漫談1978年度諾貝爾醫學獎得主



藥理研究室：鄭瑞棠
廖碧蟾

一、前言：

去年授課時，在諾貝爾醫學獎得主發表後，曾有同學多次建議，要求介紹該等研究成果和內容。無奈，該等內容難以參加在筆者擔任的課程中，而一直未能如願。謹此，借用杏園社的一個篇幅，期將該等內容聊加介紹，願有助於諸位同學！

二、一九七八年度醫學獎金得主的經歷：

誠如衆所皆知，1978 年度諾貝爾醫學獎（Nobel prize in medicine ）得主是美國的Dan Nathans 和Hamilfon O. Smith 教授及瑞士的Werner Arber教授等三人。三位教授皆從事於分子生物學（ molecular biology ）的研究，本次得獎的理由是：他們發現了限制性酵素一在分子遺傳學上有極大的貢獻。

「限制性酵素」這個概念和名詞是由Arber教授首先提出的，他於 1929 年在瑞士誕生，現任巴契爾大學微生物學教授。1958 年在日內瓦大學取得博士學位後，他曾到美國的南加州大學當過研究員（ Research Associare ），歷任日內瓦大學的分子遺傳學教授和美國加州大學濾過性病毒研究所的客座教授，於 1971 年始在巴契爾大學任課至今。Arber教授是對於細菌轉化的限制性和修飾作用有極深造詣的專家，由 1960 年初到現在爲止，他都一直從事著這方面的研究工作。

將這項限制性酵素單離抽出的是Smith 教授，他是1931 年誕生於紐約的美國醫師。於 1956 年在美國醫學權威學府 Johns Hopkins 大學取得博士學位後，曾於密西根大學的人類遺傳學研究所當過研究員，目前乃母校微生物學的教授。Smith 教授爲人謙虛寡言，不同於時下喜好宣揚的美國科學家。對於本次自己能抽出限制性酵素，他也表示這完全是「偶然」和「徼幸」。同時，他曾再三表示，這項研究成果中，他的門生wilcox 博士也有極大貢獻。（ wilcox 博士於研究所學生時代跟隨著他從事這項酵素抽出工作，wilcox 博士也因這項成果而取得學位。）Smith 教授這種不將門生成果標示爲自己成就的作法，乃是目前美國科學界難得一見的現象。

將限制性酵素實際運用在醫學方面的是Nathans教授，他係出生於 1928 年的美國人。於 1954 年在華盛頓大學取得博士學位後，曾於 1969 年到以色列從事研究工作。現任Johns Hopkins 大學的微生物學主任，也就是Smith 教授所在研究所的主任。Nathans教授曾經是蛋白質生合成的研究專家，目前正致力於癌細胞和致癌性濾過性病毒（尤其是ＳＶ40 ）的核酸研究工作。

三、限制性酵素：

大家都知道，生物的起源和遺傳係賴DNA 來進行的，DNA 就是由Adenosine（ A ）、Guanosine（ G ）、Thymidine（ T ）和Cytidine （ C ）四種核酸在磷酸結合的協助下，以螺旋狀長鏈體存在。通常，A和T、G和C易以氫鍵結合而對稱吻合，生物的差異和遺傳的特色乃基因於A、G、T、C四種核酸排列的不同。例如：微小的濾過性病毒就擁有 5 千對左右的核酸，而人類則有 50 億對左右。

限制性酵素就是能將長列的DNA 分子在特定的核酸部位加予分解、切斷的酵素。目前認爲該酵素又可分爲：第Ⅰ型和第Ⅱ型兩種，而依作用點之差異又可劃爲：Hind Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ等三種亞型。

細菌在轉化時具有限制性和修飾作用這觀念乃由Berfani 博士在 1952 年首先提出，係利用下列實驗結果來加予證實：寄生於B型大腸菌的 λ - phage（大腸菌體內的一種濾過性病毒），在B型大腸菌體內有極良好的增殖率，但若將其移植到K 12 型大腸菌體內時，則發現其增殖率降爲原有的萬分之一左右。同樣的，將寄生於K 12型大腸菌體內的 λ - phage 移植到B型大腸菌體內時，其增殖率也會大大地減低。因此，他認爲 λ - phage 在大腸菌體內於增殖時，會先行修飾作用，經過修飾後的 λ - phage 有如已被標號般地被認出是屬於自己體內者或是外來者。對於外來物質，細胞體內會進行限制作用，因此，寄生於B型大腸菌體內的 λ - phage 被移到K 12型菌體時，會被認出是外來物質，增殖作用因被限制而大大地降低了。這項限制外來物質在體內增殖的分解酵素就是「限制性酵素」。

根據本次諾貝爾獎金得主之一的Arber教授說法，修飾作用可能係起因於DNA 分子中的特定部位產生了甲基化（ meth ylation ）。就好像戰爭時，讓自己的兵團配予標誌，因此，對於未配有標誌的入侵者即能以敵兵處理。也就是說，細胞增殖的限制性係針對未加修飾的DNA分子進行分解作用的現象。

關於第Ⅰ型限制酵素，係由瑞士的Arber教授和來自美國的S. Linn 博士共同於 1968 年，自B型大腸菌單離精製者。但在同時，哈佛大學的馬歇森博士和顏博士（Dr. Meselson and Dr. Yuan）也自K 12 型大腸菌體中發現了同一酵素。不論是取自B型大腸菌或得自K12型大腸菌者，第Ⅰ型限制酵素對所有DNA 都進行分解作用，因其作用缺乏特異性，故較少應用在醫療方面。

第Ⅱ型限制酵素爲一作用比較特殊的酵素，也就是本次得獎的主要酵素。第Ⅱ型限制酵素的主要特性是對自己本身所具有的DNA 無有侵害作用，而只會分解來自體外的ＤＮＡ。雖然，Smith 教授等非常謙虛地表示這項發現係「偶然」地自流行性感染菌（ Haemophilus influenzas）體中所發現的，經其研究室主任Nathans

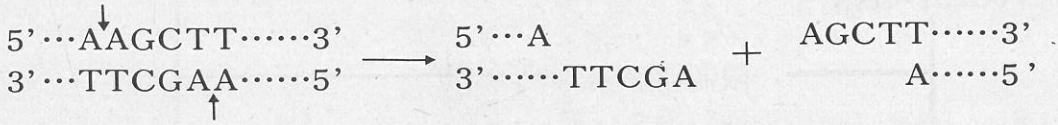


圖1. 限制性酵素Hind Ⅲ的認識部位及其切斷型式。

教授運用在癌細胞ＳＶ40 的ＤＮＡ切除功能後，第Ⅱ型限制酵素在生物科學研究工作上便劃出了創新的一頁！

第Ⅱ型限制性酵素裡， Smith 教授等人本次所抽出的是Hind Ⅲ型酵素。限制性酵素具有對長鏈ＤＮＡ螺旋體，在固定的核酸結合位置上做切斷的分解工作。Hind Ⅲ型酵素所認知的固定核酸位置就如圖１所示般，然後，這個酵素會在固定位置上做分解工作（正如圖中的↑記號）將長鏈切斷。另外，大家都知道，核酸的排列是呈對稱性者，因此，這項酵素的作用點也就有對稱性的兩個部位了。（圖１）

限制性酵素就是依照這種作用型式，在固定位置上，對於外來的ＤＮＡ排列做切斷工作。根據研究的結果：具有約５仟對核酸排列的致癌性濾過性病毒ＳＶ40 的ＤＮＡ行列中，Hind Ⅲ型酵素所能認知的固定位置計有６處，因此，這項酵素可將之切斷成六片，而使之喪失功能。換言之，這項限制性酵素就有如剪刀般地，能在固定位置上將長鏈的ＤＮＡ剪切成數斷片。

四、限制性酵素在醫學上的用途：

大家所關心的事乃是這項限制性酵素的發現究竟何以能名列諾貝爾醫學獎金得主？筆者謹略做下列的說明：

第一、限制性酵素的發現啟發了遺傳學和分子生物學研究工作新的旅程。大家都知道，人體ＤＮＡ的排列約由數十億對核酸所組成，而ＤＮＡ的排列乃關於遺傳的一項主要基因。雖然，我們已經知道許多先天性異常疾病或是癌症的出現，可能是遺傳性ＤＮＡ的錯亂所致，但是，一直都因著人體ＤＮＡ內核酸的排列太長，而未能有所進展。限制性酵素的純化成功，能幫助學者們將長列的ＤＮＡ切斷成所欲的短片，在研究發展工作上有極重要的功勞。繼 Smith 教授之後，有很多新的限制性酵素也被發現了，期待已久的遺傳性基因也就一一實際地被單離出來。例如：免疫蛋白（ Immunoglobulin）的遺傳基因已可純化出，其立體結構也即將被敞明。人類即可因此而對生物的發生和分化的基理有更進一步的瞭解。

第二、利用遺傳基因導入方法，可在細菌體中製造出許多激素或人體必需物質。例如圖２所標示者，我們可以將帶有所欲製造物質訊息的遺傳性ＤＮＡ和一種搬運性的ＤＮＡ（ Vecfor ＤＮＡ ），在試驗管中，利用限制性酵素將之切斷。被切成片斷的遺傳性ＤＮＡ會和搬運性ＤＮＡ在結合輔助酵素（ ＤＮＡ ligase ）的協助下，呈相對互補性的配位結合，因而形成一種新的ＤＮＡ結合體。這一配有原訊息的新ＤＮＡ結合體可移植到細菌的細胞體中，通常，將細菌的細胞體用氯化鈣液處理後，即可輕易地移入ＤＮＡ結合體。這一配有原來基因的結合體，可安定地在細菌體中進行分化和增殖，故將大量的細菌培植後，即可得出所欲之物質。（圖２）

利用這種實驗方法，美國加州大學的Boyer教授等即在大腸菌體中成功地製出了somatostatin，而Gilbert博士等也正研究胰島素在大腸菌體中製造的工作。另外，日本的中西重忠博士（京都大學）也將ＡＣＴＨ的遺傳基因成功地移入了大腸菌體中，相信近期內即有大量而且價廉的ＡＣＴＨ製劑出現。最令人興奮的是，濾過性病毒的有效抑制素 interferone的遺傳基因也能順利地移入細菌體中。價廉的 interferone上市後，將爲臨床醫學上的病毒治療學提供難予預測的療效，流行性感冒、病毒性肝炎等皆可迎刃而解。

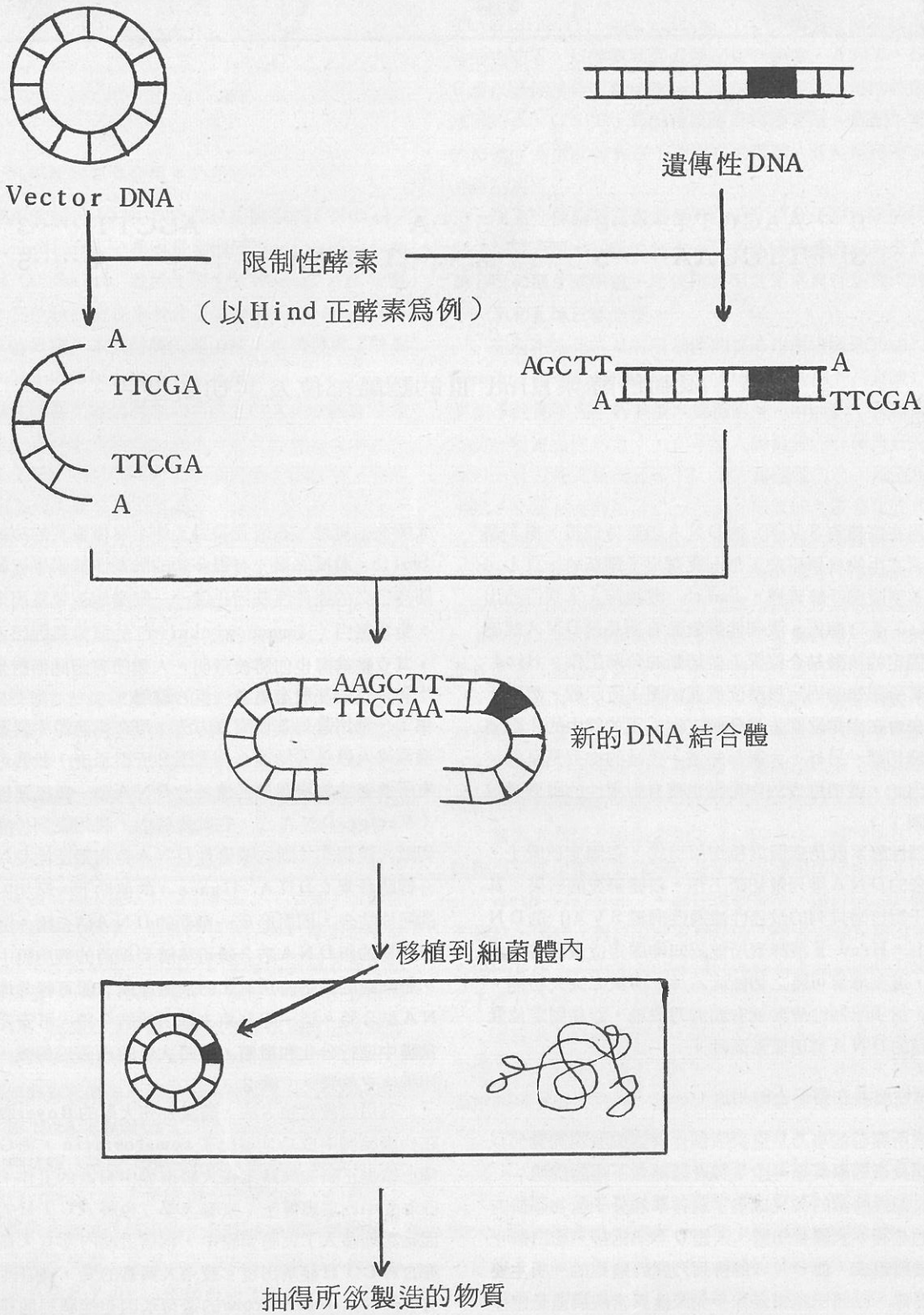


圖2 利用限制性酵素可製造人體必需物質或激素。黑色方塊係表示帶有原來基因的DNA　利用在細菌體內的分化，可製得價廉的必須物質。

五、筆者對本次得獎的愚見：

儘管有一些人反對本次得獎的三位教授，認爲他們的發現是純粹「偶然」的，只將限制性酵素單離出並略加運用而已，在當代的分子生物學演化史上根本無多大貢獻。但是，筆者深信本次三位得主應該得之無愧，因爲諾貝爾獎金是針對在本身研究領域內有特殊成果的學者們做鼓勵性的表揚而已。本次的得主們確實在分子生物學研究史上默默無聞，但是，他們的研究成果爲綻出無限的希望，提供了更新的構想。因此，對於他們這項功績，我們是值得欣服。同時，本次諾貝爾獎金考選委員之一的P. Reichard教授也曾下了這樣的一段評語：「It was a quick and easy choice this time. The laureates were so obvious in their field.」

鑑於本次得主的經歷和成果，筆者認爲下列數項是值得我們深慮的：

第一、本次得主們大多衝出了本身所原有的研究課題，才能創出新的構想和尋得新的物質。在1960年左右，分子生物學耀起的時期，除了Nathans教授係原有蛋白質生合成的研究專家以外，Arber教授和Smith教授兩位尚未在分子生物學研究工作上著手，兩位本是細菌學方面的專家。尤其是Smith教授，他放棄了一般分子生物學家所注目的大腸菌，而著眼於流行性感染菌，因此才能順利地發現第Ⅱ型限制性酵素。科學家們往往喜愛把自己困圍在一個小天地，就有如在自己小小的研究室裡，因此，所能接觸到和所思慮到的，儘是一些身旁的小世界。當然，科技的日愈進步，要求的也就愈「精」和愈「專」。但是，在「精」和「專」的狀態下，我們也絕不可忽略自己的研究領域和現代的關係，及對人體貢獻的本質。誠如日本九州大學教授江上不二夫博士所說者：「科學的本身並不是在於競爭，科學整體的發展乃由全球學者通力所致成。」因此，帶著自己所習得的專長，配合國家和人類的需要，將眼光放開地走出自己的微小領域，實是當務之急。相信在新的境界中，或許我們也將可「偶然地」尋出日夜思索的答案。

第二、新物質的發現往往出自「偶然」，但是，能夠在「偶然」中取得成功的人，大多是不任意輕視或忽略任何一件小事者。在上課時，筆者曾多次強調：大地儘是我們研究的對象，萬物皆是我們探尋的物質。翻閱昔往的醫學發展史，可知有許多治療藥物皆得自大家所忽略物質，無限的療效皆因學者本身在旁人不敢進行況狀下的「偶然」成功。一般同學都認爲：從醫、牙學系畢業，理當當個醫師好好享受豐厚的收入，關於醫德的矯正問題暫且不提，筆者謹希望各位同學將來行醫時若遭遇到問題，不論是大或是小，是臨床方面或基礎醫學方面，一定要有決心：「勢必把答案尋求出來！」即使需放棄百萬元的收入也盼能回到研究室。倘使我輩青年皆能有此信念，醫學在內也會在「偶然」中創出嶄新的一頁。

第三、新的問題將會連續地出現。遺傳基因研究成功的一面，分子生物學家們也開始有了新的困擾，因爲若將該等科技誤用的話，可能造成人類絕滅的危機。儘管美、日方面的學者們皆有自律限制的約定，但是，這項危機的預防仍是不可忽視。舉一個最簡單的例子：當全力地在培養製造ＡＣＴＨ的大腸菌時，這項大腸菌不愼地感染到人體後，會在腸內製造大量的ＡＣＴＨ。這樣的話，在臨床的症狀上可發現病人呈現圓月型浮腫臉，血壓上昇、色素沉澱、消化管潰瘍、糖尿病惡化等等現象，檢查腦下垂體機能却無腫瘤，如圖此新的疾症皆將隨之出現。因此，希望大家在心理上應該早有所備。

第四、諾貝爾獎金只是一種鼓勵性的象徵物，它並不代表科學界的最高權威。該項獎金係用來鼓勵在自己研究領域中有卓越成就的科學家們，該項獎金得主並不能代表其爲該研究界的最優秀者。反之，有許多不求名利而日夜默默地在從事研究工作者，才是值得我們去佩服的。諸如在本次得主們將限制性酵素發表後，將之擴大運用爲激素的培殖、生產的學者們才是有助於醫學發展的工作者，但是，他們並未計較該項獎金。不論在國內外，許多人將諾貝爾獎金誤認爲是科學家的最高榮譽，是學術界的最高權威，而忽略了該獎金乃是用來鼓勵學者研究的基本精神。因此，有許多人不擇手段要想「贏」得這項獎金，而傳出不少

諾貝爾獎金的幕後新聞。諸如：十九世紀時，有助教竊取教授的研究，領先發表而獲得了諾貝爾獎金。乃至最近兩次諾貝爾和平獎得主的異論等等更是衆所皆知。雖然，評審僅由少數委員集團組成，在審核時難免流於「情面關係」。但是，只要我們視之爲鼓勵性而不誤爲係最高權威性，事端也就無從問起了。反之，何不自問：「我的工作對促進人類的健康有多少的幫助？」相信這才是每位衞生工作人員所應體念之事。

六、結論：

除了將1978年度諾貝爾獎金的醫學獎得主聊加介紹外，筆者謹就於個人的觀點做了些說明，並表示了一些愚見。當然，基於筆者見識淺薄，錯誤之處乃有所不免，謹寄望諸先進賜予修正與指教。同時，同學們若在讀後本文而能與筆者有所同感的話，乃係筆者極大之榮幸！

最後，筆者希望再强調一次，諾貝爾獎得主並非即是最高權威者。例如：就本次的三位得主雖然發現了限制性酵素，但是，並未意謂他們分子生物學界的最高權威者。相反地，我們當衷心地欣服那些日夜不停的默默研究者，感懷那些不計名利的醫學發展無名功臣！

中部總代理

WELCH ALLYN

——*W.A.*公司是惟一將「*HALOGEN*」光引至臨床診斷上

- 光最強——看神經、血管最容易，最清楚　診斷快，準
- 光最白——看組織、細胞顏色準確　診斷快，準
- 燈泡壽命最長——不須經常更換　經濟省錢

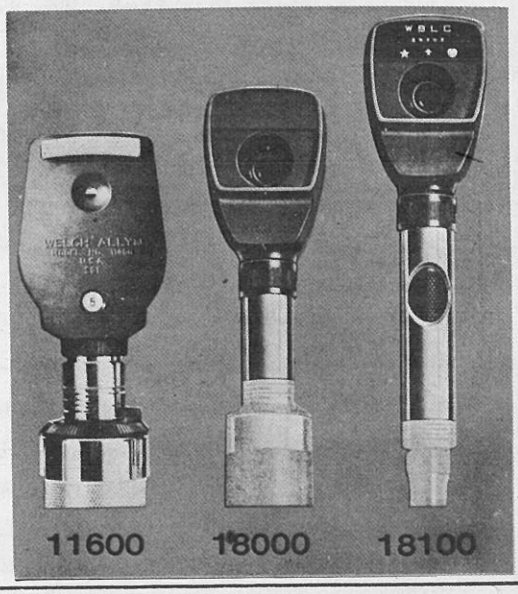
Stryker

——*Stryker*產品如下：植皮刀、磨皮機、開腦器、開胸器、骨鑽、骨鋸、口腔外科、石膏鋸、冷光手術照明頭燈、急診專用推床、翻身床、關節鏡等。

Cordis Dow Corp. ——*Cordis Dow*公司是全世界領導人工洗腎機的發展公司，除了儀器是電腦化控制系統外，還有一系列人工腎臟消耗品，隨時現貨供應。

ETHICON ——羊腸線、耐龍線、絲線、骨臘、止血紗布。

本公司門市部，有各種儀器、器材，經常現貨供應，醫院使用的設備，各科使用的消耗品，歡迎來電話索詢。



中台醫療儀器有限公司 TEL:250362

台中市三民路三段52—2號(潁川醫院隔壁)