



他們爲什麼得獎？

諾貝爾 生理醫學獎特輯



綜觀諾貝爾生理醫學獎的歷史，可以說是一部現代醫學發展史，但亦非全部。我們看到的是現代人類在探索生命，與疾病抗爭的過程中留下的軌跡。

得獎是殊榮，立即成爲舉世注目的焦點，可是得獎的人不多。在「獎」的背後多的是獻身於此的無名英雄。得獎與否並不該是奉獻的目的，也許只能說是在追求真理的過程中一個里程碑，也是對生命的肯定吧！

對於這些得主的貢獻，以下這段話算是詮釋：「前人留下的脚印，並不是要後人踩著脚印亦步亦趨，而是啓示後人前進的方向。」—A. V. Hill.

在本期十七頁特別製作中，我們嘗試就免疫、基因遺傳和新陳代謝之方面來描敘近代醫學的變遷，倘能對您有所啓示，更是我們所期盼的。

你是誰？

分子鏡像裏的你

/ 蔡詩彥

新陳代謝、諾貝爾得主一覽表

- 1922年：A. V. Hill 發明希爾計，計算肌肉運動生熱，發現了乳酸的代謝。
- 1931年：O. H. Warburg 使用 manometry 研究細胞代謝，了解癌細胞生理；發現呼吸酶。
- 1934年：G. H. Whipple 發現肝是血液形成的重要器官，發展惡性貧血的治療方法—食用生肝。
- 1953年：Sir H. D. Krebs 發現coenzyme A，TCA cycle。
- 1955年：A. H. T. Theorell 了解，發現去氫酶的作用，增進對酶作用本質的認識。
- 1964年：K. Bloch 膽固醇，脂肪酸自然生成過程的發現，加 F. Lynen 快血中膽固醇—atherosclerosis 相關關係的研究探索。
- 1982年：S. Bergstrom 分離，純化，現各類前列腺素；了解 B. Samuelsson 其衍生，代謝過程並作用功能有助於 J. Vane 凝血機轉的認識。
- 1985年：M. S. Brown 發現膽固醇的生成和攝取調控，發掘其基因異常疾病，提供在此方面疾病的預防，診斷方法上新的方向。

新陳代謝

諾貝爾生理醫學獎 得主介紹

生物體內的大小分子從那裏來？到那裏去了？變化的過程又是如何呢？這一直都是研究生命科學中重要的問題。人們嘗試用物理，化學的方法來一一解釋這些現象，然後再加以整合，構成目前已知的生命架構。

讓我們回顧諾貝爾生理醫學獎的歷史中，以物理和化學的方法將一段段的現象由生物中剝離，加以解釋—代謝的研究上，他們留下什麼足跡？



1922

A. H. Hill
O. Meyerhof

由於發現肌肉運動生熱，觀察肌肉在無氧狀態下運動時，碳水化合物被代謝成乳酸的過程，Archibald Vivian Hill 和 Otto Meyerhof 分享1922年諾貝爾生理醫學獎的殊榮。

生於英國的 Hill 從小就是個不喜歡記憶的人，最喜歡的事是理解。後來被保薦三次才得以進入劍橋大學（Cambridge University）唸書，開始唸的是數理，一唸就是六年。後來轉移興趣，改唸生理，這才適得其所，並對肌肉的收縮產生了濃厚的興趣。

為了測量肌肉組織和神經細胞受刺激後的溫度變化，特別設計了一種儀器，可以測出數百分之一秒內大於 0.003 °C 的溫度變化，藉著它來測量肌肉運動時的溫度變化，Hill 發現：肌肉運動過程中，收縮期是不需要氧的，回復期才需要氧。他寫了兩本通俗有趣的書「Muscular Activity」和「Muscular Movement in Man」，並說：「你如果沒有肌肉，只剩下一堆白骨，是沒辦法看我的書的。」

而 Otto Meyerhof 生於德國，在海德堡大學（Heidelberg University）得到醫學博士後，原本致力於心理學和哲學的研究，後來接受另一位德國生理學家 Otto Heinrich Warburg 的建議，一生投入生理學和物理化學的探討，後來發現氧的消耗和肌肉中乳酸的代謝有密切關係而和 A.V Hill 共享殊榮。

不滿希特勒的作風，頗多批評，終於在 1938 年冬天，Meyerhof 一家被放逐，先流亡法國，輾轉到了美國，終於客死異鄉。他曾說：「我在沒有被希特勒驅出我的家園之前，我曾勸告過那

些不學無術的武夫；如果你毀滅不了任何一粒原子，任何一種化學元素，那麼你就休想惟我獨尊，所謂征服世界，在科學上說起來，乃是自取滅亡！人的死亡又何嘗不是理化的變形與變質？」道出了獨裁者的末路。

1931

O. H. Warburg

1931 Otto Heinrich Warburg 獨得這年的獎。

出身名門，家族中人才輩出。父親 Emil Warburg 是著名的實驗物理學家。O.H. Warburg 早年進入柏林大學（Berlin University）並以二十三歲之齡獲得化學博士學位，真是意氣風發。他繼續進入 Heidelberg University 攻得醫博士學位後，致力於細胞呼吸的研究，同時在當時醫療器材的改良有獨到的創見。曾有人勸他用來營利，「我不是為了利己而來的」他說。

1923 年在一個探索 Photosynthesis 的計劃中，Warburg 驚奇的發現癌細胞和正常細胞的一個不同處—癌細

胞不需要氧。後來他又首次使用 manometry 研究細胞代謝，發現一氧化碳取代氧和血紅素結合的事實。

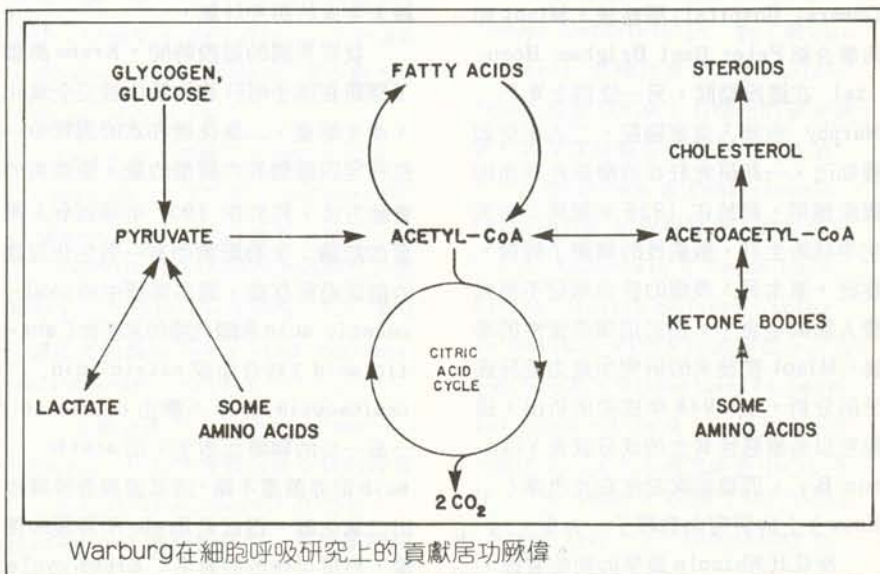
得獎後，仍致力於細胞呼吸的研究。1932 年，在他主持的 Kaiser-Wilhelm Institute 中首次成功的析出 “old yellow enzymes”，現知的 flavoproteins，又證明 FAD⁺（flavin adenine dinucleotide）正是這酶的活性部分，三年後又發現了 NAD⁺（nicotinamide adenine dinucleotide）在生物體內的 dehydrogenation reaction 佔有重要的地位，1936 年證實 NAD⁺ 在酒精生成作用中的功能。

以 Warburg 在研究細胞的呼吸作用和癌細胞的探索上的貢獻，真是本世紀最偉大的生化學家之一，並為後輩們立下不朽的里程碑。

1934

G. H. Whipple
G. R. Minot
W. P. Murphy

1934 年，George Hoyt Whipple，George Richards Minot 和 William Parry Murphy 因研究惡性貧血（Per-



nicious Anemia) 的治療有卓越的貢獻，三人合得了生醫獎。

G.H.Whipple 在 Johns Hopkins University 得到醫學博士學位後，繼續留在母校跟隨當時舉世推崇的病理學家 W.H.Welch。在這段期間，他展開 bile pigment 的研究，對攜氧的構造一紅色素的形成產生興趣。後來在 Rochester University，他設計了一個實驗：

artificial anemia experiments—用生肝來餵食長期失血而導致貧血的狗，證實了生肝可以減低貧血對生物體產生的傷害。這個結果導致 G.R.Minot 和 W.P.Murphy 使用肝在臨床上治療惡性貧血的成功，並提供了有力的驗證。

至今哈佛大學註冊處仍保存這樣一份入學申請，其中有這麼一段：「父親，本大學醫學院工友，母親，包送學生宿舍牛奶。志願：進入醫學院讀書，但付不出學費，同時公立學校畢業，平均成績不佳，但如准讀醫學，則心佳。」填寫人正是 G.H.Minot。果真學校當局讓他試讀，成績果然優異，因此成了正式學生，一直到獲頒博士學位。

在麻州綜合醫院 (Massachusetts General Hospital) 服務後，Minot 和同學合組 Peter Bent Brigham Hospital 在這段期間，另一位得主 W.P. Murphy 也進入這家醫院。二人相交如獲知己，一起研究肝在治療惡性貧血的臨床應用，終於在 1926 年發現：每天吃半磅的生肝，戲劇性的轉變了病情。從此，原本另人畏懼的致命病症不再威脅人類的生命了。由於這項決定性的進展，Minot 在後來的研究中致力於肝成分的分析，在 1948 年成功的析出，這種可以治療惡性貧血的成分就是 Vitamin B₁₂，而他的成功使在血色素 (Heme) 上的研究向前跨了一大步。

從 G.H.Whipple 最早的動物實驗，

到 G.R.Minot, W.R.Murphy 致力於臨床研究，惡性貧血，原本是絕症，人類生命的劊子手，再也不是了。

1953

Sir H. A. Krebs
F. A. Lipmann

1953 年：Sir Hans Adoff Krebs 和 Fritz Albert Lipmann 因揭開生物體內最重要的代謝及能量產生過程—TCA cycle (tricarboxylic acid cycle) 合得這年的生醫獎。

你知道嗎？urea cycle 的另一個名稱是 Krebs-Henseleit cycle，也是 Sir H. A. Krebs 發現的，那是 1932 年在 Freiburg University 的事了，另一位是德國生化學家 Kurt Henseleit。

Krebs 生於德國，但是卻是猶太後裔。雖然在學術上已有相當地位，在一片排猶太人聲浪中，還是被迫離開德國 (1933)。在英國劍橋大學 (Cambridge)，Sheffield University 繼續未完成的研究計劃。

就在英國的這段時間，Krebs 測量了醣類在鴿子的肝和胸肌中被完全氧化、產生能量、二氧化碳和水的過程中一些特定四碳酸和六碳酸的量。借助新的實驗方法，終於在 1937 年得到令人興奮的結論：生物細胞中有一個生化反應的循環過程存在，這個循環中的 oxaloacetic acid 和醣代謝的末產物 (acetic acid) 結合而成 citric acid, oxaloacetic acid 不斷由 citric acid 一步一步的轉變而產生，而 acetic acid 則亦源源不斷，這個循環最後釋放出二氧化碳。這就是 Krebs 所發現的循環，再度以他的姓命名：Krebs cycle。

而另一位，Fritz Albert Lipmann 同樣生於德國，早期曾在 Otto Warburg (1931 年生醫獎得主) 主持的實驗室研究。後來第二次世界大戰爆發，他到了美國，先後在 Cornell Medical School, New York city, Massachusetts General Hospital 從事生化的研討工作，並任哈佛大學的生物化學教授。就在那時，Lipmann 現在鴿子肝的萃取中含有一種具有催化作用，對熱安定的成分，並於 1947 年成功的分離、命名。定出它的分子結構 (1953)—coenzyme A, 藉著它 acetic acid 才得以進入生物體中最重要的能量產生過程—Krebs cycle。

1955

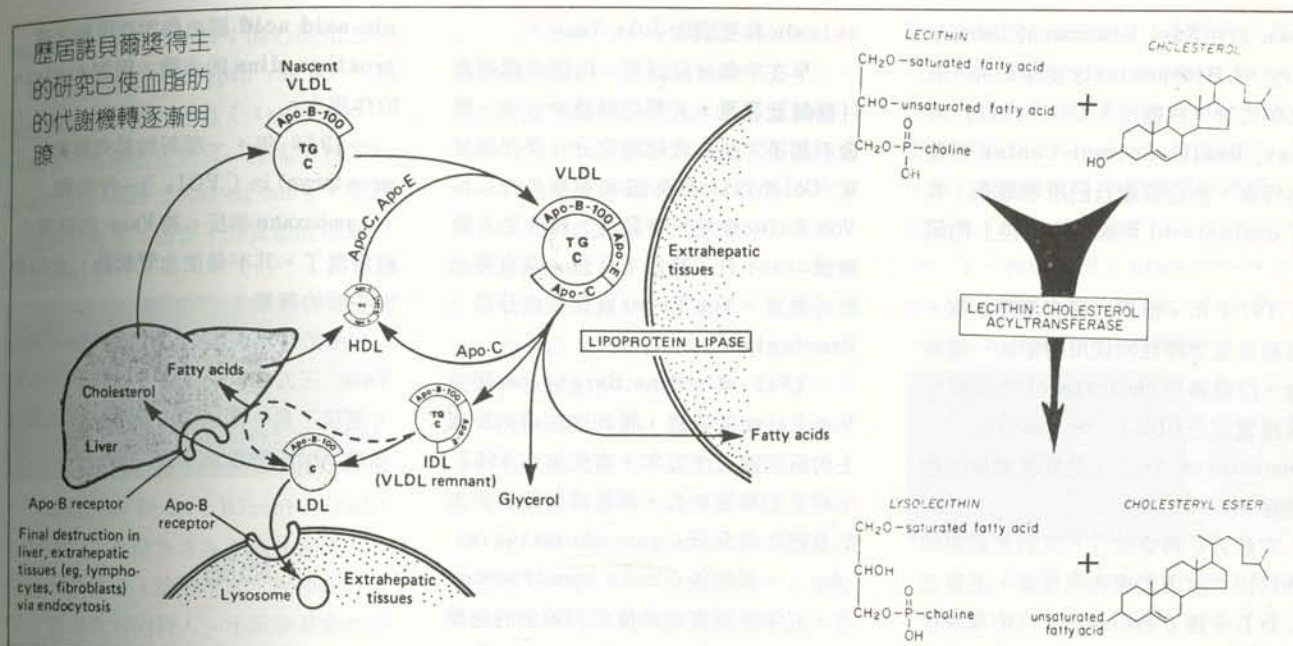
A. H. T. Theorell

1955 年，就是在 Krebs 和 Lipmann 得獎後第二年，Axel Hugo Teoder Theorell 以其在研究細胞代謝上的貢獻，研究酶在活細胞中加速氧化作用的進行，不只使酶的作用被更深入的了解，並引導後來發現養分被生物體利用，產生可用能量的方式，得到了諾貝爾獎的殊榮。

早在 1932 年，Theorell 仍是瑞典 Uppsala University 的生化副教授，他首先成功分離出 myoglobin—肌肉中的攜氧蛋白。隨後他到德國 Kaiser-Wilhelm Institute，和 Otto Warburg (1931 年得主) 一同致力於從酵母菌中分離「old yellow enzyme」(前述)，後來 Theorell 發現它是由兩部分構成的：非蛋白質的輔酶—黃色的 riboflavin (Vit B₂) phosphate 和 apoenzyme 更進一步了解，riboflavin 和氫原子結合可以促進葡萄糖的



歷屆諾貝爾獎得主的研究已使血脂肪的代謝機轉逐漸明瞭



氧化。這乃是第一次明白指出：酶的作用是共限於特定的活化中心的。

Theorell後來回到瑞典，從事另一個研究目標：oxidative enzyme cytochrome C，決定其結構。另外他在 alcohol dehydrogenase 的研究日後被發展為測定血液中酒精濃度的指標。

Krebs, Lyman, Theorell 的獲肯定，而他們的工作已為解開養分氧化產生能量的過程，寫下新頁。

1964

K. Bloch
F. Lynen

Konrad Bloch 和 Feodor Lynen 因為發現，解釋膽固醇 (Cholesterol) 和脂肪酸的合成和代謝，一同獲頒 1964 年的諾貝爾生理醫學獎。

Konrad Bloch 自 Technische Hochschule, München 畢業後，進入美國哥倫比亞大學 (Columbia University) 攻讀博士。後來在擔任哈佛大學的生化教授期間，他開始以放射性同位

素來研究細胞的代謝過程，對脂類，特別是不飽和脂肪酸有特殊的興趣。1942 年 K. Bloch 和 David Rittenberg 發現：acetic acid 是 Cholesterol 自然合成三十或更多的步驟中最重要的反應物。

就在 Bloch 研究 acetic acids 如何先合成一個小分子，再逐漸合成更大分子，以致於生成 Cholesterol 的過程，Feodor Lynen 和他的研究小組加入了 Bloch 的研究計劃。

Lynen 首先分離出形成脂肪酸和 Cholesterol 的基礎參予分子—acetyl Coenzyme A。由於這個重大發展，脂肪酸和 cholesterol 的代謝過程終於被闡明了。同時 Lynen 還發現了此代謝途徑最重要的酶—fatty acid synthase multienzyme complex。

二人的貢獻不止促進 squalene, terpenes 和人造橡膠合成步驟的發現，也使 atherosclerosis 和血中 cholesterol 濃度的研究，展開新的紀元。

1982

S. Bergstrom
B. Samuelsson
J. Hane

1985 年，K. Bloch 和 F. Lynen 以研究 cholesterol 在生物體內合成程得獎後二十一年，美國 Texas University 的 Michael Brohn 和 Joseph Goldstein 因「對了解 cholesterol 新陳代謝和治療 cholesterol 有關的疾病」有傑出的研究成果，共享諾貝爾生理醫學獎的殊榮。

當 M. Brown 在 Pennsylvania University 取得醫學博士學位的同年，J. Goldstein 在 Texas University, Health Science Center in Dallas 也得到相同的學位。二人不約而同進入 Massachusetts General Hospital 服務，一起共事兩年。爾後又一同進入國家健康中心 (NIH)。Goldstein 跟隨 1968 年得主 M. Nirenberg，在 Laboratory of Biochemical Genetics 工作，而

Brown 則在 Earl Stadman 的 Laboratory of Biochemistry 從事研究。在七〇年代初，相繼進入 University of Texas, Health Science Center 再度成為同事。決定貢獻自己所學專長，共同「cholesterol 新陳代謝調控」的研究。

1973 年，他們的研究展現新機，發現細胞僅選擇性地使用特定的一種脂蛋白，作為攝取 cholesterol 的來源。爾後證實這是 LDL (low density lipoproteins)，二人並發現攝取的控制過程。

在最近（得獎前），又引進最新的生物科技：基因工程和融合瘤，並製造出 LDL 受體（receptors）的單株抗體（monoclonal antibody）來鑑識一種 familial hypercholesterolemia 家族性高血膽固醇症患者的各種基因異常，揭開這一遺傳病的謎團，並提供診斷的依據。

由於因緣際會，兩個傑出的人才相遇相知，並共同奮鬥，埋首於茲達三十三年：實驗計劃是共同擬定的，一起聯名發表論文，連重要討論會都是一同主持的！也由於如此天衣無縫的無私合作，其成就就是有目共睹的。在診斷及治療那些因膽固醇堆積而造成的心臟血管疾病，指出一條明路，此類疾病正是在今日世界威脅人類健康的第一號殺手。

1985

A. S. Brown
J. L. Goldstein

1982 年，瑞典 Karolinska Institute 宣佈將當年的生理醫學獎頒給三位在研究前列腺素（prostaglandins）的生成有卓越貢獻的科學家：瑞典的 Sune Bergstrom, Bengt Sam-

uelsson 和英國的 John Vane。

早在半個世紀以前，兩個美國婦產科醫師就發現，人類的精液中含有一種會引起子宮肌肉收縮的成分。幾年後 M. W. Goldblatt 在英國和在瑞典的 U.S. Von Euler 幾乎同時發現：精液注入動物體中，不只子宮肌有反應，還有降血壓的效果。Von Euler 稱這些成分為“Prostaglandins”。

1945 年，Sune Bergstrom 接受 Von Euler 的建議，開始他在前列腺素上的研究達三十五年。首先他在 1957 年純化出兩種結晶。藉重當時剛發展出的氣體色層分析（gas chromatography），質譜儀（mass spectroscopy），五年後發表這兩種前列腺素的化學結構，命名為 Prostaglandin $E_1, F_{1\alpha}$ 。這段期間，他指導另一位得主 Bengt Samuelsson 加入研究，並一起發現另外三種前列腺素：PGE₂，PGF_{2 α} 和 PGD₂。

Samuelsson 的研究重點是發現前列腺素的合成及代謝，其中研究得較為透澈的是 arachidonic acid 氧化生成前列腺素的一系列過程，包括 PGG₂，PGH₂，並導致 thromboxane A₂ 的發現。Samuelsson 也同時發現 leukotrienes 的化學結構和代謝過程。

John Vane，英國人，在 1967 年使用 superperfusion 對前列腺素作 bioassay。兩年後，Vane 由患過敏症的兔子肺部分離出一些可以引起動脈收縮的物質。後來由 Samuelsson 成功分離，原來是 PGH₂ 和 Thromboxane A₂ 的混合物，而 thromboxane 不只可以引起動脈的強烈收縮，還可以使血小板產生凝集。Vane 的另一個發現是，aspirin 可以抑制這些物質的產生，後來更指出：aspirin 和其它的非固醇類抗炎藥物的作用，正是阻斷 arachido-

nic acid 經由酶的作用轉化成 prostaglandins 的步驟。解開 Aspirin 的作用之。

1976 年，一種新的前列腺素 prostacyclin (PGI₂) 作用和 thromboxane 相反，被 Vane 的研究小組發現了，其不僅使血管鬆弛，並抑制血小板的凝集。

由於 Bergstrom, Samuelsson 和 Vane 三人在前列腺素上埋首三十多年，開發了另一個醫學的新領域，並為許多疾病的治療指示了新的方向。

結語

在「新陳代謝」這個標題下，雖只有八年十六個人得獎，但他們層層揭開了物質在生物體內新陳代謝過程的神秘面紗。乍看之下，它們之間似乎並沒有關聯；把它們整合起來，卻都是息息相關，並為生命體內的反應提供了幫助後人了解的輪廓：

呼吸酵素，TCA Cycle，去氫酶的發現，還有乳酸的代謝生熱的觀察—提供了一個完整的主幹：代謝過程中參予物質的來龍去脈，有助於更多代謝過程的發現與解釋；還有能量的生成過程。

前人的貢獻，加上新科技的發展，不但在新的過程有驚人的進展，還注意到了和疾病發生之間的關聯：cholesterol 生合成過程的發現，最近發現其攝取的調控；還有 prostaglandins 的新陳代謝，都在提供疾病的診斷與治療上展開了新頁。

我們可以說的是：未知不會再是未知，已知將從未知而生。在這一連串初露的曙光中，生命的過程將不再朦朧，對它的了解也會更真切。



Magic bullet) 一般；潛心研究之後，他發現了錐紅 (trypan red)，這種色素有助於殺死錐蟲 (trypanosomes)，日後他更發現一種名符其實的神奇子彈—606 (Salvarsan)，也就是梅毒的剋星；這樣子的貢獻的確是不容忽視的！

1913

Charles Robert Richet

Charles Robert Richet (1850~1935) 是位多才多藝的法國人，不但細菌學家，病理學家，醫學統計學家，更是有名的詩人、小說家兼劇作家；Richet 從一種叫白頭翁的海底生物 (Sea anemone) 的觸角中萃取出某種有毒物質，測定其毒性劑量，在實驗過程中，他發現打入第一劑毒物的狗，復原後，若再打入第二劑，縱使是很微量，也會導致極端性的症狀，而且這些症狀與第一劑毒物所引起的疾病症狀全然不同，Richet 稱之為“過敏” (anaphylaxis)，原文就是 Opposite of immunity 的意思，這樣子的結果，說明了為何有些使用抗血清的病人，會發生血清病 (Serum sickness)，也使 Richet 捧回了 1913 年的諾貝爾醫學獎。

1919

Jules Bordet

Jules Bordet (1870~1961) 使用霍亂 (Cholera) 及黑死病 (plague) 病菌作實驗，不但窺知免疫過的動物的血清如何殺死細菌，並且得到一個結論：血清中有兩種負責免疫的因子

，其一為耐熱的特異性抗體 (heat stable specific antibody)，另一為具殺菌作用但不耐熱的因子 (heat labile factor)，Bordet 稱後者為 alexine，這是個荷蘭字，就是“防守”的意思，亦即今天我們所講的補體 (Complement)。後來，Bordet 又發現一個事實：如果把細菌與免疫血清混合，那麼藉著沉澱或離心可以把血清中的抗體分離出來；他同時指出，如果異物 (foreign body) 侵入體內，那麼身體也會如同對待入侵的細菌一般，產生特殊的抗體予以抵抗。1901 年，Bordet 跟 Octave Gengou 完成了所謂“補體固定測試 (Complement fixation test)”的血清反應試驗；他們把對霍亂有免疫能力的血清、霍亂菌以及補體混合在一起，發現混合液中的補體被抗體、細菌結合體 (antibody-bacteria combination) 所固定，這種固定的情形可藉加入紅血球及其抗體測知，如果補體沒有被固定於結合體，那麼就會附著於新加入的紅血球上，使之溶血 (lysis)，反之，若補體已被固定，則紅血球保持原狀；這個實驗使 Bordet 獲得了 1919 年諾貝爾獎評審委員們的青睞；許多年後，August von Wassermann、Albert Neiser 及 C. Bruck 就是利用這個原理，才能發展出診斷梅毒的方法—Wassermann test。

1928

C. J. H. Nicolle

Charles- Jules- Henri Nicolle (1866~1936) 致力於傷寒 (typhus) 的研究，探討由體蝨 (body louse) 所傳播的傷寒和由鼠蚤 (rat flea) 所

散布的傷寒有何不同；1909 年，他發現體蝨 (Pediculus humanus corporis) 是傷寒的菌郵 (carrier) 及主要傳播媒介 (transmitting agent)，所以他在 1928 年榮獲諾貝爾獎，除此之外，Nicolle 在牛痘 (rinderpest)、普魯斯病 (brucellosis)、麻疹 (measles)、白喉 (diphtheria) 各方面也有殊多貢獻。

1930

Karl Landsteiner

免疫化學 (Immuno-chemistry) 第一次由 Arrhenius 在 1903 年提出，之後，Karl Landsteiner (1868~1943) 發現補抗體 (haptens)，算是將免疫化學發揚光大的頭一人。1900 年，他發現，血液可依其內紅血球所含抗體 (agglutinin) 分成幾個群，Landsteiner 並且分出三種人類的血型，也就是 A 型、B 型和 O 型，1930 年，他因血液的分型得到了諾貝爾獎。Landsteiner 的另一項成績是在 1940 年與 Alexander S. Wiener 共同發現 Rh 因子。

1951

Max Theiler

1930 年，Max Theiler (1899~1972) 發現在老鼠腦內注射黃熱病濾過性病毒 (yellow fever virus)，會引起腦脊髓炎 (encephalo-mylitis)，但不像猴子和人類還會引發心臟、腎臟和肝臟的病變。皮下注射老鼠的黃熱病毒 (mouse-adapted strain)，可使猴子對黃熱病產生免疫能力，

但對人類的腎臟卻有損傷；若把黃熱病毒與黃熱病癒者的血清混合，則可使人類獲得免疫達六個月之久，而且不傷及腎臟；但，畢竟人類免疫血清取得不易，在不斷努力之下，Theiler 終在 1937 年成功的使用雞胚組織 (Chick embryo tissue) 製造出黃熱病疫苗，造福了成千上萬的人類。1951 年他得到諾貝爾獎，卻也是意料中的事了！

1954

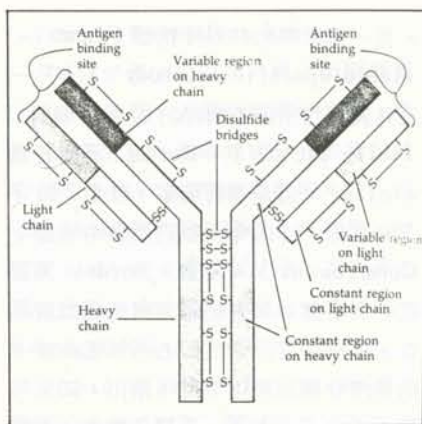
John Franklin
Thomas Huckle Weller
Frederick Chapman Robbins

John Franklin (1897~)、Thomas Huckle Weller (1915~)、Frederick Chapman Robbins (1916~) 三人共同取得 1954 年諾貝爾醫學獎，他們成功地使小兒麻痺病毒 (Poliovirus) 在體外 (in vitro) 非神經組織的組織培養中生長 (tissue culture)，打破了以往所認為，病毒只能在哺乳動物體內生長的觀念，並且發現病毒在組織培養中的活動，很容易可在一般顯微鏡下觀察，他們稱這種在組織培養中細胞因病毒而造成的特殊變化為 cytopathogenic effect；上述的觀念和方法，成為日後小兒麻痺疫苗發明的基礎。

1957

Daniel Bovet

1936 年 Daniel Bovet (1907~) 研究一種可以在人體內殺死鏈球菌 (streptococcus) 的化合物—磺胺胺劑 (Prontosil)，Prontosil 並不能在試管培養中殺死鏈球菌，這種化合物可在人體內分解出一段有殺菌作用的苯



磺胺 (Sulfanilamide)，這項研究工作對以後磺胺藥劑 (Sulfa drug) 的探索有極重大的影響；Bovet 同時也在鎮靜劑 (tranquilizers) 及催產素 (oxytocin) 方面下過一番苦功；而使他獲得 1957 年諾貝爾獎的是有關抗組織胺 (antihistamine) 及肌肉鬆弛劑 (muscle relaxant) 的研究；抗組織胺可治療許多由組織胺所引起的過敏症狀，Bovet 合成了一系列的抗組織胺藥物，雖然對臨床應用而言，有些毒性太大了，但這的確為日後適用的抗組織胺藥物的發展建立了基礎。至於肌肉鬆弛劑的探討，Bovet 在了解箭毒 (curare) 的作用後，即著手合成一些類似箭毒的化合物，配合麻醉劑，在外科手術上發揮了很大的功用；其中最重要的是琥珀胆 (succinylcholine)，它可正確的被定量，只要再加上極微量的麻醉劑就可有效的應用於開刀上。

1960

Sir F. Macfarlane Burnet
Peter Brain Medawar

Carrel 和 Guthrie 是器官移植工作的先驅，但他們始終為排斥現象所困擾，直到 Sir Frank Macfarlane Burnet (1899~) 及 Peter Brain

Medawar (1915~) 提出了獲得性免疫耐性 (acquired immunological tolerance) 的說明，排斥現象才有了合理解釋，也才了解正確的解決途徑，器官移植這才蓬勃發展了起來。Burnet 是第一位深入研究噬菌體 (bacteriophages) 增殖的人，這項工作正是現今遺傳學和分子生物學的地基，1932 年他首創的雞胚培養病毒的技术更是其後二十年中探討及分離病毒的基本大法；Burnet 同時對感冒病毒的生長、酶及遺傳機制的了解頗有所成，並且分離出導致 Q 熱 (Q fever) 的立克次體 (Rickettsial organism) — Rickettsia burnetti；然而，為他贏得 1960 年諾貝爾獎的是 1949 年與 F. Fenner 合著的免疫學專論一書，他在書中斷言：胚胎期接受抗原 (疫苗) 的動物，不會對此抗原產生抗體，將來並會對此種抗原產生耐性，視同自身的一部分。1953 年 Medawar 以實驗證實了這個說法。Burnet 另一項貢獻，是 1957 年提出抗體製造的“純系選擇理論 (clonal selection theory)”，大意是說，體內有許多不同的淋巴球，針對各種不同的抗原，產生不同的抗體，當某種抗原入侵時，其負責的淋巴球便開始增生，產生一大堆具有製造中和此一抗原之抗體的能力的淋巴球。這個理論使科學家們的焦點由抗體分子本身轉向了製造抗體的細胞。1960 年以後，Burnet 投入了自體免疫疾病 (autoimmune disease) 的研究。

1960 年諾貝爾獎的另一位得主是 Medawar，他從兔子的皮膚移植實驗中發現：獲得性的免疫反應，會導致兔子排斥移植的外來組織。於是，受到 Burnet 理論影響的 Medawar 設計了一套實驗，他為小老鼠胎兒 (fetal mice) 接種授鼠 (donormice) 的活細胞，



冷門中的熱門

/ 許榮麟

免疫 諾貝爾得主一覽表

- 1901年：西德的Emil von Behring利用馬的血清發展出抗白喉外毒素療法。白喉菌在感染人體後，分泌的外毒素會侵襲心臟，導致麻痺或使氣管阻塞而致命。貝林發明的血清抗毒素療法使白喉不再成為無可挽救的殺手。
- 1908年：西德Paul Ehrlich因從事免疫基礎研究有成而獲獎。Paul Ehrlich分離出各種與免疫有關的細胞，像在免疫作用中擔任前衛的噬菌細胞、肥胖細胞等。另外，同年獲獎的Elie Metchnikoff則以分析細胞吞噬病原體原理而受重視。
- 1913年：Charles Robert Richet發現過敏性休克症候群。
- 1919年：Jules Bordet發現血中一種蛋白質與免疫作用有關，可以協助B細胞吞噬和病毒凝聚作用。亦即目前所稱的「補體」。
- 1928年：C. J. H. Nicolle發現斑疹傷寒。這種疾病曾在全球流行，造成許多人死亡。它的症狀與傷寒相似，但病變出現在皮膚上。目前，斑疹傷寒已可用抗生素有效治療。
- 1930年：Karl Landsteiner發現並提出紅血球血型分類。
- 1951年：Max Theiler發現黃熱病。
- 1954年：John F. Enders, Tomas H. Weller和Frederick C. Robbins研究脊髓灰白質炎的濾過性病毒。
- 1957年：Daniel Bovet做抗組織胺的研究。
- 1960年：Sir Frank Macfarlane Burnet與Peter Brian Medawar同時因發現免疫耐受性獲獎。
- 1972年：G.M. Edelman與R. Porter因說明抗體的構造而獲獎。
- 1977年：R. S. Yalow提出有名的RIA測定法。
- 1980年：J. Dausset與G. D. Snell因發現白血球存在符合抗原(即HLA)獲獎。同年，哈佛醫學院的委內瑞拉籍B. Benacerraf，因提出HLA控制人類免疫反應的基因理論而獲青睞。
- 1984年：Niels K. Jerne, J.E. Kohler與Cesar Milstein同時獲獎。前二者因發現融合瘤而獲重視，目前在研究室及臨床上廣泛應用的單株抗體，即可溯自這兩人的貢獻。後者則因提出免疫的脈絡學而獲取榮譽。
- 1987年：Tonegawa發現多變性抗體發生之基本原理。

免疫

諾貝爾生理醫學獎得主介紹

利根川進因在免疫學上的特殊貢獻而獲得1987年的諾貝爾醫學獎。在諾貝爾獎八十多年的傳統，利根川是免疫學領域中獲此最高榮譽的第十九人。

這項醫學界至高的榮譽，向來頒給默默從事基礎研究，獲得改變醫學史成果的學者。免疫學領域中能出十九名諾貝爾獎得主，正說明這個園地的寬廣和艱深，以及醫界對它無止境的期待。

免疫學是基礎醫學中最熱門的學科，應用的範圍很廣，不論任何科別，從現象說明，致病機轉的解釋到診斷、治療，都須用到免疫學原理。

舉例來說，為什麼有人會得癌症？為什麼有人會氣喘？這些最根本的疑惑，目前都已可用免疫調節機能異常來解釋。

醫學界當前面臨的瓶頸，像許多令醫界束手無策的疾病，都仍有待免疫學的發展才能突破。

在歷屆因免疫學研究而獲諾貝爾醫學獎的學人介紹中，筆者將試圖展現免疫學研究在近。

免疫學在醫學史上的年齡可以說是微不足道，僅約兩百多年歷史，然其成就與應用卻有著舉足輕重的地位；尤其近百年來，免疫學的發展更是一日千里，儼然成為今日醫學之一大主流。

在中國，種痘究為何人在何時所發明已不可考，但根據醫宗金鑑的記載，早在宋神宗時，峨嵋山神人即曾為丞相王旦之子種痘，其時為十一世紀。直到十八世紀，英國駐土耳其大使夫人 Mary Montagu 為她的兒子接種天花成功，這是她在君士坦丁堡習得的方法，這才使得接種天花在歐陸盛行了起來；但儘管如此，接種天花並不能遏止天花的流行，且有時甚至會令接種者致命！

簡納 (Edward Jenner; 1749—1823) 是當時倫敦著名外科醫師 John Hunter 的得意門生，在他的學生時代，有一次於無意間聽到一位少婦說：「我不會得天花，因為我已生過牛痘。」他牢記此話。1796 年 Jenner 從一名患有牛痘的女子手上的膿疱取得淋巴液，種在一名叫做 John James Phipps 的小孩手上，6 個月後，再接種天花，結果這小孩並不發病，證實了牛痘的確可以預防天花。牛痘不但可預防天花，而且可以遏阻它的蔓延，最重要的是，由於牛痘的發現，使得天花不再是致命的疾病了。日後巴斯得將預防注射命名為 Vaccination，用以紀念簡納的偉大成就。

巴斯得 (Louis Pasteur 1822—1895) 是推動免疫學的第二位功臣。1880 年 Pasteur 從研究雞瘟中意外發現，陳舊的菌種具有免疫的效力，據此他又陸續製造出炭疽病及狂犬病疫苗。由於狂犬病原乃是濾過性病毒，因此 Pasteur 無法像研究雞瘟及炭疽病般順利地培養出病原菌，然而從觀察中他獲知此病實為神經系統的危害，因此就

抽取病兔的脊髓浸出液，放置若干日，再注入患犬體內，證實可防止患犬發病，這項發現在醫學上的貢獻當然是無庸置疑的，但更值得稱頌的是他所建立的這套免疫原則——致弱疫苗 (Attenuated vaccine)——以毒力減弱了的微生物，誘發極輕微無危險性的感染，進而獲得免疫力。

1901

Emil von Behring

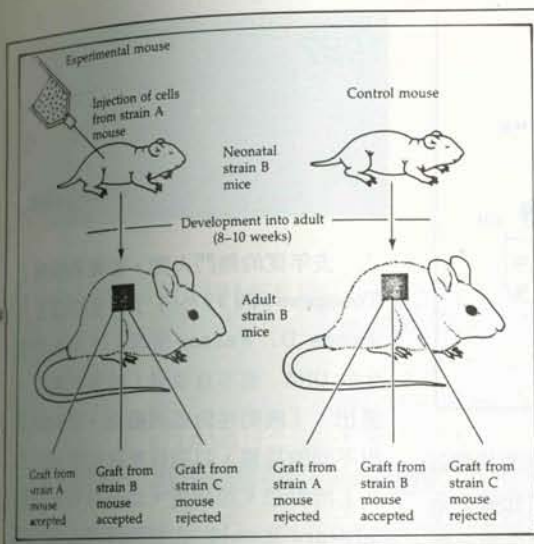
1844 年 Friedrich Löffler 發現了白喉桿菌，並表示某些動物於此菌有天然免疫能力；1888 年 Pierre Roux 及 Alexandre Yersin 證實白喉桿菌會製造某種毒素 (toxin or poisonous substance)，由於以上事實的發現 Emil von Behring (1884—1917) 認為，假如這些毒素在曾被感染過的人的體內能被中和；那麼這些毒素所造成的傷害應該是可以避免的。1890 年他在實驗中使天竺鼠獲得對白喉的免疫能力，Behring 宣稱，此乃因天竺鼠血清中產生某種可以中和白喉桿菌毒素的化學物質，他名之為抗毒素 (antitoxin)。1891 年，他證實了具有抗毒素的血清可以預防和治療白喉；稍後，Behring 又提出了“白喉毒素可刺激身體產生可直接提供免疫的抗毒素”的說法；這也就是主動免疫 (active immunity) 及被動免疫 (Passive immunity) 的基本理論。1892 年白喉抗毒素正式上市，挽救了無數患者的生命。1901 Behring 成為首次諾貝爾醫學獎的得主，這位免疫學的建立者，不但首創了體液說 (Humoral theory) 也為血清治療 (Serum therapy) 開了先河。

1908

Paul Ehrlich
Elie Metchnikoff

在體液說出現之前，細胞說 (Cellular theory) 的證明早已有了相當的時日；1884 年蘇俄生物學家 Elie Metchnikoff (1845—1916) 發現吞噬現象 (Phagocytosis)，他觀察到星魚身上的類阿米巴細胞會包圍針刺，水蚤會吞噬並破壞酵母菌，更具含義的是，高等動物結締組織及血液中的吞噬細胞具有捕捉細菌的能力，所以 Metchnikoff 認為免疫作用實乃依賴吞噬細胞，此即他所謂的細胞說；到了 1900 年，英國 Wright 和 Douglas 共同發現：在血清中有一種叫調理素 (opsonin) 的物質，可以加強白血球的吞噬能力。換句話說，他們認為細胞說與體液說都是正確的，於是長久以來兩派學說的爭論終告結束，Behring 也因此得到肯定，榮獲 1908 年的諾貝爾醫學獎。

同年諾貝爾的另一位得主係德國菌兼免疫學家 Paul Ehrlich (1858—1915)，1878 年，Ehrlich 以 Contributions to the theory and practice of histological staining 這篇論文取得博士學位，三年後在柏林的 Charité Hospital 首先提出結核桿菌的染色性質，1890 年 Ehrlich 完成了白喉抗毒素劑量強度標準化的方法，這才使得白喉毒素能在 1892 年正式上市，從此細菌學加入了臨床醫學的行列。不久，Ehrlich 又根據“人體內有特异性接受器 (Specific receptor) 可與毒素結合”的想法，發展出支鏈理論 (Side chain theory)；他認為某些特定的物質有攻擊特定細菌的功能，卻不傷及無辜，就如同神奇子彈 (



利用純種小老鼠
作組織移植的研究。

1980

J. Dausset
G. D. Snell
B. Benacerraf

G.D. Snell(1903~)利用純種小老鼠作組織移植的研究,得知染色體上有組織配合基因(histocompatibility gene; H基因),控制著細胞表面的組織配合抗體(histocompatibility antibody; H抗體),因此同一純種小老鼠間,作組織移植,不會排斥;兩種純種小老鼠間作組織移植,不會排斥;兩種純種小老鼠間作組織移植,必然排斥;兩種純種老鼠交配所得之第一子代,可接受其親代之組織,而親代並不能接受子代的組織;第一子代間可以互相授受組織而不發生排斥;第一子代間相交配,得到之第二子代假如接受第一子代之組織移植,並不一定會產生排斥,但會排斥者與不排斥者的數目有一定之比例。Snell無疑的為組織移植的遺學基礎立下了里程碑。後來人們又陸續發現,許多不同的染色體分別控制著不同強弱的H抗原,其中有一段染色體含有H基因,這是控制最強的H抗原的基因,稱之為主要組織配合系統(major histocompatibility complex; MHC),而且,所有的H抗原均可用細胞反應或皮膚移植偵察得知;據此, B. Benacerraf(1920)更進一步地探討了免疫反應與MHC的關係,發現各種不同的動物,對於某一種抗原有不同強弱的反應,這顯示免疫反應與遺傳因素有關,稍後, Benacerraf 察覺, H基因是很重要的關鍵,而且是依循著孟德爾律來進行遺傳的!

人類也有所謂的MHC; MHC乃決定於細胞膜上的H抗原,可以用白血球來檢定,稱之為HLA(human leukocyte antigen),HLA當然也

1977

R. S. Yalow

1977年,諾貝爾醫學獎由三位美國人所分享, R. Guillemin 及 A. S. Chally 乃因“控制腦下腺前葉分泌之下視丘分泌物”方面的研究有卓越的成就而獲獎, R. S. Yalow 則是因發明“放射免疫分析法(Radioimmunoassays; RIA)”而獲殊榮。在此,我們只談 Dr. R. S. Yalow。

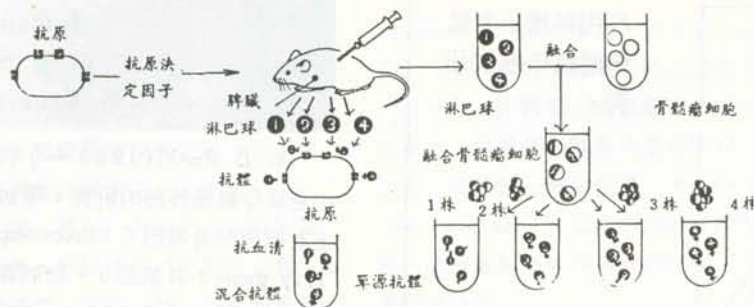
為了研究糖尿病人的血液是否較容易分解胰島素(insulin), Yalow 把經放射性標示的胰島素注射到病人體內,結果發現病人身上放射性的消失非但不比常人快,反而更慢;後來才知道,這是因為糖尿病人血漿中含有一種抗胰島素抗體(anti-insulin antibody)能與打入的胰島素結合,因此減慢了排出速率;這種意外結果,帶給他放射免疫分析的靈感,並且進一步的創造了一套分析方法,這個方法,除了具有放射性的高靈敏度與免疫的特異性外,並可應用於荷爾蒙、藥物以及毒物等的微量定量,可謂功德無量啊!

1972

G. M. Edleman
R. Porter

G. M. Edleman (1929~1966)

和 R. Porter (1917~) 是1972年諾貝爾醫學獎的共同得主,他研究的同樣是白蛋白抗體,也都是把巨大的抗體分子分解後再進行細部分析,不同的是 Porter 乃利用木瓜素(Papain)來分解抗體分子, Edleman 則是利用化學方法破壞抗體分子間較弱的化學鍵,再予組合、分析;結論當然也是相同的:抗體分子的結構是Y字型,它們上面較小而相似的部分能和抗原結合而發生作用,較大的一部分則缺乏這種能力,值得一提的是他們以分子模型說明了抗體作用部位的專一性,上述的發現與其後器官移植後排斥作用的控制、癌症及自體免疫疾病的治療均有密不可分的關係。



單株抗體的製造成功是免疫學史上的一個新里程。

是受到 H 基因的支配；以上這些都是 J. Dausset (1916~) 在 1958 年以後逐漸發現的；HLA 與免疫反應有關的理論，致此已無庸置疑了。而後又發現 B 細胞 (B-lymphocyte) 上的 HLA-DR (D-related antigen)，更讓吾人對排斥現象有了具體而深入的了解，同時也得以解釋某些疾病與 HLA 之間的奧妙關係。總言之，Snell 奠定了組織移植的遺傳基礎，Benacerraf 深入的探討了免疫與遺傳的關係，而 Dausset 則將之應用於人類，這一脈傳承的成就，當然值得肯定，所以 1980 年的諾貝爾獎頒給這三位學者也是合情合理的。

1984

Niels K. Jerne
J. F. Köhler
Cesar Milstein

1950 年 Niels K. Jerne (1911~) 曾發表過有關於免疫的自然選擇學說，這是後來 Sir Macfarlane Burnet 純系複製學說的前導理論，之後，他繼續推演，並提出了使他獲得 1984 年諾貝爾醫學獎的理論—工作網路論 (network theory)；Jerne 假設抗體的可變區 (variable region) 是決定“抗體具有可與各種抗原反應之多重性質”的原動力，而且，抗體間藉此可變區相互辨認，也就是說，抗體的可變區本

身即為抗原，它可刺激相對應的抗體以保持彼此間的連繫；從此我們知道，免疫系統實則製造抗體的細胞之間相互刺激連繫而形成的動態平衡系統。這理論，於日後單株抗體的研究有殊多影響。

Georges J. F. Köhler (1946~) 有意探討抗體的多重性質，因此他必須設法取得大量的單一抗體，然而，生物體體內的抗體均是多種抗體合成的複合物，在幾經失敗後，突發奇想“如果把骨髓瘤細胞與淋巴球結合，是否會產生單一抗體？”當他把這構想告訴 Cesar Milstein (1927~) 後，兩人開始從事融合瘤 (hybridoma) 的製造，他們利用羊的紅血球 (抗原) 注入老鼠體內，發生抗體，再取出含大量生產淋巴球的脾臟，使用聚乙二醇 (polyethylene glycol) 把這些淋巴球與骨髓瘤細胞 (myeloma cell) 融合，1974 年，Köhler 和 Milstein 製出了單株抗體 (monoclonal antibody; MCA)；單株抗體同時具有兩種融合細胞的特性，即產生抗體和無限增殖的能力。單株抗體的發明實在是免疫學上的一大突破，我們非但可以利用它來作更精確的診斷，還可作神經的研究、體內微量物質的測定，以及癌的診治，因此 Jerne Köhler 及 Milstein 三人共同獲得了 1984 年的諾貝爾醫學獎。

1987

Tonegawa

去年度的熱門人物，首推利根川 (Tonegawa; 1939~) 了，他打破了 James D. Watson 所言：「所有細胞中的 DNA 都不會改變」的傳統觀念，提出：「機動性的基因組合，協助製造出不同的抗體，以對抗無數的外來抗原。」的說法。他發現，血液及骨髓中的 pre-pre B cell 在接到抗原入侵的消息時，即開始重新排列組合基因，製造出免疫球蛋白，利根川把這種基因分成幾段，即所謂的 V-D-J 鏈 (Variable-Diverse-Joining)，可以組成十的八次方以上的抗體；這個發現，不但解開了免疫系統千變萬化之謎，同時也為抗癌方式的研究及免疫相關性疾病的探討指出一條明路。1987 年，利根川榮獲了諾貝爾獎。

結語

免疫學在以上諸多諾貝爾獎得主無數無名英雄的耕耘下，正日漸蓬勃發展、欣欣向榮，由早期受制於大自然的被動姿態，逐漸形成與之對抗的局面，譬如血清治療的發展及化學療法的創舉，到了今天，甚至是以主動的態度去發掘問題，解答問題，如器官移植的突破，HLA 的發現，以及利根川的 V-D-J 鏈，都是最佳例證，相信不久的將來，生命的奧秘終會逐一公開，當然，這正是你我共同努力的目標。



龍生龍鳳生鳳？

/ 梁偉華

遺傳 諾貝爾得主一覽表

- 1933年：Thomas Hunt Morgan 因為研究果蠅的遺傳而奠定現代遺傳學的基礎。
- 1946年：Hermann Joseph Muller 第一位利用X光使遺傳因子產生人工突變的人。
- 1958年：George Wells Beadle、Edward Lawrie Tatum：以麵包蛾為研究材料，因而發現了基因如何表現其功能。
Joshua Lederberg：發現大腸菌的基因重組現象。
- 1959年：Arthur Kornberg 和 Severo Ochoa 成功地在試管中合成DNA。
- 1962年：Maurice Hugh Frederick Wilkins 利用X光繞射來分析DNA晶體。
James D. Watson 和 Francis Crick 提出DNA的雙螺旋立體結構。
- 1965年：Francois Jacob 和 Jacques Monod 提出了MRNA和operon的理論。
Andre Lwoff：研究噬菌體的遺傳學。
- 1968年：Robert William Holley 第一位建立核酸內核苷酸次序的人。
- 1969年：Max Delbruck、Alfred Day Hershey 和 Salvador Edward Luria 發現了病毒的複製機制和遺傳結構。
- 1975年：David Baltimore、Renato Delbecco 和 Howard Temin 發現了癌腫病毒與細胞遺傳物質之間的交互作用。
- 1978年：Werner Arber 提出了限制酶的假說。
Hamilton O. Smith 證實了Arber的限制酶假說，並提供了限制酶的純化步驟。
- 1983年：Daniel Nathans 首先將限制酶用於遺傳學的研究。
Barbara Mc Clintock 發現了跳躍基因，引導未來遺傳學的發展。

基因遺傳

諾貝爾生理醫學獎得主介紹

自從西元1865年，葛利哥·孟德爾（Gregor Mendel）在奧地利布倫（現為捷克的布爾諾）的自然科學研究會的例會上，發表了使他名垂不朽的「植物雜交報告」，指出遺傳構造基礎的定律以來，這一百多年間，科學界對於遺傳機制的研究，並未停頓下來，而且還有突飛猛進的成果。

而雖然諾貝爾獎在科學上所佔的實際意義，遠比不上它在新聞價值上所散發出的光芒。但縱覽諾貝爾醫學及生理學獎中有關基因及遺傳的部分，我們仍然可以了解這幾十年來遺傳學的發展趨勢。

1933

Thomas Hunt Morgan

爲了確定 Morgan 對現代遺傳學的貢獻，他於西元 1933 年獲頒諾貝爾生理學及醫學獎。可是，當初 Morgan 在讀大學時還沒有想到將來要做些什麼事情，他只是選了在他家鄉的肯塔基州學院，順著自己的愛好，研究生物。後來他進了約翰·霍普金斯大學後，才兼修形態學和生態學。

Morgan 自西元 1909 年起，選用果蠅做爲遺傳實驗對象。因爲果蠅的卵在一天之中就變成蛆，兩三天後變成蛹，五天後變成成蟲。自卵到成蟲的生命週期只有十天左右，一年之中可以傳三十代，再加上染色體相當簡單，只有四對而已，所以用來做遺傳實驗相當方便。

Morgan 整整有二十年之久待在哥倫比亞大學的蠅室 (Fly Room) 之中，飼養著成瓶成瓶的果蠅。他自這數以百萬計的果蠅當中，研究其變異種以及世代發展，找出遺傳特徵與性別的關係，並提出連鎖的理論。他後來又耗費極大心力，動用了億萬隻果蠅和數十種不同的變種果蠅，繪出果蠅的遺傳原質圖。

Morgan 對現代遺傳學的貢獻是無以倫比的，有位英國的科學家說：「兩百年後寫出來的進化論發展史中，Thomas Hunt Morgan 的名字一定比 Charles Darwin 的名字出現的次數多。」而 1933 年的諾貝爾生理學及醫學獎頒贈給 Morgan，表示確認現代遺傳學對生理學的重要意義，以及發生學對醫學前途必然會發揮重大作用。

1946

Hermann Joseph Muller

西元 1890 年出生的 Muller 自小即很聰明，他二十歲那年讀完了哥倫比亞大學，次年獲碩士學位，獲哲學博士學位那年，他也只不過二十五歲。

Morgan 的遺傳學說創導以來，始由 Muller 在科學的分析上，獲得嚴密周詳的論據與實驗。他是第一位利用 X 光，使遺傳因子產生人工的突變作用。

Muller 在西元 1918 年於德克薩斯大學開始一系列的研究。他首先要斷定自然突變的正常出現率，然後研究各種外在力量引起的突變的出現速率，他所應用的外力有熱力和新近採用的 X 光等。Muller 震盪了果蠅染色體中的遺傳原質，使突變的出現率增加了 150 倍。而用 X 光照射果蠅的結果，竟然使物種變質，創出新的品種來。Muller 所發現的人工控制的突變證明了我們可能不必再受自然界緩慢的變化過程的支配了。

Muller 在現代遺傳學的研究上替後來的人開拓了一條道路，而他本人也因而於西元 1946 年得到了諾貝爾生理學及醫學獎。

1958

Edward Lawrie Tatum
George Well Beadle

西元 1958 年的諾貝爾生理學及醫學獎由三人獲得，他們分別是 George Well Beadle，美國生物學家；Edward Lawrie Tatum，美國遺傳學家以及 Joshua Lederberg，美國遺傳學家。

Beadle 和 Tatum 是因為發現了「基因藉著調節特定的化學反應過程而表現其功能」而得到諾貝爾獎。他們是用一種比果蠅更簡單的生物，麵包蛾 (bread moth)，來做實驗。他們把 X 光和紫外線照射所得的變種麵包蛾來做研究，因而發現在所有生物體中的生物反

應是由許多基因以逐步的方式所控制，其中每一基因在這反應中各自控制一個特別的步驟。這些生物反應由酶所催化，而每一個基因則負責合成一特定的酶。基因如果改變 (亦即突變) 則會導致酶的改變，而這又使得由原來的酶所催化的生物反應停止。

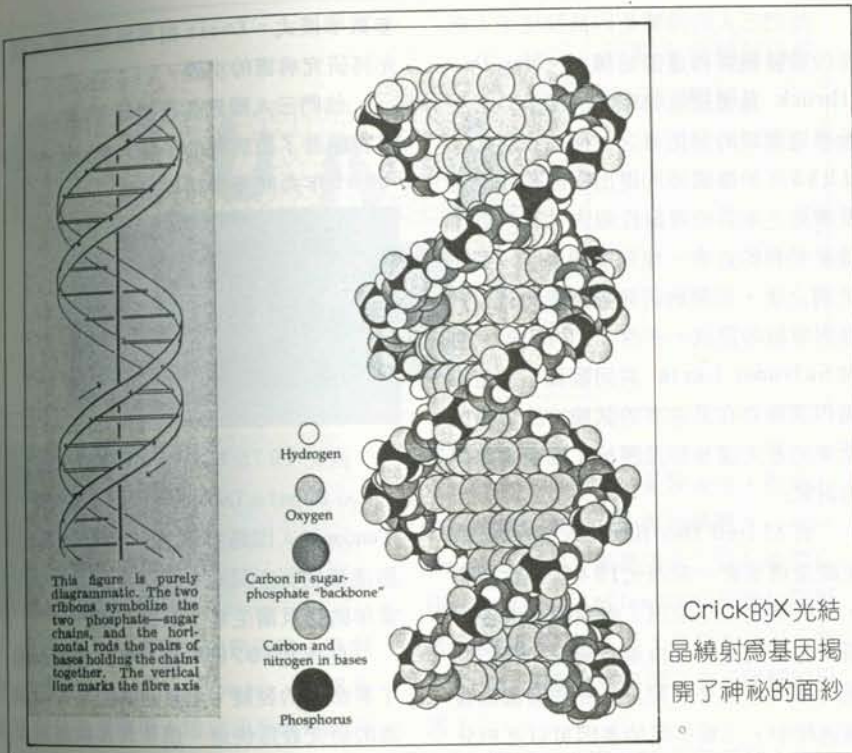
至於 Lederberg 則是因為發現了關於細菌的基因再組合 (recombination) 以及基因結構的組織化 (organization of genetic apparatus) 而得獎。他藉著 Tatum 的幫忙，發現當二個普通大腸菌的不同生化突變種混合在一起時，它們的基因會重組。而這重組過的基因會出現在後代。後來他的研究顯示細胞對細胞的接觸，以及 F 因子的有無對基因的傳遞有很大關係，這也就是細菌的性徵 (Sexuality of bacterium)。Lederberg 和他的學生 Norton Zinder 又發現了另一著名的現象：噬菌體可以帶著基因由一個細菌細胞到另一個細菌上。這也替後來的基因實驗打開了另一條大道。

1959

Arthur Kornberg
Severo Ochoa

Arthur Kornberg 和 Severo Ochoa 二人都是美國的生化學家，他們因爲成功地在試管中合成 DNA 而獲得西元 1959 年的諾貝爾生理學及醫學獎。

在西元 1955 年到西元 1960 年之間，他們發現並純化了 DNA 的聚合酶 (Polymerase) 這聚合酶在適當情況下，以自然的 DNA 分子做模板，在試管中將特定的核苷酸 (nucleotide) 的次單位 (subunit) 聚合複製出自然的 DNA 分子。他們同時亦發現在某種情況下，聚合酶可以開始一特別構造的



單DNA分子的合成。因為這些發現而使他們二人得到了諾貝爾獎。

1962

Maurice Hugh F. Wilkins
James D. Watson
Francis Crick.

西元1953年，在劍橋大學的卡文迪西研究所裏，Watson和Crick提出了DNA為雙螺旋結構的構想，並發現它的構造在生物學上的涵義。這一發現可說是本世紀科學界最重要的大事之一，它所引發的實驗，為數之多實在驚人，所謂的分子生物學（Molecular Biology）於是產生。

Watson自小即是一個天才兒童，十五歲就進入芝加哥大學就讀，攻讀生物學，並於西元1950年，僅22歲即得到印第安納大學的博士學位。西元195

0年到1951年間，他在哥本哈根大學作研究生，研究細菌病毒或噬菌體。西元1951年初他在義大利拿不勒斯學會聽見Wilkins所發表的核酸結晶X光解析像後，認為結晶學才是研究基因的捷徑。於是Watson就到英國劍橋大學的卡文迪西研究所，和物理學家Crick共同著手研究核酸。

Crick在第二次世界大戰期間，為英國海軍部從事雷達的試驗和爆炸性礦物的研究。在西元1949年，他加入劍橋的醫學研究會（Medical Research Council），在分子生物學研究室工作。西元1951年認識了Watson。

至於Wilkins這人，他是英國的生物物理學家。他在二次大戰以後，開始對DNA產生興趣，並用X光繞射分析來研究DNA。他發現DNA的分子排列相當規則，而其構造可能是螺旋體。在對這些繞射資料做更多的分析後，發

現了DNA的構造每隔一定距離即呈現著一規則性，而磷基則是在螺旋構造的外面。

Watson和Crick係綜合了許多物理和化學的研究成果，再根據遺傳物質的功能，創立了此一DNA模型。在物理結構上，他們根據了Wilkins等人利用分離DNA分子的螺旋結構。又根據DNA分子的化學成分分析，發現胸腺嘧啶與腺嘌呤、胞嘧啶與鳥糞嘧啶的比例恒為1：1，由此推論出雙股螺旋體上的鹽基應為兩兩互補。

由於這一偉大的發現，西元1962年，瑞典學院將諾貝爾生理與醫學獎頒給了他們三人。

1965

Francois Jacob
Jacques Monod
Andre Lwoff

這一年得到諾貝爾獎的三人都是法國的生物學家。Francois Jacob和Jacques Monod二人是因為他們提出了傳訊者RNA（messenger RNA）和operon的觀念而得獎；至於Andre Lwoff是因為研究噬菌體的遺傳學而獲獎。

在西元1958年，Jacob和Monod開始研究遺傳訊息是如何自細胞核中的DNA傳到細胞質中合成蛋白質的ribosome去的。西元1961年，他們提出了一項吸引人的理論：RNA分子攜帶遺傳訊息。這理論是因為RNA分子可在細胞核及細胞質中發現的這項事實而更加確定。Jacob和Monod把這可攜帶遺傳訊息自細胞核送到ribosome的特定RNA分子叫做傳訊者RNA。

Jacob和Monod也提出並非所有染色體上的基因都和蛋白質的合成有關。有些他們稱之為operator的基因可以調

節其他基因的活性。合成蛋白質的基因再加上這調節基因就形成一單位，叫做 operon。Operon 不只形成特定的蛋白質分子，而且是依細胞所需的速率去形成蛋白質。

至於 Lwoff 在西元 1950 年提出 lysogenic bacteria 在經過許多代後仍然保有一細胞破壞的主要能力 (dominant capacity for lysis)，即使在此階段沒有暴露到傳染性噬菌體。這種細胞破壞的能力是經由在紫外線下會變成傳染性而導致細胞破壞的非傳染性病毒而來的。

1968

Robert William Holley

Holley 是美國生化學家，他是第一位建立核酸之核苷酸次序的人，這對於了解遺傳機制和蛋白質合成有很大幫助。Holley 也因此而得獎。在西元 1957 年，他自酵母菌中萃取出專門運送 alanine 的 transfer RNA。然後，Holley 用 ribonuclease T 和 pancreatic ribonuclease 去把這 tRNA 切成片段。Ribonuclease T 在 guanylic acid 處作用，而 pancreatic ribonuclease 在 uridylic acid 或 cytidylic acid 處切斷之。Holley 分析這些切碎片段的胺基酸次序，互相比較而得到 tRNA 的胺基酸次序。

(至於剩下二人因資料不全未能寫出)

1969

Max Delbrück
Alfred Day Hershey
Salvador Edward Luria

他們三人的得獎是因為發現了「病毒的複製機制和遺傳結構」。Max Delbrück 是美國生物學家，他是分子生物學這領域的開拓者之一。他在西元 1935 年於德國時即提出有關基因突變及構造之本質的理論性報告，後來為了逃避納粹的迫害，他到美國去了。到了美國之後，即開始研究噬菌體，著力於基因重組的發現。在西元 1943 年，他和 Salvador Luria 共同發現了測定細菌內突變存在及速率的試驗方法，由此而來的最大進步即是開始了細菌遺傳學的研究。

而 Alfred Day Hershey 他本人是美國遺傳學家，在西元 1940 年代期間，他的研究工作指出：噬菌體的遺傳物質所包括的是可獨自進行變化，執行功能的基因。後來又發現，在噬菌體的複製過程中，二類不同的基因可以互相分離或組合以創造出一個新的基因型式。以上的研究結果也就是說：噬菌體的遺傳系統的組織方式和高等生物體的沒什麼兩樣。Hershey 後來又在噬菌體的蛋白質外殼標上了放射性的 S^{35} ，而在其 DNA 上標了放射性 P^{32} ，而將這些標示了的噬菌體和細菌放在一起使之感染。最後在細菌上只找到了放射性 P^{32} ，並沒有 S^{35} 的存在。這指出了在噬菌體繁殖過程中，DNA 負責了整個遺傳過程的連續性，那也就是說 DNA 即是細胞的遺傳物質。

Salvador Edward Luria 是美國的生物學家，他是致力於細菌對噬菌體的抵抗力。在西元 1941 年，他和 Delbrück 開始了受噬菌體感染的細菌和噬菌體間的關係的研究。Luria 分離可抵抗噬菌體侵犯的 Coliform 細菌的變異種以做為研究、分析。後來他發展了一種 fluctuation test，而 Delbrück 則利用研究結果建立了分析突變速率的一

套數學模式。Luria 則再將這套模式補充將研究病毒的突變。

他們三人雖然各自進行方向不同，但都促進了對病毒的了解，所以在西元 1969 年共同獲得諾貝爾獎。

1975

David Baltimore
Renato Delbecco
Howard Temin

西元 1975 年，David Baltimore、Renato Delbecco 和 Howard Temin 三人因為發現了「癌腫病毒與細胞遺傳物質之間的交互作用」而獲得了當年的諾貝爾生理學及醫學獎。

自西元 1970 年起，癌腫病毒學有了革命性的發展，尤其是關於 RNA 病毒的研究最為快速。而 RNA 病毒和其宿主細胞間的這種親密關係，已被公認為病毒引起細胞癌化的主因。美籍的 Temin 和 Baltimore 是推動這項研究的主要人物，在西元 1970 年夏天內短短的數星期中，他們分別宣稱發現了 reverse transcriptase，這酶是允許 RNA 病毒複製 DNA 的關鍵性物質。他們二人因為如此而開拓了癌腫病毒學的研究領域而獲得諾貝爾獎的殊榮。至於 Delbecco 則是因為奠定了穩定的實驗基礎，而使得這項研究得以飛速發展而得獎。Temin 是 Delbecco 在加州理工學院的學生，而 Baltimore 是 Delbecco 在加州的蘇克實驗室的一員大將。

Delbecco 的貢獻包括：發展出 plaque technique 以計算 DNA 病毒的數量；發展成功在試管內研究病毒導致的癌，培育了第一個有用的癌腫病毒的突變株；並且開始對重要病毒做遺傳學的分析。但他本人則並未研究過 RNA 癌腫病毒。



斑點玉黍蜀是跳躍基因的靈感。

1978

Werner Arber
Hamilton O. Smith
Daniel Nathans

這三位學者是因為他們發現「限制酶 (restriction enzyme)」，並將其運用在分子遺傳學上的成就而獲得諾貝爾獎。諾貝爾獎委員會描述他們傑出的發現與貢獻為：「限制酶之發現對遺傳學有深遠的影響，限制酶為基因活動的詳細化學分析提供了新工具。在醫學上，這方面知識的增多將可協助預防，或治療畸形症、遺傳疾病與癌症。」

但他們三人不是一起共同研究的，而是一個接一個，承續前人的結果，而自行發展下去。

Werner Arber 自西元 1960 年代起就在瑞士的日內瓦大學從事限制酶的探索。他用一種叫做 λ (lambda) 的噬菌體來做實驗，並注意到 λ 與其宿主大腸菌間有一種微妙的寄生關係，有些種的大腸菌並不能接受所有的噬菌體感染。為了解釋這現象，Arber 大膽推論了噬菌體與大腸菌之間有一種所謂的宿主控制的修飾作用。他認為細菌中有種限制酶可認出噬菌體 DNA 的狀況，若已修飾過的，就把它當成自家人；若沒有修飾過的，就把它當做侵入者而加以分

解。

Arber 的實驗結果發表後，很多人開始研究限制酶之分離與精製。其中以 Smith 的研究小組最受人注目。他們自 *Haemophilus influenzae* 分離出限制酶 Hind II 及 Hind III，並對其作用及對 DNA 的切斷方式與部位有了詳細的研究。

Nathan 在 Smith 分離成功了 *Haemophilus influenzae* 的限制酶後。不久即利用該酶以分析 SV 40 DNA 的構造，並研究其功能而獲得滿意的結果。他們的研究結果證明限制酶為研究基因的無上利器。它可在基因或 DNA 分子特定的鹼性基上作用而切成一定數目、一定大小及一定順序的 DNA 片段，將此小段分離後，可分別研究其構造及功能。

1983

Barbara Mc Clintock

諾貝爾獎選考委員會認為 Mc Clintock 所發現的跳躍基因是繼「DNA 的雙股螺旋結構」之後的現在遺傳學上第二重大發現。

Mc Clintock 從未結過婚，一生都以研究為工作。她於西元 1930 年代開始研究獲得諾貝爾獎的這個主題，她

選了一種有時出現斑點，有時無斑點的印第安種玉黍蜀做為研究材料，並在西元 1940 年代末期歸納出一個結論。她將之稱為控制因子。這個控制因子可在染色體上移動，而移動時因所處位置的不同，有時會呈顯性，有時則呈隱性。

這項結果於西元 1951 年發表在 Cold Spring Harbor 研究所的生物科學研討會上，但因其理論超越時代太多，使當時的人都無法理解認同。但隨時代轉變，她的理論終於獲得證實。例如在某突變的大腸菌 DNA 中發現了其他生物的 DNA 斷片；以及可產生耐藥性的某種基因可在各細菌間自由移動。現在將這跳躍基因叫做「transposon」。

這理論對未來分子生物學的研究有兩點重要影響：一是轉移因子將對遺傳工程的實用性影響極為深遠，其二是高等生物的基因結構並非一成不變，而是相當具有動態性的。這觀念將引導未來遺傳學的發展方向。

結語

以上所述的只是遺傳學在數十年來的部分發展，雖然自西元 1983 年後，遺傳學的研究一直未被選入諾貝爾獎中，但這幾年來遺傳學的發展進步神速，並未遭到冷落。而生物技術的開發，基因工程的進步，使得遺傳學跳出純粹理論的範疇，和實際應用結合在一起。

而這一結合，對醫學、生理學、製藥界以及農業和畜牧業等都有莫大助益。例如品種資源的保育、嵌合體動物的培育、運用大腸菌製造生長激素等，都是大家耳熟能詳的事情。相信，在不久的將來，當人們對遺傳學有了更深的了解，人類的生活也就能夠有更好的改善。