

揭秘細胞適應缺氧機制

開拓癌症貧血新療法 三雄奪醫學諾獎



諾貝爾醫學獎

任何動物均需借助氧把

食物轉化為能量，當身體含氧量改變，體內細胞便需作出相應調整，繼續有效提供能量。3名分別來自美國和英國的科學家塞門薩、雷克利夫和凱林憑研究細胞缺氧反應的機制，揭開氧氣對細胞活動的具體影響，成為治療癌症、貧血等多種疾病的新希望，共同奪得今年度諾貝爾醫學獎。

醫學獎三雄簡介

3人在2016年同獲頒拉斯克醫學獎，表揚他們有關細胞如何適應不同氧氣環境的研究。拉斯克醫學獎是生物醫學領域最有名的獎項之一，僅次於諾貝爾獎，不少得獎者其後均得到諾貝爾獎，故有「諾貝爾醫學獎風向標」之稱。他們亦在2010年獲頒加拿大蓋爾德納國際獎。

綜合報道

凱林(62歲)

哈佛醫學院教授、癌症專家，在丹娜—法伯癌症研究所擁有專屬研究實驗室。妻子卡羅琳是乳癌外科醫生，育有一子一女。卡羅琳在2015年因腦腫瘤逝世。

雷克利夫

(65歲)

牛津大學教授，於校內設立獨立研究團隊，是研究腎病的專家，探討在缺氧環境下，人體如何產生一種能製造紅血球的荷爾蒙，從而作出調節。

塞門薩

(63歲)

美國約翰霍普金斯大學醫學教授，曾撰寫逾400篇研究論文，被引用逾13萬次。

在高中生物科老師指導下，對科學產生興趣，就讀哈佛大學期間得悉一名朋友的孩子患上唐氏綜合症，促使他決心研究兒科基因學。



黃澤蕾與塞門薩合照。(受訪者提供)



黃澤蕾(前排中)與羅偉波(前排左三)均曾在約翰霍普金斯大學醫學院於塞門薩指導下進行研究。(受訪者提供)

得獎者門生黃澤蕾 在港學以致用抗肝癌

香港文匯報訊(記者蕭桂揚)諾貝爾醫學獎得獎者之一塞門薩發現透過缺氧誘導因子(HIF)，開啟了一道生物醫學界的大門，許多後來的醫學研究與之有關。香港文匯報專訪塞門薩的門生之一、香港李嘉誠醫學院病理學系助理教授黃澤蕾，她是後續研究參與者之一。黃澤蕾向記者透露，塞門薩在90年代時並不知道研究會有如此重大的影響，只是本着濃厚好奇心和工作熱誠。而工作之餘，塞門薩更是兒子的足球教練。

黃澤蕾曾在美國約翰霍普金斯大學醫學院進行博士後研究工作，其博士生導師正是塞門薩。她向記者介紹塞門薩起初是在紅血球發現了HIF，「在氧氣充足時，HIF會自動降解，但在缺氧時，HIF會變得穩定，並引發基因表達(gene expression)」，據過去30年研究所得，由HIF引發的基因表達多達600至700種，其中微血管增生、癌細胞擴散都是被誘發的基因表達之一。這意味着HIF有如一個起動裝置，驅使細胞的多種活動。

以癌細胞生長為例，當癌細胞增生到一定程度，癌細胞便不能從血管吸收足夠的氧氣，這種低氧狀態令癌細胞的HIF「現身」，並引致癌細胞擴散到其他內臟，尋找穩定氧氣來源。科學家在發現此機制後，想出以抑制劑阻止癌細胞HIF「現身」，從而消滅癌細胞擴散。

感激恩師「終身啓迪」

塞門薩在紅血球發現HIF，啟迪不少科學家追尋腳步，在其他細胞裡找尋HIF和其引發的細胞活動，受訪者黃澤蕾是其一，她在博士後時期參與有關乳癌的HIF研究，現在更把所學放到有關香港「五大殺手」癌症肝癌的身上。她難忘過去日以繼夜困擾在各項科學難題的情景。她說，受益於塞門薩與其他導師的幫助，艱鉅的工作才稍變輕鬆，研究成果出爐的一刻極富滿足感。

黃澤蕾透露，在兩年的博士後研究，塞門薩每周單獨見學生「考試」，跟進研究進度，為了不讓老師失望，黃每次都認真準備，「他對研究非常認真執著，甚至會『逐隻字』細看論文」。她透露，塞門薩熱愛足球，更曾身兼兒子的足球教練。黃澤蕾以「終身啟迪」形容恩師，並以他作榜樣，希望有朝一日能像他一樣啟迪後輩。



黃澤蕾、羅偉波和塞門薩在醫學院大樓前合照。(受訪者提供)

門生羅偉波：恩師目睹親朋重病決意學醫

管疾病的研究。

羅偉波在塞門薩的實驗室工作長達7年，其間發生不少小插曲，實驗設置被迫推倒重來的情況很常見。他形容塞門薩的工作態度極為嚴謹，卻能同時鼓舞團隊每一個人的熱情，勉勵學生投身科學研究，與其工作是一種快樂。

香港大學李嘉誠醫學院生物醫學系助理教授黃乃琛接受訪問時表示，生物由大量細胞組成，為細胞持續供氧是一大難題，故此發現細胞如何應付「缺氧危機」顯得非常重要。另外，癌細胞經常處於低氧環境，研究亦有助科學家發展出不同的抗癌策略。

動物細胞和組織可攝取的氧含量時有變化，例如高地環境氧含量較少，當人體缺氧時，紅血球生成素(EPO)含量會增加，讓身體製造更多紅血球，亦可能製造新血管，即使早於胚胎初形成時，人體已有適應含氧量變化的能力。然而科學家一直無法解答，氧分子在這過程扮演的角色。

人體全部組織可感應含氧量變化

美國約翰霍普金斯大學教授塞門薩和英國牛津大學教授雷克利夫，多年來研究含氧量與EPO的關係，其中塞門薩運用基因改造老鼠，發現人類所有組織均能感應含氧量的變化，而非限於產生EPO的腎臟，而EPO的活躍程度，則受缺氧反應元(HRE)的脫氧核糖核酸(DNA)中一組蛋白影響，名為缺氧誘導因子(HIF)。

塞門薩於1995年進一步確認，HIF由兩組蛋白組成，分別為HIF-1 α 和ARNT(又稱HIF-1 β)。塞門薩及雷克利夫發現當含氧量偏高時，細胞只含有少量HIF-1 α ，原因是它會跟人體中的氧產生降解反應，最終消失。當含氧量下降，HIF-1 α 則會跟ARNT結合，使EPO含量上升，但科學家仍未得悉當中機制。

遺傳病基因影響細胞缺氧反應

美國哈佛大學教授凱林在研究罕見遺傳疾病「VHL症候群」時，發現當癌細胞缺乏VHL基因，細胞內的HIF-1 α 含量將非常高，而向癌細胞注入VHL基因後，細胞便恢復正常，顯示VHL基因或會影響細胞是否出現缺氧反應。雷克利夫其後再進行實驗，證實VHL基因正是HIF-1 α 降解反應的關鍵。

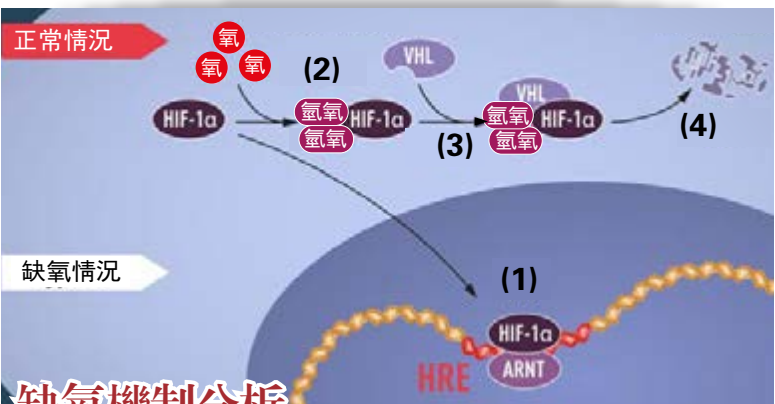
雷克利夫和凱林隨後繼續探究氧分子、VHL與HIF-1 α 之間的互動，並於2001年同時發表研究結果。兩人發現當氧含量正常時，氧分子會變成氫氧根，並與HIF-1 α 結合。VHL這時會識別出HIF-1 α ，製造降解反應，HIF-1 α 因此消失，無法促使EPO活動。而在缺氧情況下，由於氧分子減少，因此無法吸引VHL，使HIF-1 α 得以跟ARNT結合，成為HIF，進而刺激EPO活動，製造更多紅血球。

評審讚擴闊對生物反應認知

大部分疾病的其中一個根源，正是細胞無法回應含氧量變化，例如癌細胞會干擾人體製造新血管的過程，使癌細胞更易繁殖。醫學界基於塞門薩等人的研究結果，研發刺激或阻止細胞缺氧反應的藥物，例如只要讓人體製造更多紅血球，便可望治療貧血。

評審形容3人確立氧氣含量對細胞新陳代謝，以及其他生理活動的影響，大幅擴闊人們對生物反應的認知，有助革新對抗疾病的策略，他們將平均瓜分900萬瑞典克朗(約720萬港元)獎金。

■綜合報道



缺氧機制分析

- (1) 在缺氧情況下，HIF-1 α 會位於細胞核，並與ARNT結合成HIF蛋白，並成為缺氧反應元(HRE)一部分，促進紅血球生成素(EPO)表現。
- (2) 氧分子變成氫氧根，並與HIF-1 α 結合，讓VHL蛋白識別
- (3) VHL蛋白與氫氧根和HIF-1 α 結合，產生降解作用
- (4) HIF-1 α 被降解

獲獎以為惡作劇 保密被女同僚識穿

英國牛津大學教授雷克利夫憶述得悉自己獲頒諾貝爾獎的經過，稱在出席一場會議期間，接獲通知有來自瑞典的電話，他以為朋友拿他開玩笑，「當我知道確實得獎，便想到如何重新安排這一天的日程」。

雷克利夫表示，儘管他曾奪得被視為諾獎指標的拉斯克醫學獎，但從沒想過會真正得到諾貝爾獎，昨早起床時完全沒有任何期望或準備。他在通話結束後返回會議場地，應諾貝爾委員會要求，未有在會上透露得獎消息。

不過在場一名女科學家卻發現蛛絲馬跡，發覺他離開會議室時留下一杯咖啡，回來時卻拿着一杯茶，認為雷克利夫不會如此冒失，猜測他可能得獎，雷克利夫表示，「這位同僚作為科學家，自然懂得從觀察中推敲」。

清晨5時來電 「心跳立即加速」

另一位得主哈佛醫學院教授凱林表示，他在半睡半醒時，接到電話通知他獲諾獎，「作為一名科學家會特別借覺，在清晨5時收到來電號碼很長的電話，通常都是好消息，我的心跳立即加速」。

■綜合報道

應用範圍廣泛 可用於提升運動表現

塞門薩、雷克利夫和凱林揭開人類缺氧反應原理，由於機制涉及人體在不同氧含量下，身體的基本反應，故應用範圍非常廣泛，例如在劇烈運動時改善肌肉含氧量，提升運動表現。

缺氧反應亦可應用作多項醫療用途，例如腎衰竭患者由於腎功能受影響，無法製造足夠紅血球生成素(EPO)，故容易引發貧血，醫學界現時可借助缺氧反應原理刺激EPO活動，以改善這情況。科學家也正研究應用缺氧反應原理，改善人類免疫系統，並製造更多藥物治療不同疾病。

■綜合報道