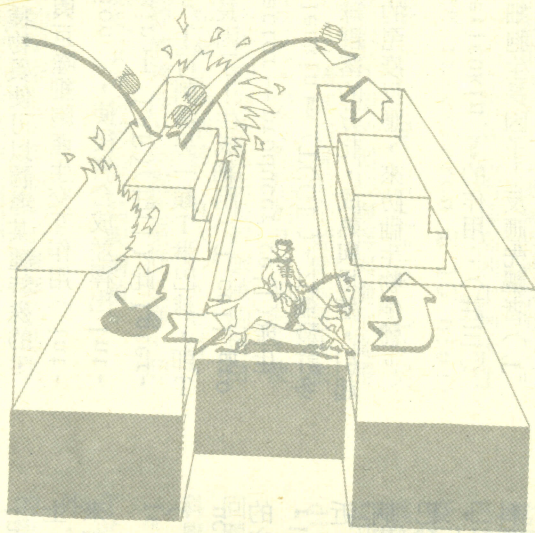




## Interleukin and Interferon

# 自我防衛的尖兵

許秉毅

楔子：

免疫學發展迄今，雖然已有近百年的歷史了，然而，它於臨床上的廣泛運用仍屬於近二、三十年來的事。尤其「單株抗體的培養」、「Interleukin 的發現」與「Interferon 的抗癌作用」更於醫學界造成了極大的震撼，使其成為一門深具潛力，倍受矚目的科學。本文依此一潮流之所趨，淺略地來探討 Interleukin 與 Interferon 於生物體免疫系統中所扮演的角色與其目今在臨床上運用的範疇。

I、Interleukin..

長久以來，科學家們便時時夢想著能夠長期而大量的來培植 T 淋巴球 (T lymphocyte)，以利於從事生化，免疫或抗病毒的研究。但由於 T 淋巴球的 life span 十分短暫有限，而使此一理想一直無法如願以償。直到最近，Interleukin-I 與 Interleukin-II 豁然發現之後，才使得此一長久以來的美夢得以成真。

### (一) Interleukin 的產生模式：(註一)

將 lectin 或抗原注入生物體後，可經由巨噬細胞 (Macrophage) 的吞噬作用 (phagocytosis) 與修剪作用 (processing) 而成為抗原性較高的物質。此種物質便可以誘導某種特殊的 T 淋巴球與巨噬細胞產生交互作用 (interaction)，使後者合成並釋出 Interleukin I (LAF) (註二) 此 Interleukin I 可刺激另一類 T 淋巴球，即 T 細胞生長因子——生成細胞 (T cell growth factor—producer cell) 產生 Interleukin II (TCGF)，以觸發許多 T 淋巴球群落的分化，成熟與增殖，引起強有力的免疫反應，來防衛生物個體。

### (二) Interleukin II 的作用：(註三)

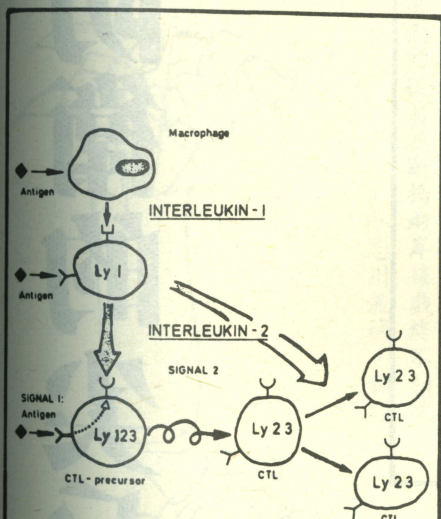
T 細胞生長因子——反應先驅者 (T cell growth factor—responsive precursor) 經抗原刺激後，將會生長許許多多的 Interleukin II receptors，成為細胞生長因子——反應者 (T cell growth factor—responder)，亦即「溶細胞」、「促進」或「抑制」的 T 淋巴球 (cytolytic or helper or suppressor T lymphocyte)。Interleukin II 便可以與之結合，並發出訊息，使此 T 淋巴球迅速分化、增殖。

### (三) Interleukin II 的臨床用途：

最近發表的若干研究報告顯示：去胸腺裸鼠 (Athyminic nude mouse) 最主要的免疫缺失在於其無法產生 Interleukin II。故即使有大量病原體侵入體內時，它們仍不能促進 T 淋巴球群落的擴大來防衛本體，最後終難逃一死。相同地，部分人類病患免疫力缺失的關鍵所在，也是由於其因先天或後天因素而喪失了產生 Interleukin II 的能力所致。故於臨床

上，此類病患可藉注入 Interleukin II 來加以治療。

此外，目前所使用的許多免疫抑制劑 (immunosuppressive agent; eg: glucocorticosteroid cyclosporin) 的主要作用機轉，即在於其能阻斷 Interleukin II 與 T 淋巴球的交互作用。最近，許多科學家們更試圖藉著 T 細胞白血病患者 (T cell lymphomas) 的淋巴球發展出新的細胞株 (cell line)，以供研究與臨床上的運用。這真是人類科學史上的一樁盛事，同時，也在醫學研究上，樹立了一個新的里程碑。(註四)



**Interleukin II 的作用方式：**  
當 Precursor cells 遇到 lectin 或 Ag 之時，細胞與 lectin 結合，後者即發出訊號，稱為 signal #1，誘導該細胞產生 TCGF receptor，然後 TCGF 即與該項 receptor 結合，再由 TCGF 產生訊號，稱為 signal #2，使該細胞發展為具有完整功能的作用細胞。

### 二、Interferon ..

干擾素 (Interferon) 為動物細胞受到病毒感染或某些物質刺激後，所產生的特殊醣蛋白 (glycoprotein)。理論上，體內任何細胞皆具有合成干擾素的潛能。其中，由病毒所誘導而出者稱為「型 1 干擾素」(type 1 interferon; 或稱  $\alpha$  &  $\beta$  interferon)，而由某些分裂劑 (mitogen) 或同種異體細胞 (allogeneic cell) 刺激淋巴球，所誘導而出者稱為「型 2 干擾素」(type 2 interferon; 或稱  $\gamma$  interferon)。此二者的生物作用大致相同，唯「型 2 干擾素」之作用及影響較「型 1 干擾素」來得複雜。(註五)

(一) 一個長遠的故事：一九五七年，亦即約當廿五年前，英國的二位大科學家 Alick Isaacs 與 Jean Lindenmeyer 首度發

現了干擾素。然而，令人深感遺憾地，當時的信服者寥寥無幾。一九六七年，Allick Issac 本人更因腦癌不幸與世長辭，使新興的生物醫學界痛失一位偉大的導師，他未酬的壯志只好留待後起新秀不斷地去探究。

在干擾素的研究初期，令科學家們深感頭痛的是：生物體內干擾素的含量非常少。因動物細胞在產生“干擾素 mRNA”的同時，也轉錄出一種抑制干擾素產生的 mRNA，可附於干擾素 DNA 上，使其喪失活性。故使體內干擾素合成的量微乎其微，並且極難純化，直到一九七六年，Knight E 才首度完全純化成功。

(二)神奇防衛尖兵：干擾素的神奇與不可思議，一方面在於其具有極高的生物活性 (mouse interferon 約  $10^6$  biologic unit / mg protein)；另一方面在於其作用的錯縱複雜與變化莫測。事實上，干擾素自身並不能使病毒失去活性；相反的，它是作用於其他細胞，使其他細胞合成抑制病毒生長與繁殖的蛋白質，藉以防衛生物個體 (註六)。此外，它尚可調節體液性及細胞性免疫反應，抑制癌細胞和正常細胞的分裂與增殖。

(三)干擾素的免疫促進作用：干擾素協助生物體對抗病毒的詳細作用機制，迄今，仍是個謎。不過，許多報告顯示：干擾素一方面可以促進致敏化 T 淋巴球 (sensitized T lymphocyte)、殺手細胞 (killer cell)、自然殺手細胞 (

natural killer cell) 的毒殺作用 (cytotoxic effect) 與巨噬細胞的胞噬作用 (phagocytosis)。另一方面，它可以促進作用細胞 (Effective cell) 與標的細胞 (target cell) 細胞膜上，某些表面抗原 (eg: H-2 or HLA) 的表現，而此作用對體內免疫系統應付被病毒感染細胞是極其必要的。此外，由許多實驗數據顯示，干擾素抗病毒與抑制癌細胞分裂的作用隨溫度之提高而增強。

(四)干擾素的免疫調節作用：干擾素除了可以間接抑制病毒的分裂外，也具有抑制正常細胞分裂與成熟的作用，所以限制了淋巴球群落的不斷擴大增殖，進而減少了免疫反應。除此，干擾素還可以藉抑制或促進許多抗體、酵素或生物媒介 (eg: cGMP, histamine & prostaglandin) 的合成，來調整整個免疫反應。

回顧與前瞻：二、三十年來，全球的許多科學家們之所以孜孜不倦地埋首 Interleukin & Interferon 的探討，除了基於一份窮究生物個體秘密的好奇心以外，更因為他們對此二者在人類種種疾病的臨床用途上，寄以無窮的厚望。

首先發現干擾素的 Lindenmann 曾經回憶道：「我覺得這是件極其自然的事，當你全心全意地去從事研究，你必然會發現些什麼。」的確，雖然人類在 Interleukin 與 Interferon 的研究上，

只不過邁出了小小的一步，未知的問題仍比比已知的要來得多得多。但只要我們能時時秉持著這份執著堅忍與不畏艱難的勇氣與決心，不斷努力，總有窺其堂奧的一天。

#### 參考資料..

- (註一) Human T Lymphocyte growth factor : regulation of growth & function of T lymphocyte-Blood March 1981.
- (註二) Two distinct factors are required for induction of T cell growth. Nature 283, 1980.
- (註三) Functional and morphological characteristics of T cell growth factor. Mol. Immunol 17.
- (註四) A lymphocyte growth factor made by a human lymphoid cell line. Immunological review (1980), Vol 51.
- (註五) Interferon and the immune system. Immunology 80, progress in immunology IV, Vol 1.2.
- (註六) The interferon system. Springer-Verlag, Wien and New York.