、病毒感染、和破壞核酸的外來因素（如紫外線、抽菸、酗酒等）。

生命週而復始，一般認為細胞老化機制是正常細胞必經過程，但生命往往是無法被約束的，生命會掙脫桎梏，正如電影「侏羅紀公園」（Jurassic Park）裡的一句名言：「生命會找到自己的出路（Life will find its way out.）」，破壞這個定律的神秘生物近期被科學家找到了一銀杏樹，植物界的「活化石」。銀杏樹早在 2 億 7 千萬年前就已出現在地球上並且為世界上最古老的樹種之一，銀杏樹是如何歷經地球 4 季冰河運動的嚴峻氣候而存活呢？為何銀杏能夠長生不老並對抗疾病呢？這些問題環繞在科學家心中已久。

美國北德州大學研究員迪克森（Richard Dixon）研究團隊針對 3 至 667 歲的銀杏樹進行實驗結果發現，銀杏樹不像其他植物在某個時期後開始衰老，無論老少，銀杏樹都能製造對抗壓力的化學物質，包括抗氧化劑、抗菌劑和植物激素，除此之外，銀杏基因排序中並無發現衰老和死亡程序，因此高齡的銀杏樹能不受歲月的侵蝕，和年輕銀杏一樣擁有生育能力，且可以盛產果子，年老的銀杏樹對抗壓力源的能力不會隨著年紀漸長而衰弱。

人們相信打破老化機制理應能永續生存，長久以來，控制衰老的細胞路徑一直是科學家深入研究的主題，找尋延長健康壽命的藥物更是從未間斷過的研究方向，美國科學家 Pankaj Kapahi 博士利用秀麗隱桿線蟲為模式生物研究基因調控對生物壽命的延長，他們的研究中發現改變胰島素轉導（IIS）和 TOR 路徑遺傳個別的突變分別能延長秀麗隱桿線蟲長壽命 100%（IIS 路徑）及 30%（TOR 路徑），令人驚訝的是雙突變體的線蟲壽命卻增加了 500%，從原本 3~4 週的壽命一口氣延長至六個月，儘管此兩個路徑彼此間如何協同作用發揮 $1+1=5$ 的功效尚不清楚，但這項研究也為未來尋找長壽基因提供了希望。

細胞路徑協同作用的加成效果是否也發生在人類體內仍然是個謎，但協同作用的發現也解釋了為什麼科學家長久以來無法找出對抗老化的「單一關鍵基因」，對抗老化已達到壽命的延長，是需要靠著細胞內不同的基因調解路徑彼此間錯綜複雜的交互作用，或許有朝一日科學家會找到破壞此平衡的藥物，以達到壽命的延長，水能載舟，亦能覆舟，但壽命的延長將會伴隨老齡化社會來到，科學家正在尋找能夠增加壽命的仙丹，也必須找尋老齡化人口老化相關疾病的療法。

美好的事物總是深植人心，但是似乎不能只用一句話來代替生命的全部，生命擁有缺陷才會造就耐人尋味的人生，或許好好的把握在當下，才是明智之舉。